

平成31年2月20日(水) 18時から20時まで
TKP新橋カンファレンスセンター ホール1A

**薬事・食品衛生審議会
再生医療等製品・生物由来技術部会
議事次第**

1. 開会

2. 非公開案件

[審議事項]

- 議題1 再生医療等製品「コラテジェン筋注用4mg」の製造販売承認の可否、条件及び期限の要否並びに再審査期間の指定の要否について
- 議題2 再生医療等製品「キムリア点滴静注」の製造販売承認の可否、条件及び期限の要否並びに再審査期間の指定の要否について
- 議題3 Cx601を希少疾病用再生医療等製品として指定することの可否について

[報告事項]

- 議題4 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第4条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用規程の承認及び同第13条に基づく遺伝子組換え生物等の第二種使用等の拡散防止措置の確認を行った品目について

3. その他

4. 閉会

報道発表用資料 予定される品目の概要

一般的名称	ベペルミノゲン ペルプラスミド
販売名	コラテジェン筋注用 4mg
申請者名	アンジェス株式会社
品目の概要	大腸菌を宿主として製造される5,181塩基対からなるヒト肝細胞増殖因子をコードするcDNAを含むプラスミドの注射用製品
効能、効果又は性能	標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）における潰瘍の改善
用法及び用量又は使用方法	通常、成人には、投与対象肢の虚血部位に対して1カ所あたり本品0.5mgを8カ所に4週間間隔で2回筋肉内投与する（1回総計4mg）。なお、臨床症状が残存する場合には、2回目投与の4週後に3回目の投与を行うこともできる。また、投与に際しては、日局生理食塩液で希釈し、希釈後の1カ所あたりの薬液量は3mLとし、投与対象筋が小さい場合には2mLまで減じてよい。
条件及び期限付承認への該当性	該当（期限：5年）
有効性評価の概要	2つの国内臨床試験及び1つの臨床研究では、複数の潰瘍がある場合は原則として最大潰瘍を評価対象潰瘍とし、本品4mgが2回あるいは3回投与された。本品初回投与から12週後の評価対象潰瘍の完全閉鎖率は、閉塞性動脈硬化症では50.0%（7/14例）、バージャー病では60.0%（6/10例）であった。閉塞性動脈硬化症を対象とした試験におけるプラセボ投与群の評価対象潰瘍の完全閉鎖率は20.0%（1/5例）であった。
製造販売後の評価の計画の概要	承認条件評価として、標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）のうち、本品が使用された全患者（本品群）並びに本品が投与されない患者（対照群）を調査対象とした使用成績比較調査を実施し、本品の有効性及び安全性の評価を行う。有効性については、評価対象潰瘍の完全閉鎖率を本品群と対照群で比較する。また、安全性については、本品群について不具合・副作用の発生状況の評価を行う。
備考	承認条件： 1. 重症化した慢性動脈閉塞症に関する十分な知識・治療経験を持つ医師のもとで、創傷管理を複数診療科で連携して実施している施設で本品を使用すること。 2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。 海外での承認状況：2019年1月現在、本品が承認されている国はない。

遺伝子治療用製品 1 プラスミドベクター製品
ベペルミノゲン ペルプラスミド

再生医療等製品 **コラテジェン®筋注用 4mg (案)**

再使用禁止

【警告】

- (1) 本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族に説明し、文書同意を取得した上で使用すること。
- (2) 重症化した慢性動脈閉塞症に関する十分な知識・治療経験を持つ医師のもとで、創傷管理を複数診療科で連携して実施している施設で、本品を使用すること。

【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) 投与部位筋肉及び周辺組織に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者〔本品が血管新生作用を有するため、悪性腫瘍の成長を促進させるおそれがあるため。「重要な基本的注意」の項参照〕

