

薬生機審発 0521 第 3 号
令和元年 5 月 21 日

日本医学会 会長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長



チサゲンレクルユーセルの最適使用推進ガイドラインについて

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

今般、標記について、別添写しのとおり都道府県、保健所設置市及び特別区の衛生主管部(局)長宛て通知しましたので、御了知いただくとともに、貴会会員への周知につきご配慮よろしく申し上げます。

(写)

薬生機審発 0521 第 1 号
令和元年 5 月 21 日

各

都 道 府 県
保 健 所 設 置 市
特 別 区

 衛生主管部 (局) 長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

チサゲンレクルユーセルの最適使用推進ガイドラインについて

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

今般、チサゲンレクルユーセル(販売名:キムリア点滴静注)について、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及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

別添

最適使用推進ガイドライン

チサゲンレクルユーセル

(販売名：キムリア点滴静注)

～**B**細胞性急性リンパ芽球性白血病

及びびまん性大細胞型 **B**細胞リンパ腫～

令和元年 5 月

厚生労働省

目次

1. はじめに	2
2. 本品の特徴、作用機序	5
3. 臨床成績	6
4. 施設について	14
5. 投与対象となる患者	16
6. 投与に際して留意すべき事項	19

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる再生医療等製品：キムリア点滴静注（一般的名称：チサゲンレクルユーセル）

対象となる効能、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 CD19 陽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、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

対象となる用法及び用量又は使用方法： <医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

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。

2. 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、液体窒素気相下で凍結保存する。

3. 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>

4. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

本品の投与予定日前の 1 週間以内の末梢血白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ を超える場合、本品投与の 2 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。

(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

- ・ シクロホスファミド水和物 500 mg/m^2 を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m^2 を 1 日 1 回 4 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- ・ シクロホスファミド水和物による Grade 4^{注)} の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、シタラビン 500 mg/m^2 を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法

- ・ シクロホスファミド水和物 250 mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 25 mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- シクロホスファミド水和物による Grade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/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 v4.03 に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。

(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）

(2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合

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

製造販売業者：ノバルティスファーマ株式会社

（参考：本品の投与による副作用の治療に用いる薬剤について）

トシリズマブ（遺伝子組換え）注の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

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

2. 本品の特徴、作用機序

キムリア点滴静注（一般名：チサゲンレクルユーセル、以下、「本品」という）は、患者末梢血由来のT細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いてCD19を特異的に認識するキメラ抗原受容体（CAR）を導入し、培養・増殖させたT細胞を構成細胞とし、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、点滴で静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入されるCARは、CD19を特異的に認識するマウス由来scFv、ヒトCD8 α ヒンジ及び膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナル伝達ドメインであるCD3- ζ 及び4-1BBから構成され、CD19を発現した細胞を認識すると、導入T細胞に対して増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。本品のこれらの作用により、CD19陽性のB細胞性の腫瘍に対し、腫瘍細胞を死滅させる効果が長期に持続することが期待される。

本品の製造に先立ち白血球アフェレーシスを、本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が1,000/ μ Lを超える場合には移植細胞の生着促進等を目的としたリンパ球除去化学療法（以下、「LD化学療法」という）を行う必要があり、さらに本品の投与によりサイトカイン放出症候群（以下、「CRS」という）等の重篤な又は死亡に至る可能性がある副作用が認められる可能性がある。したがって、アフェレーシスの実施中、LD化学療法の実施中、本品の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師により、必要に応じてICU等において集学的な全身管理を含む適切な措置を行う必要がある。

3. 臨床成績

【有効性】

3.1 小児及び若年成人（AYA）の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病
小児及び AYA の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（以下、「B-ALL」という）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第 II 相試験（CTL019B2202 試験）

3 歳（スクリーニング時）～21 歳（B-ALL の初回診断時）^(注1) の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第 II 相試験が実施された^(注2)。

再発又は難治性の B-ALL 患者として、以下の①～⑤のいずれかに該当する患者が組み入れられた。

①2 回以上の骨髄再発が認められた、②同種造血幹細胞移植（以下、「HSCT」という）後に骨髄再発し、本品投与時点で同種 HSCT から 6 カ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。なお、髄外単独病変の再発は除外された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、体重 50 kg 以下の場合には目標用量（本品の製造において目標とされる用量） $2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg（許容用量（本品の投与が許容される用量）： $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg）、体重 50 kg 超の場合には目標用量 $1.0 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（許容用量： $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個）を単回静脈内投与することとされた。

なお、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、本品の投与予定日の 1 週間前以内の末梢血白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ を超える場合、本品投与の 2 日前までに以下の LD 化学療法を前処置として行うこととされた。

(1) 前処置の化学療法（LD 化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた（ただし、本品の投与前の 1 週間以内の白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以下の場合には不要とした）。化学療法の完了から本品投与までに 2～14 日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。

- フルダラビンリン酸エステル（ $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回、計 4 日静注）、及びシクロホスファミド水和物（ $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回、計 2 日静注。シクロホスファミド水和物の投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。）
- シクロホスファミド水和物による Grade 4 の出血性膀胱炎の既往がある場合、又

^(注1) 3～23 歳までの患者が組み入れられた。なお、B-ALL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照海外第 II 相試験（B2205J 試験）では、3～25 歳までの患者が組み入れられた。

^(注2) 登録から本品投与までの期間の中央値（範囲）は 45 日（30 日～105 日）であった。

はシクロホスファミド水和物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した。

- 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。エトポシドの投与は最初のシタラビン投与と同時に開始する。)

(2) 国際共同第 II 相試験の臨床成績

主要評価項目とされたNCCNガイドライン2013年度版を参考に製造販売業者が作成した効果判定基準に基づく中央判定による全寛解率 (完全寛解 (以下、「CR」という) 又は血球数回復が不完全な完全寛解 (以下、「CRi」という) を達成した患者の割合) の中間解析時点の結果は、表1のとおりであった。

表 1 全寛解率の中間解析結果
(中央判定、中間解析時点の有効性の対象集団、2016年8月17日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団 50例	
CR	34 (68.0)	
CRi	7 (14.0)	
無効又は再発	4 (8.0)	
不明	5 (10.0)	
寛解 (CR 及び CRi)	41	
(全寛解率 [98.9%CI*] (%))	(82.0 [64.5, 93.3])	

* : Clopper-Pearson 法

さらに、中央判定による全寛解率の最終解析時点の結果は、表2のとおりであった。

表 2 全寛解率の最終解析結果
(中央判定、有効性の解析対象集団、2017年4月25日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団 75例	日本人集団 2例
CR	45 (60.0)	0
CRi	16 (21.3)	1 (50.0)
無効又は再発	6 (8.0)	1 (50.0)
不明	8 (10.7)	0
寛解 (CR 及び CRi)	61	1
(全寛解率 [95%CI*] (%))	(81.3 [70.7, 89.4])	(50.0 [1.3, 98.7])

* : Clopper-Pearson 法

3.2 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (以下、「DLBCL」という) の承

認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅱ相試験（CTL019C2201 試験）

18 歳以上の再発又は難治性の成人 DLBCL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験が実施された。

再発又は難治性の CD19 陽性の DLBCL として、主に以下の①又は②のいずれかに該当し、かつ自家造血幹細胞移植施行後に再発した又は自家造血幹細胞移植の適応とならない患者が組み入れられた^(注3)。

①2 つ以上の化学療法歴（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）がある患者、②濾胞性リンパ腫が DLBCL に組織学的形質転換した患者で、濾胞性リンパ腫に対する化学療法から通算して2 つ以上かつ形質転換してから少なくとも1 つ以上の化学療法歴（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）がある患者。

本品の用法及び用量又は使用方法は、目標用量（本品の製造において目標とされる用量） 5.0×10^8 個（許容用量（本品の投与が許容される用量）： $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$ 個）を単回静脈内投与することとされた。

なお、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、本品の投与予定日の1 週間前以内の末梢血白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ を超える場合、本品投与の2 日前までに以下の LD 化学療法を前処置として行うこととされた。