【形状、構造、成分、分量又は本質】

1. 成分

本品は、1バイアル中（1.6mL）に下記成分を含有する

成分		含量
主成分	ベペルミノゲン ペルプラスミド	4mg
副成分	塩化ナトリウム	14.4mg
	pH調整剤	適量

2. 性状

性状	無色澄明の液
pH	5.0 ~ 7.5
浸透圧比	0.9 ~ 1.1

3. 主成分に関する理化学的知見

(1) 一般的名称

ベペルミノゲン ペルプラスミド
Beperminogene Perplasmid

(2) 本質

ベペルミノゲン ペルプラスミドは、ヒト肝細胞増殖因子を発現するプラスミド DNA である。ベペルミノゲン ペルプラスミドは、5,181塩基対（分子式 $C_{101083}H_{126988}N_{38804}O_{62172}P_{10362}$ 、分子量 3,201,254.68）からなり、サイトメガロウイルスプロモーター／エンハンサーにて制御されるヒト肝細胞増殖因子 cDNA、pUC 由来配列及びカナマイシン耐性遺伝子等を含む。

取扱説明書等を必ずご参照下さい

4. 包装

1 箱に 1 バイアルのコラテジェン筋注用 4mg が包装されている

【効能、効果又は性能】

標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）における潰瘍の改善

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- (1) 本品の安静時疼痛及び下肢切断の回避に対する有効性は確立していない。
- (2) 本品の投与に際しては、本品の有効性が確認された潰瘍の大きさ等について【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3) 骨もしくは腱の露出を伴う潰瘍を有する患者又は壊死を有する患者に対して本品を投与しないこと。
- (4) 下肢の広範囲に壊死組織が広がっている患者や、抗菌剤による制御が不能で生命を脅かすような感染症を下肢に有している患者に対して本品を投与しないこと。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、成人には、投与対象肢の虚血部位に対して 1 カ所あたり本品 0.5mg を 8 カ所に 4 週間間隔で 2 回筋肉内投与する（1 回総計 4mg）。なお、臨床症状が残存する場合には、2 回目投与の 4 週後に 3 回目の投与を行うこともできる。また、投与に際しては、日局生理食塩液で希釈し、希釈後の 1 カ所あたりの薬液量は 3mL とし、投与対象筋が小さい場合には 2mL まで減じてよい。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞

1. 投与部位の決定及び投与方法に関する注意

【臨床成績】の項を参考に、血管造影、CTA、MRA、超音波検査等の画像診断により虚血領域を同定した上で投与部位を決定し、投与の際には、薬液が確実に筋肉内に注入されたことを超音波検査で確認しながら行うこと。

2. 適用上の注意

- (1) 投与部位
下肢虚血部位の筋肉内のみ投与すること。
- (2) 調製時
 - 1) 調製の際は穏やかに振って混和させること（激しく振とうしないこと）。
 - 2) 調製後は直ちに使用すること。調製後直ちに使用しない場合は、冷暗所に保存し 24 時間以内に使用すること。
- 3) 調製後の残液は適切に廃棄すること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 投与部位以外に活動性の悪性腫瘍のある患者 [本品による全身での肝細胞増殖因子の増加の可能性は低い、肝細胞増殖因子の増加は悪性腫瘍の成長を促進させる可能性があるため。]
- (2) 増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性のある患者 [本品により網膜部位での肝細胞増殖因子の増加の可能性は低い、肝細胞増殖因子の増加は症状を悪化させる可能性があるため。]
- (3) アレルギー素因のある患者 [本品の製造工程で、大腸菌及びカナマイシンが用いられているため。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 使用に当たっては、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

適正な使用のために必要な事項について、患者に対して説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努めること。また、本品による治療の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、本品の使用を検討すること。

- (2) 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍を認めた事例が報告されている。悪性腫瘍の成長を促進する危険性があることから、本品の投与開始に際しては、必ず問診等を行い悪性腫瘍又はその既往について考慮すること。また本品による治療後は、長期的に十分な観察を行うこと。
- (3) 本品投与にアナフィラキシー等の過敏症が発現する可能性があることから、その兆候や症状について患者に十分に説明し、異常が認められた場合には速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。
- (4) 投与肢に抗菌薬等で制御困難な感染症が認められる場合は、感染症を治療した後に本品を投与すること。