(1) 前処置の化学療法（LD 化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた（ただし、本品投与前の1 週間以内の白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以下の場合には不要とした）。化学療法の完了から本品投与までに2～14 日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。

- フルダラビンリン酸エステル ($25 \text{ mg}/\text{m}^2$ を1 日1 回、計3 日静注)、及びシクロホスファミド水和物 ($250 \text{ mg}/\text{m}^2$ を1 日1 回、計3 日静注。シクロホスファミド水和物の投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。)
- シクロホスファミド水和物による Grade 4 の出血性膀胱炎の既往がある場合、又は、シクロホスファミド水和物を含むレジメンに対して化学療法抵抗性の場合、以下のレジメンを使用した。
 - ▶ ベンダムスチン塩酸塩 $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ を1 日1 回、計2 日静注

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた国際悪性リンパ腫会議により纏められた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率（完全奏効（以下、「CR」という）又は部分奏効（以下、「PR」という）が達成された患者の割合）の中間解析時点の結果は、表3 のとおりであった。

^(注3) 登録から本品投与までの期間の中央値（範囲）は54 日（30 日～357 日）であった。

表 3 奏効率の中間解析結果
(中央判定、中間解析対象集団、2016年12月20日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団 51例	日本人集団 2例
CR	22 (43.1)	1 (50.0)
PR	8 (15.7)	1 (50.0)
SD	6 (11.8)	0
PD	12 (23.5)	0
不明	3 (5.9)	0
奏効 (CR+PR)	30	2
(奏効率 [99.06%CI*] (%))	(58.8 [39.8, 76.1])	(100 [6.9, 100])

* : Clopper-Pearson 法

さらに、中央判定による奏効率の主要解析時点の結果は、表 4 のとおりであった。

表 4 奏効率の主要解析結果
(中央判定、有効性の解析対象集団、2017年3月8日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団 81例	日本人集団 2例
CR	32 (39.5)	1 (50.0)
PR	11 (13.6)	1 (50.0)
SD	11 (13.6)	0
PD	18 (22.2)	0
不明	9 (11.1)	0
奏効 (CR+PR)	43	2
(奏効率 [95%CI*] (%))	(53.1 [41.7, 64.3])	(100 [15.8, 100])

* : Clopper-Pearson 法

【安全性】

国際共同第 II 相試験 (CTL019B2202 試験、データカットオフ日 : 2017年4月25日)

有害事象は 75/75 例 (100%) に認められ、副作用は 71/75 例 (94.7%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は表 5 のとおりであった。

表 5 発現率が 5%以上の副作用

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	75例			
	全 Grade		Grade 3 以上	
全副作用	71	(94.7)	55	(73.3)
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	20	(26.7)	20	(26.7)
貧血	13	(17.3)	3	(4.0)

播種性血管内凝固	5	(6.7)	1	(1.3)
貪食細胞性組織球症	5	(6.7)	3	(4.0)
血小板減少症	5	(6.7)	5	(6.7)
好中球減少症	4	(5.3)	3	(4.0)
心臓障害				
頻脈	16	(21.3)	3	(4.0)
胃腸障害				
悪心	10	(13.3)	1	(1.3)
嘔吐	10	(13.3)	0	
腹痛	8	(10.7)	2	(2.7)
下痢	8	(10.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	19	(25.3)	7	(9.3)
疲労	9	(12.0)	0	
顔面浮腫	5	(6.7)	1	(1.3)
免疫系障害				
サイトカイン放出症候群	58	(77.3)	35	(46.7)
低 γ グロブリン血症	22	(29.3)	2	(2.7)
免疫不全症	4	(5.3)	4	(5.3)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(17.3)	7	(9.3)
血小板数減少	12	(16.0)	7	(9.3)
白血球数減少	12	(16.0)	7	(9.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(14.7)	4	(5.3)
血中ビリルビン増加	11	(14.7)	8	(10.7)
リンパ球数減少	11	(14.7)	10	(13.3)
好中球数減少	10	(13.3)	8	(10.7)
国際標準比増加	7	(9.3)	0	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6	(8.0)	1	(1.3)
血中免疫グロブリンA減少	6	(8.0)	1	(1.3)
血中フィブリノゲン減少	5	(6.7)	1	(1.3)
血中免疫グロブリンM減少	5	(6.7)	1	(1.3)
血中クレアチニン増加	4	(5.3)	3	(4.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	15	(20.0)	7	(9.3)
低リン酸血症	10	(13.3)	6	(8.0)
低カルシウム血症	9	(12.0)	3	(4.0)
低カリウム血症	9	(12.0)	6	(8.0)