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）

併用注意（併用に注意すること）

骨髄細胞移植による血管新生療法、末梢血単核球移植あるいは自家骨髄単核球移植による血管再生治療等の末梢動脈疾患に対する先進医療等〔これらの療法あるいは治療と併用した経験がないため。〕

4. 不具合・副作用

国内及び外国での7つの臨床検討において総症例187例中64例（34.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛8例（4.3%）、大腸ポリープ5例（2.7%）、末梢性浮腫5例（2.7%）、四肢痛4例（2.1%）、C-反応性蛋白増加4例（2.1%）等であった。〔承認申請時〕

(1) 重大な副作用

悪性腫瘍：胃腺癌1例（0.5%）、結腸癌1例（0.5%）、胃癌1例（0.5%）、膵癌1例（0.5%）、前立腺癌1例（0.5%）、食道扁平上皮癌1例（0.5%）、子宮平滑筋肉腫1例（0.5%）の報告があるので、投与後は定期的に観察を行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用の発生状況の概要

	5%未満
投与部位の状態	注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位不快感
全身障害	末梢性浮腫
胃腸障害	大腸ポリープ
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛
神経系障害	錯感覚
臨床検査	C-反応性蛋白増加

5. 高齢者への適用

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児への適用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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〔臨床試験での投与経験はなく、動物実験においては核酸断片の胎盤移行性が認められているため¹⁾。〕
- (2) 授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること〔臨床試験での投与経験はなく、動物実験においては核酸断片の乳汁移行は確認していないため。〕

(3) 小児を対象とした臨床試験は実施していない。

【臨床成績】^{2) 3) 4)}

閉塞性動脈硬化症を対象とした二重盲検比較試験 (ASO 第Ⅲ相試験)、バージャー病を対象とした一般臨床試験 (TAO 一般臨床試験) 及び両病態を対象とした臨床研究 (先進医療 B 臨床研究)

1) 潰瘍の改善

3 つの臨床検討では、複数の潰瘍がある場合は原則として最大潰瘍を評価対象潰瘍とし、本品 4mg を 2 回あるいは 3 回投与した。本品初回投与から 12 週後の評価対象潰瘍の完全閉鎖率は、閉塞性動脈硬化症では 50.0% (7/14 例)、バージャー病では 60.0% (6/10 例) であった。一方、閉塞性動脈硬化症のみで検討されたプラセボ投与での評価対象潰瘍の完全閉鎖率は 20.0% (1/5 例) であった。

試験名	対象	本品投与群		プラセボ群	
		評価例数	完全閉鎖	評価例数	完全閉鎖
ASO第Ⅲ相試験	閉塞性動脈硬化症	14	7	5	1
TAO一般臨床試験	バージャー病	9	5	—	—
先進医療B臨床研究	バージャー病	1	1	—	—

2) 潰瘍の大きさ

本品投与前の評価対象潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) は、閉塞性動脈硬化症 14 例では平均 11.2mm (最小～最大: 1.4～27.9mm)、バージャー病 10 例では平均 15.9mm (5.9～29.9mm) であった。完全閉鎖を認めた評価対象潰瘍の本品投与前の大きさは、閉塞性動脈硬化症 7 例では平均 11.6mm (1.4～27.9mm)、バージャー病 6 例では平均 11.8mm (5.9～19.5mm) であった。一方、プラセボ投与 5 例での投与前の評価対象潰瘍の大きさは、平均 9.3mm (4.4～14.4mm) で、完全閉鎖を認めた 1 例の評価対象潰瘍の大きさは、4.4mm であった。