水分過負荷	6	(8.0)	4	(5.3)
低アルブミン血症	5	(6.7)	1	(1.3)
高尿酸血症	4	(5.3)	1	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	7	(9.3)	0	
四肢痛	6	(8.0)	0	
神経系障害				
頭痛	13	(17.3)	2	(2.7)
脳症	6	(8.0)	4	(5.3)
精神障害				
譫妄	7	(9.3)	3	(4.0)
錯乱状態	6	(8.0)	0	
腎および尿路障害				
急性腎障害	8	(10.7)	6	(8.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害				
低酸素症	11	(14.7)	8	(10.7)
肺水腫	9	(12.0)	5	(6.7)
胸水	8	(10.7)	3	(4.0)
頻呼吸	7	(9.3)	3	(4.0)
血管障害				
低血圧	19	(25.3)	13	(17.3)
高血圧	5	(6.7)	1	(1.3)

本品投与後から 30 日以内に 2/75 例 (2.7%) の死亡が認められた。死因は、疾患進行及び脳出血各 1 例であり、そのうち脳出血 1 例では、本品及び LD 化学療法のいずれか又は両方との因果関係は否定されなかった。また、本品投与後 30 日超において、17/75 例 (22.7%) の死亡が認められ、死因は疾患進行 12 例、脳炎、全身性真菌症、細菌性下気道感染、肝胆道系疾患及び死因不明各 1 例であり、そのうち、脳炎 1 例は本品及び LD 化学療法のいずれか又は両方との因果関係が否定されず、全身性真菌症 1 例については本品との因果関係が否定されなかった。日本人患者における有害事象による死亡は認められなかった。

国際共同第Ⅱ相試験（CTL019C2201 試験、データカットオフ日：2017年12月8日）

有害事象は111/111例（100%）に認められ、副作用は99/111例（89.2%）に認められた。発現率が5%以上の副作用は表6のとおりであった。

表6 発現率が5%以上の副作用

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%)			
	111例			
	全 Grade		Grade 3 以上	
全副作用	99	(89.2)	70	(63.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	21	(18.9)	16	(14.4)
発熱性好中球減少症	14	(12.6)	14	(12.6)
好中球減少症	7	(6.3)	7	(6.3)
心臓障害				
頻脈	11	(9.9)	3	(2.7)
胃腸障害				
下痢	11	(9.9)	1	(0.9)
悪心	10	(9.0)	1	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	28	(25.2)	4	(3.6)
疲労	15	(13.5)	4	(3.6)
悪寒	9	(8.1)	0	
免疫系障害				
サイトカイン放出症候群	64	(57.7)	24	(21.6)
低γグロブリン血症	7	(6.3)	2	(1.8)
臨床検査				
好中球数減少	22	(19.8)	22	(19.8)
血小板数減少	19	(17.1)	13	(11.7)
白血球数減少	17	(15.3)	15	(13.5)
血中クレアチニン増加	7	(6.3)	4	(3.6)
神経系障害				
頭痛	10	(9.0)	1	(0.9)
脳症	7	(6.3)	5	(4.5)
浮動性めまい	6	(5.4)	0	
精神障害				
錯乱状態	6	(5.4)	1	(0.9)
腎および尿路障害				

急性腎障害	6	(5.4)	4	(3.6)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	8	(7.2)	2	(1.8)
低酸素症	6	(5.4)	3	(2.7)
血管障害				
低血圧	23	(20.7)	9	(8.1)