3) 投与部位の決定及び投与の方法

3 つの臨床検討において、投与部位の決定及び投与の方法は同一の方法で行われた。下肢動脈の画像 (血管造影、CTA、MRA 又は超音波検査) により動脈の閉塞部位又は側副血行路の血流が減弱する部位を同定し、閉塞部位毎 (前脛骨動脈、後脛骨動脈又は腓骨動脈の血流支配) に設定された筋肉内に本品が確実に投与されていることを超音波検査で確認しながら投与された。

【原理・メカニズム】

本品を筋肉内投与することで、ベペルミノゲン ペルプラスミドが細胞内に取り込まれ、ヒト肝細胞増殖因子が産生され、その生理活性に基づき血管新生作用を示す。

【体内動態】

1. 血中濃度⁵⁾

閉塞性動脈硬化症患者又はバージャー病患者の日本人 (16 例) 及び閉塞性動脈硬化症患者の外国人 (99 例) での検討において、ベペルミノゲン ペルプラスミドは、下肢筋肉内投与 4 時間あるいは 1 日後ではほぼ全例で血液中に検出されたが、投与 1 週後では血液中に検出された症例は一部であり、2 回目あるいは 3 回目投与でも同様の結果であった。また、投与 2 週あるいは 4 週後において血液中に検出された症例は少なく、投与 3 箇月及び 6 箇月後では全例で定量下限値未満であった。

2. 分布・代謝⁶⁾

健康成人のヒト血清を用いた *in vitro* 試験において、ベペルミノゲン ペルプラスミドの活性体の消失半減期は 37 秒であり、ヒト血清中で速やかに活性を持たない核酸断片へ代謝された。

参考（動物実験）

雌雄ラットの大腿部に 1.5mg/kg の用量で単回筋肉内投与した時、ベペルミノゲン ペルプラスミドは投与 1 日後に投与部位筋肉、肺、心臓、脾臓、腎臓、膵臓、小腸、大脳、副腎及び非投与部位筋肉で認められたが、投与 4 日後では投与部位筋肉を除く全ての組織において定量下限値（50 copies/ μ g DNA）未満となった。なお、雄性ラットにおける投与部位筋肉中のベペルミノゲン ペルプラスミド濃度は半減期 21 日で低下した。

3. 排泄⁷⁾

参考（動物実験）

雌雄ラットに 1.5mg/kg の用量で単回静脈内投与した時、尿中のベペルミノゲン ペルプラスミド濃度は投与後 168 時間まで定量下限値（50 copies/ μ g DNA）未満であった。

【貯蔵方法及び有効期間等】

<貯蔵方法>

凍結（-35~-15℃）保存、遮光。

<使用期限>

5 年間。

【承認条件及び期限】

<承認条件>

<期限>

年

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) アンジェス株式会社、社内資料（胎盤移行性）
- 2) アンジェス株式会社、社内資料（閉塞性動脈硬化症に対する国内臨床試験成績）
- 3) アンジェス株式会社、社内資料（パージャヤー病に対する国内臨床試験成績）
- 4) アンジェス株式会社、社内資料（閉塞性動脈硬化症及びパージャヤー病に対する臨床研究）
- 5) アンジェス株式会社、社内資料（血中濃度）
- 6) アンジェス株式会社、社内資料（分布・代謝）
- 7) アンジェス株式会社、社内資料（排泄）

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

文献請求先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10

TEL: 0120-753-280

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

アンジェス株式会社

〒108-0014 東京都港区芝四丁目 13 番 3 号

TEL:

[販売元]

田辺三菱製薬株式会社

〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10

TEL:06-6205-5085

報道発表用資料 予定される品目の概要

一般的名称	チサゲンレクルユーセル
販売名	キムリア点滴静注
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
品目の概要	<p>キムリア点滴静注（以下、「本品」）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 CAR（キメラ抗原受容体）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。</p>
効能、効果又は性能	<p>【効能、効果又は性能】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <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 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。 <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
用法及び用量又は使用方法	<p>【用法及び用量又は使用方法】</p> <p>〈医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送〉</p> <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。 <p>〈医療機関での受入れ～投与〉</p>

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/ μ 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

- 1) シクロホスファミド水和物 500 mg/m²を1日1回2日間点滴静注及びフルダリンリン酸エステル 30 mg/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。
- 2) 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、シタラピン 500 mg/m²を1日1回2日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(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

- 1) シクロホスファミド水和物 250 mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダリンリン酸エステル 25 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) 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 v.4.03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)

	<p>(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</p> <p>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。</p>
条件及び期限付承認への該当性	非該当
有効性評価の概要	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 歳（スクリーニング時）～21 歳以下（初回診断時）の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病患者（B-ALL）を対象とした国際共同第 II 相試験において、主要評価項目とされた全寛解率（完全寛解又は血球数回復が不十分な完全寛解）は、中間解析時点（N=50）で 82.0% [98.9%信頼区間：64.5%, 93.3%] であり、本試験の主要目的を達成した。なお、日本人 2 例を含む最終解析時点（N=75）での全寛解率は 81.3% [95%信頼区間：70.7%, 89.4%] であった。 <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の再発又は難治性の成人びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者（DLBCL）を対象とした国際共同第 II 相試験において、主要評価項目とされた奏効率（完全奏効又は部分奏効）は、中間解析時点（N=51）で 58.8% [99.06%信頼区間：39.8%, 76.1%] であり、本試験の主要目的を達成した。なお、日本人 2 例を含む主要解析時点（N=81）での奏効率は 53.1% [95%信頼区間：41.7%, 64.3%] であった。
製造販売後の調査の計画の概要	<p>使用実態下で、本品を 25 歳以下の CD19 陽性再発又は難治性の B-ALL 及び成人の CD19 陽性再発又は難治性の DLBCL に投与したときの、安全性及び有効性を検討することを目的に、製造販売後データベース調査（全例調査）を実施する。再審査期間は 10 年である。</p>
備考	<p>【承認条件】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。 <p>海外での承認状況：米国（B-ALL 2017 年承認、DLBCL 2018 年承認）、欧州（B-ALL、DLBCL いずれも 2018 年承認）</p> <p>希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(28 再) 第 3 号、2016 年 5 月）</p>

ヒト体細胞加工製品
チサゲンレクルユーセル製剤
再生医療等製品
キムリア® 点滴静注

再使用禁止



【警告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)

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。(「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)

(赤字・赤枠)

【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。

(赤枠)

【形状、構造、成分、分量及び本質】

本品は下記成分を含有する。

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50 kg以下) 又は 0.1 × 10 ⁸ ~ 2.5 × 10 ⁸ 個 (患者体重50 kg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
		0.6 × 10 ⁸ ~ 6.0 × 10 ⁸ 個	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
副成分	複合電解質液	31.25 vol%	-
	5%デキストロース・0.45%塩化ナトリウム液	31.25 vol%	-
	25%ヒト血清アルブミン液	20 vol%	-

10%デキストラン 40・5%デキストロース液	10 vol%	-
ジメチルスルホキシド	7.5 vol%	-

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ胎児血清、ウシ乳由来カゼイン加水分解物、患者由来細胞(自己)、ヒト血清アルブミン(採血国: 米国等、採血方法: 非献血)、ヒト血漿/血清由来ヒトトランスフェリン(採血国: 米国、採血方法: 非献血)、ウシ乳由来カザミノ酸、ヒトオフロット血清(採血国: 米国、採血方法: 非献血)、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

【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。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
- 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

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

- 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
 - 25歳以下(投与時)の患者に使用すること。
 - 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。
 - 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。
- 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
 - 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。

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

【用法及び用量又は使用方法】

〈医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送〉

1. 白血球アフェレーシス

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/ μ 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

1) 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。

2) 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、シトラビン 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

1) 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。

2) 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/ m^2 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。