本品投与後から 30 日以内において、3/111 例 (2.7%) の死亡が認められた。死因は、疾患進行 3 例であり、いずれも本品又は LD 化学療法との因果関係は否定された。また、本品投与後 30 日超において、50/111 例 (45.0%) の死亡が認められた。死因は、疾患進行 42 例、多臓器機能不全症候群 2 例、脳出血、出血性十二指腸潰瘍、神経内分泌癌、肺出血、慢性腎臓病及び敗血症各 1 例であり、そのうち肺出血 1 例は本品及び LD 化学療法のいずれか又は両方との因果関係が否定されなかった。日本人患者において、有害事象による死亡は認められなかった。

4. 施設について

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

① 施設について

① -1 下記の (1) ～ (5) のすべてに該当する施設であること

- (1) 日本造血細胞移植学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科(認定カテゴリー1)又は認定カテゴリー1に準ずる診療科(認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科)を有すること。
- (2) 有害事象に対する全身管理が可能な ICU 又は PICU 等を有していること(A301 特定集中治療室管理料(1日につき)「1」特定集中治療室管理料1から「4」特定集中治療室管理料4のいずれか、又は A301-4 小児特定集中治療室管理料(1日につき)「1」7日以内の期間又は「2」8日以上期間のいずれかを届け出ている医療機関)。
- (3) 本品の製造に必要な細胞調製及び検査が適切に行えるよう、設備、手順書が整備されているとともに、通算2年以上かつ10件以上の細胞調製実績を有する医療スタッフ(医師、臨床検査技師、衛生検査技師、臨床工学技士、薬剤師又は看護師)が1名以上配置されていること。
- (4) アフェレーシス機器の使用に熟知した医療スタッフ(医師、看護師又は臨床工学技士)が配置されており、アフェレーシス中には少なくとも1名の医療スタッフ(医師、看護師又は臨床工学技士)による常時監視体制及び医師への連絡体制が整っていること。
- (5) 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関連学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム(レジストリ)」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

① -2 B-ALL 又は DLBCL の診断、治療、及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、治療の責任者を含めて複数名配置されていること。具体的には、表7の(1)～(3)のすべてに該当する医師が治療の責任者として1名配置されているとともに、表7の(1)に該当する医師が1名以上配置されていること。

表 7 治療の責任者等に関する要件

(1) 医師免許取得後、6年以上の臨床経験を有し、うち3年以上は、血液悪性腫瘍の研修を行っていること。又は、医師免許取得後、7年以上の臨床経験を有し、うち5年以上の小児血液悪性腫瘍の研修を行っていること。
(2) 造血細胞移植に関する内科又は小児科研修による診療実績が通算1年以上あり、必要な経験と学識技術を習得していること。
(3) 同種造血細胞移植の診療実績が5例以上あること

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

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

③ 不具合・副作用への対応について

③ -1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。特に、CRS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されていること。

③-2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

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

③ -3 不具合・副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

5.1 B-ALL

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本品の有効性が確認されている。
- 以下のいずれかの条件を満たす CD19 陽性の再発又は難治性の B-ALL 患者
- 2 回以上の骨髄再発が認められた
 - 同種 HSCT 後に骨髄再発し、本品投与時点で同種 HSCT から 6 カ月以上経過している
 - 同種 HSCT の適応とならない（併存疾患がある、何らかの禁忌がある、適切なドナーがない、移植歴がある場合）
 - 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完全寛解を達成しないと定義される化学療法難治性
 - フィラデルフィア染色体陽性の患者では TKI 不耐もしくは禁忌又は 2 種類以上の TKI を受けても奏効が得られない
- ② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の投与対象とならない。
- 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ない患者
 - 本品の投与時に 26 歳以上の患者
 - 髄外単独病変の再発の患者
 - 骨髄機能不全を合併する遺伝性疾患（ファンconi貧血、重症先天性好中球減少症、Shwachman-Diamond 症候群等、ただし、ダウン症候群は除く）の患者
 - バーキットリンパ腫/白血病の患者
 - 他の悪性腫瘍を合併している患者
 - Grade 2～4 の急性移植片対宿主病を合併している患者
 - 広汎性^(注4)慢性移植片対宿主病を合併している患者
 - 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者
 - 同種 HSCT を受けてから 6 カ月未満の患者
 - 本品の投与歴のある患者