(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。

〈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

1. 末梢血中の白血球数が1,000/ μ L超の場合、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。臨床試験で用いられた化学療法剤については、【臨床成績】の項を参照すること。

投与

2. 投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。
3. 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。
 - 前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害、心障害、低血圧）が認められ、回復していない場合
 - 活動性の感染症が認められた場合
 - 急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病（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infection reaction（発熱、悪寒、悪心等）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。
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10～20 mL/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10～30 mL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すること。
- (3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の用途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、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、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。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（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。（「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。さらに、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。免疫グロブリンが減少した結果、重篤な感染症があらわれることがあるため、異常が認められた場合は、免疫グロブリン補充療法を定期的に行い、感染症の徴候等に対する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）
- (7) 本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、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。（「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。

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（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、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CD19陽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）

重大な副作用の発現頻度（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臨床試験、再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験の順に記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) **サイトカイン放出症候群**（77%、58%）：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、適宜、血液検査等を実施すること。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、臓器障害（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が報告されている。
- 2) **神経系事象**：脳症（21%、12%）等の神経系事象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**（28%、15%）：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り、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** (39%、12%) : 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を行うこと。
- 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 (53%、24%)、白血球減少症 (55%、21%)、リンパ球減少症 (43%、28%)、血小板減少症 (41%、41%) 及び貧血 (12%、14%) 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** (4%、1%) : 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。

(2) その他の副作用

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患者

	20%以上	10~20%未満	10%未満	頻度不明
血液及びリンパ球障害	発熱性好中球減少症	白血球数減少、貧血、血小板数減少、好中球数減少、リンパ球数減少	好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、播種性血管内凝固、凝血異常、食細胞性組織球減少症、汎血球減少症	白血球減少症
免疫系障害	-	-	-	移植片対宿主病
代謝及び栄養障害	食欲減退	低カリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症	低アルブミン血症、水分過負荷、高血糖、高リン酸血症、高尿酸血症	低マグネシウム血症
精神障害	-	せん妄	不安	-
神経系障害	-	頭痛	振戦、痙攣発作、脳出血	浮動性めまい、失語症
心臓障害	頻脈	-	心不全	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	-	低酸素症、肺水腫、胸水	咳嗽、頻呼吸	鼻出血、間質性肺疾患
胃腸障害	-	悪心、嘔吐、下痢、腹痛	便秘、腹部膨満、腹水、腹部コンパートメント症候群	口腔内出血
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、そう痒症、紅斑、多汗症、点状出血、丘疹性皮膚	斑状丘疹状皮膚
筋骨格系障害	-	-	四肢痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、筋骨格痛	-
腎及び尿路障害	-	急性腎障害	血尿、排尿困難	-
全身障害	発熱	疲労	悪寒、顔面浮腫、末梢性浮腫、全身性浮腫、多臓器機能不全症候群	-
臨床検査	-	AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加	国際標準比増加、血中クレアチニン増加、プロトロンビン時間延長、血中フィブリノゲン減少、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	-

2) 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者

	20%以上	10~20%未満	10%未満	頻度不明
血液及びリンパ球障害	-	発熱性好中球減少症、好中球数減少、貧血、血小板数減少、白血球数減少	白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、播種性血管内凝固、食細胞性組織球減少症	リンパ球減少症、リンパ球数減少
免疫系障害	-	-	免疫不全症	-
代謝及び栄養障害	-	-	低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、食欲減退、低ナトリウム血症、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症	-
精神障害	-	-	不安、せん妄	-
神経系障害	-	-	頭痛、浮動性めまい、失語症、錯覚、振戦、痙攣発作、虚血性脳梗塞	神経痛
心臓障害	-	頻脈	心房細動、心不全	-

血管障害	低血圧	-	高血圧、毛細血管漏出症候群	-
呼吸器系障害	-	-	呼吸困難、咳嗽、低酸素症、胸水	-
胃腸障害	-	-	下痢、悪心、嘔吐、腹痛、口内乾燥、口内炎	便秘、腹部膨満
肝胆道系障害	-	-	-	高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害	-	-	寝汗、多汗症、点状出血、そう痒症、発疹	紅斑、丘疹性皮膚炎
筋骨格系障害	-	-	関節痛、四肢痛、筋肉痛	背部痛
腎及び尿路障害	-	-	急性腎障害	-
全身障害	発熱	疲労	末梢性浮腫、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
臨床検査	-	-	体重減少、血中クレアチニン増加、AST増加、ALP増加、フィブリンDダイマー増加、血清フェリチン増加	-

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。

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

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。

【臨床成績】

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を対象とした国際共同第II相試験（非盲検非対照試験）
3歳（スクリーニング時）～21歳以下（B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）の初回診断時）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相試験を実施した。
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か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 $2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg（許容用量： $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 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。
(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）
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（ 30 mg/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 mg/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。
 - シトラビン（ 500 mg/m^2 を1日1回、計2日静注）及びエトポシド（ 150 mg/m^2 を1日1回、計3日静注。エトポシドの投与は最初のシト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全寛解率（完全寛解（CR）又は血球数回復が不十分な完全寛解（CRI））[98.9%信頼区間]は、82.0% [64.5%, 93.3%]であった。
2. 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした国際共同第II相試験（非盲検非対照試験）
18歳以上の再発又は難治性の成人びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（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相試験を実施した。
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。
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

胸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 5.0×10^8 個（許容用量： $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$ 個）を単回静脈内投与することとされた。

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

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 mg/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 mg/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には、以下のレジメンを使用した。

- ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/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奏効率（完全奏効（CR）又は部分奏効（PR））[99.06%信頼区間]は、58.8% [39.8%, 76.1%]であった。²⁾

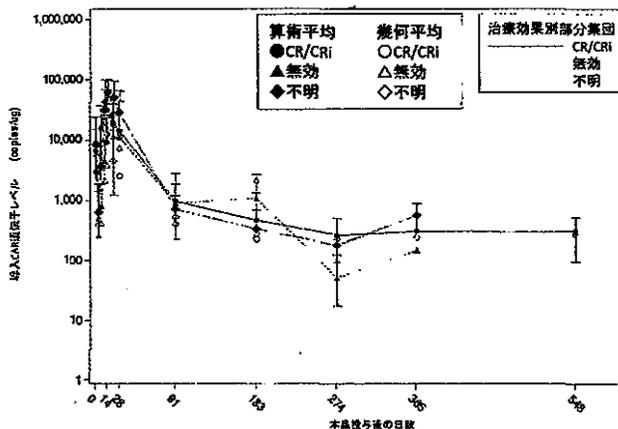
【原理・メカニズム】

本品は、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。本品に遺伝子導入されるCARは、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、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細胞リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。^{3,4)}

【体内動態】

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患者

CR/CRi患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して10日目付近で最大増殖（Cmax）を示した後、緩やかな二相性の低下を示した。⁵⁾



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に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移（併合データ）

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に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

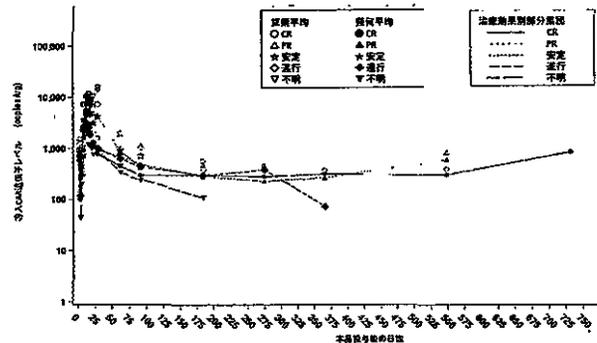
	Cmax (copies/ μg DNA)	AUC _{0-28d} (copies/ μg DNA \times day)	Tmax (day)	T1/2 (day)
CR/CRi (n=79)	32,700 (163)	300,000 (193) ^{a)}	9.83 [0.0111~27.8]	21.7 (197) ^{d)}
無効 (n=10)	19,500 (124)	210,000 (112) ^{b)}	20.0 [0.0278~62.7]	2.70 (154) ^{d)}