(注4) 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 5 mm 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

- ③ 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン（2016年版）（日本小児血液・がん学会編）において、初発の患者で標準的な化学療法を1回施行した後に同種 HSCT の適応を検討する対象として、1歳以上の患者で、かつ hypodiploid（低二倍体）又は微小残存病変（MRD）が持続している患者等、再発リスクが高い場合が示されている。この場合、「同種 HSCT の適応とならない又は同種 HSCT 後に再発した場合」として、本品の投与を考慮できる。

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。
- 一度解凍した本品を再凍した場合
 - 患者に本品の成分に対する過敏症の既往歴がある場合
 - 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合
- ② 下記に該当する患者に対する本品の投与及び使用方法については、本品の安全性が確立されておらず、本品の投与対象とならない。
- 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未満の患者^(注5)

(注5) カルノフスキースコア及びランスキースコア

	カルノフスキースコア	ランスキースコア
	正常な活動及び作業を行うことができる。	正常な活動を行うことができる。
100	正常で愁訴なし。疾患を認めない	完全に活動的
90	正常な活動を行うことができる。疾患の軽微な徴候又は症状	身体的に激しい遊びがわずかに制限される
80	努力を伴う正常な活動。疾患の若干の徴候又は症状	激しい遊びが制限される。疲れやすいが、それ以外は活動的
	作業できない。自宅で生活し、最も必要な自分自身のことの世話ができる。	軽度から中等度の制限
70	自分の世話ができる。正常な活動又は活動的な作業を行うことができない。	活動的な遊びが大きく制限され、かつその時間が短い。
60	たまの補助を必要とするが、最も必要な自分自身の世話をすることができる。	起きている時間が50%以下で、補助/監視が付いて活動的な遊びは限られる
50	かなりの補助及び頻回の医療的ケアを必要とする	すべての活動的な遊びにかなりの補助が必要、おとなしい遊びは十分に行うことができる。
	自身の世話ができない。施設や病院のケアと同等の世話が必要。	中等度から重度の制限。
40	体が不自由である。特別な世話又は補助を必要とする。	おとなしい遊びを始めることができる。
30	著しく体が不自由である。死は差し迫っていないが、入院が指示される。	おとなしい遊びにかなりの補助が必要。
20	重症。入院が必要。活動的な支持療法が必要。	他者が始めた非常に受動的な活動に制限される（テレビなど）。
10	瀕死。致命的な経過が急速に進行する。	完全に体が不自由である。受動的な遊びさえもできない。
0	死亡。	無反応。

- 制御不能で生命の危険がある感染症を有している患者（本品の投与前 72 時間以内に血液培養陽性である場合、抗菌薬や抗真菌剤の投与にもかかわらず増悪傾向を示す場合等）

5.2 DLBCL

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本品の有効性が確認されている。
- 以下のいずれかの条件を満たす、再発又は難治性の CD19 陽性の DLBCL 患者であって、自家 HSCT の適応とならない（併存疾患がある、何らかの禁忌がある、造血幹細胞の採取ができない）又は自家 HSCT 後に再発した患者
- 初発の患者では化学療法を 2 ライン以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 ライン以上施行し、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
 - 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 ライン以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を少なくとも 1 ライン施行し、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
- ② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の投与対象とならない。
- 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ない患者
 - リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のない患者
 - 同種 HSCT の治療歴のある患者
 - 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
 - 他の悪性疾患を合併している患者
 - 本品の投与歴のある患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。
- 一度解凍した本品を再凍結した場合
 - 患者に本品の成分に対する過敏症の既往歴がある場合
 - 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合

- ② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の安全性が確立されておらず、本品の投与対象とならない。
- ECOG Performance Status が 2-4 ^(注6) の患者
 - 制御不能で生命の危険がある感染症を有している患者（本品の投与前 72 時間以内に血液培養陽性である場合、抗菌薬や抗真菌剤の投与にもかかわらず増悪傾向を示す場合等）

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資材等に基づき本品の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
- 本品投与時に infusion reaction（発熱、悪寒、悪心等）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、重篤な infusion reaction が認められた場合には、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤等）を行うこと。また、infusion reaction を軽減させるため、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。また、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は使用しないこと。
 - CRSがあらわれることがあるので、本品の投与中及び投与後は臨床症状（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、脳症、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症等）、一過性の心不全及び不整脈、腎不全、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加の確認等、観察を十分に行うこと。また、CRSの徴候が認められた場合には、他の合併症との鑑別を行うとともに、製造販売業者が提供する最新のCRS管理アルゴリズム及びCRSに対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。なお、B2202試験及びC2201試験において、本品の投与開始からCRSの初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ3.0日（1～22日）及び3.0日（1～51日）であり、表8の管理アルゴリズムを用いて治療された。

(注6) ECOG の Performance Status (PS)

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

表 8 CRS が発現した際の管理アルゴリズムの概略

段階	CRS の重症度 (症状及び状況等)	対処法
本品の投与から数時間～数日	前駆症状：微熱、疲労、食欲不振	<ul style="list-style-type: none"> 経過観察、培養検査等により感染症の可能性を除外する。 発熱性好中球減少症を考慮した抗菌剤の投与。 対症療法を行う。
第一選択の治療	症状の進行：高熱、低酸素症、中等度の低血圧	<ul style="list-style-type: none"> 酸素、補液、低用量の昇圧薬、解熱剤を投与する。
第二選択の治療	下記の症状の進行が認められる場合： <ul style="list-style-type: none"> 輸液と中～高用量の昇圧薬の投与にもかかわらず血行動態不安定 肺浸潤を含む呼吸窮迫の悪化 高流量酸素及び／又は人工呼吸管理を必要とする状態 急速な臨床的悪化 	<ul style="list-style-type: none"> トシリズマブ (体重が 30 kg 未満の患者では 12 mg/kg、30 kg を超える患者では 8 mg/kg* の 1 回目の投与を行う。
第三選択の治療	トシリズマブの効果を待っている間に臨床的改善が認められない場合	<ul style="list-style-type: none"> トシリズマブの 1 回目の投与後 12～18 時間以内に改善が認められない場合、副腎皮質ステロイドの投与を検討する。 メチルプレドニゾン 2 mg/kg から開始し、続いて 2 mg/kg/day を投与する。
第四選択の治療	第三選択の治療に対する反応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"> 副腎皮質ステロイドに対する反応が 24 時間以内に見られない場合、トシリズマブ (体重が 30 kg 未満の患者では 12 mg/kg、30 kg を超える患者では 8 mg/kg* の 2 回目の投与を検討する。
第五選択の治療	第四選択の治療に対する反応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"> 副腎皮質ステロイド及びトシリズマブの 2 回目の投与に対する反応が 24 時間以内に見られない場合又は臨床症状が悪化した場合、トシリズマブ (体重が 30 kg 未満の患者では 12 mg/kg、30 kg を超える患者では 8 mg/kg* の 3 回目の投与を検討する。
第六選択の治療	第五選択の治療に対する反応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"> 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 (遺伝子組換え) 等の抗 T 細胞療法を検討する。

*臨床試験では 800 mg/body を超えた用量で投与された患者が認められた

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

- 神経障害があらわれることがあるので、本品の投与中及び投与後には臨床症状 (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) の確認等、観察を十分に行うこと。
- 本品の投与後数週間以上にわたり、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。

- 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。さらに、低 γ グロブリン血症があらわれることがあるので、本品の投与前及び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、必要に応じて免疫グロブリン製剤の投与を行うこと。
- B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、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。
- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
- 意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。