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値 [最小値～最大値]

a) n=78, b) n=8, c) n=65, d) n=3

2. 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者

CR患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して9日目付近でCmaxを示した後、緩やかな二相性の低下を示した。⁷⁾



再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移

再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/ μg DNA)	AUC _{0-28d} (copies/ μg DNA \times day)	Tmax (day)	T1/2 (day)
CR/PR (n=35)	6,210 (226)	64,300 (156) ^{a)}	9.83 [5.78~16.8]	91.3 (201) ^{d)}
安定/進行/不明 (n=51)	5,100 (373)	64,800 (301) ^{b)}	8.86 [3.04~27.7]	15.4 (156) ^{d)}

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値 [最小値～最大値]

a) n=33, b) n=42, c) n=22, d) n=34

【貯蔵方法及び有効期間等】

〈貯蔵方法〉
液体窒素気相下
〈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。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第II相単群多施設試験（B2202試験）
〔20190033〕
- 2) 社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第II相単群多施設試験（C2201試験）
〔20190015〕
- 3) Milone, M.C. et al. : Mol. Ther. 17(8), 1453, 2009 [20190018]
- 4) Shuford, W.W. et al. : J. Exp. Med. 186(1), 47, 1997 [20190019]
- 5) Pulte, G. et al. : J. Immunol. 176 (5), 2739, 2006 [20190020]
- 6) 社内資料：再発及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者における細胞動態（B2202試験及びB2205J試験の併合解析）〔20190016〕
- 7) 社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者における細胞動態（C2201試験）〔20190017〕

2. 文献請求先

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



(XX)

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売（輸入）
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
電話番号：0120-003-293

希少疾病用再生医療等製品の概要

名 称	Cx601
申 請 者	武田薬品工業株式会社
予定される効能・効果	クローン病患者における肛門周囲複雑瘻孔
疾 病 の 概 要	肛門病変はクローン病に特徴的な合併症のひとつである。瘻孔の一次口が歯状線よりも上側にある場合、複数の二次口が存在する場合、肛門周囲膿瘍の存在を示唆する疼痛や変動を伴う場合、直腸腔瘻がみられる場合、肛門直腸狭窄がみられる場合は複雑瘻孔に分類される。
<p>○希少疾病用再生医療等製品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する国内患者数は 12,500 人程度と推定される。
医 療 上 の 必 要 性	クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔では、肛門機能の温存と症状軽減を目的としたシートン法ドレナージ、抗ヒト腫瘍壊死因子 α モノクローナル抗体製剤(抗 TNF 製剤)等が用いられる。しかし、シートン法ドレナージは長期間の治療期間を要すること、クローン病に伴う瘻孔への抗 TNF 製剤の効果が限定的であると報告されていること等から、クローン病患者の QOL や有効性、安全性の観点から、肛門周囲複雑瘻孔の治療に対する新たな治療法が期待されている。本製品は肛門周囲複雑瘻孔の瘻管内壁に直接投与することで、炎症性サイトカイン産生抑制、T細胞増殖抑制及び制御性 T 細胞の誘導等の免疫調節作用により有効性を発揮すると考えられている。以上より、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔に対する本製品の医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	海外では、第 1/2a 相非盲検非対照試験及び第 3 相プラセボ対照試験が実施され、その結果を基に、欧州においてクローン病患者における肛門周囲複雑瘻孔の治療を効能・効果として承認された(2018 年 3 月)。本邦ではクローン病患者における肛門周囲複雑瘻孔を対象とした国内第 3 相試験を実施中である。