

報道発表用資料 予定される品目の概要

一般的名称	アキシカブタゲン シロルユーセル
販売名	イエスカルタ点滴静注
申請者名	第一三共株式会社
品目の概要	イエスカルタ点滴静注（以下「本品」）は、遺伝子組換えレトロウイルスベクターを用いて、 CD19 を特異的に認識するキメラ抗原受容体発現遺伝子を患者由来の T 細胞 に導入した再生医療等製品である。
効能、効果又は性能	以下の再発又は難治性の 大細胞型 B 細胞リンパ腫 <ul style="list-style-type: none"> ・びまん性大細胞型 B 細胞リンパ種、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ種、形質転換濾胞性リンパ種、高悪性度 B 細胞リンパ種 ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 <ul style="list-style-type: none"> ・CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない ・自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、初発の患者では化学療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行したが奏効が得られなかった若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者

用法及び用量又は使用方法	<p><医療機関での白血球アフエーシス～製造施設への輸送></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 白血球アフエーシス 白血球アフエーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。 2. 白血球アフエーシス産物の輸送 採取した白血球アフエーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱で梱包して本品製造施設へ輸送する。 <p><医療機関での受入れ～投与></p> <ol style="list-style-type: none"> 3. 本品の受領及び保存 本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-150℃以下）で凍結保存する。 4. 投与前の前処置 末梢血リンパ球数等を確認し、必要に応じて前処置として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で、以下のリンパ球除去化学療法を行う。 シクロホスファミド（無水物として）500 mg/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 30 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。 5. 本品の投与 通常、成人には抗 CD19 CAR T 細胞として 2.0×10⁶個/kg（体重）を目安に（体重 100 kg 以上の患者の最大投与量は 2×10⁸個を）、5 分以上かけて 30 分を超えないように単回静脈投与する。なお、本品の再投与はしないこ
--------------	---

	と。
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>18 歳以上の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照海外第 I/II 相試験を実施した。</p> <p>51 例が本品の投与 3 ヶ月後の効果判定を受けた時点において、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率 (ORR : CR 又は PR を達成した患者の割合) [95%信頼区間] は 76.5% [62.5%, 87.2%] であった。なお、事前に規定した閾値は 20%であった。また、101 例全例で 24 ヶ月の観察が終了した時点において、治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は 83.2%[74.4%, 89.9%] であった。</p> <p>20 歳以上の再発又は難治性の日本人大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照国内第 II 相試験を実施した。</p> <p>本品を投与された最初の 10 例について、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率 [95%信頼区間] は 90.0% [55.5%, 99.7%] であり、事前に規定した 6 例以上で奏効が得られた。また、本品を投与された 15 例について追加解析を実施した結果、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率 [95%信頼区間] は 86.7% [59.5%, 98.3%] であった。</p>
製造販売後の調査の計画の概要	使用実態下で、本品を再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫に投与したときの安全性等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。
備考	<p>[承認条件]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。 <p>海外での承認状況：米国 (2017 年承認)、欧州 (2018 年承認)</p> <p>希少疾病用再生医療等製品 (指定番号：(30 再) 第 8 号、平成 30 年 10 月 1 日)</p>

再生医療等製品 **イエスカルタ[®]**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. 脳症等の神経系事象があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用(1) 重大な副作用」の項参照)

【 禁 忌 ・ 禁 止 】

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

【形状、構造、成分、分量及び本質】

1. 成分

本品は、1 バッグ(68mL)中に下記成分を含有する。

成分	含量
構成細胞	抗CD19 CAR T細胞 (生細胞数として)
副成分	凍結保護液
	生理食塩液
	人血清アルブミン

本品の製造工程では、マウス線維芽細胞由来PG13宿主細胞株、ウシ胎児血清、患者由来細胞(自己)、人血清アルブミン(採血国: 米国、採血方法: 非献血、並びに採血国: 日本、採血方法: 献血)、ヒト血漿由来ヒトトランスフェリン(採血国: 米国、採血方法: 非献血)、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】

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

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

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- ・CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない
- ・自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行したが奏効が得られなかった若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

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

【用法及び用量又は使用方法】

〈医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送〉

1. 白血球アフェレーシス
白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。
2. 白血球アフェレーシス産物の輸送
採取した白血球アフェレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱で梱包して本品製造施設へ輸送する。

〈医療機関での受入れ～投与〉

3. 本品の受領及び保存
本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(−150℃以下)で凍結保存する。
4. 投与前の前処置
末梢血リンパ球数等を確認し、必要に応じて前処置として、本品投与の5日前から3日間連続で、以下のリンパ球除去化学療法を行う。
シクロホスファミド(無水物として)500mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
5. 本品の投与
通常、成人には抗CD19 CAR T細胞として2.0×10⁶個/kg(体重)を目安に(体重100kg以上の患者の最大投与量は2×10⁸個を)、5分以上かけて30分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

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

前処置

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

投与

2. 投与前に本品静注用バッグのラベルにより、本品が投与する患者本人用であることを確認すること。
3. 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。
・前処置の化学療法による重篤な副作用(特に肺障害、心障害、低血圧)が認められ、回復していない場合
・活動性の感染症が認められた場合
4. 本品投与時に発現するinfusion reaction(発熱、悪寒、悪心等)を軽減するため、本品投与の約1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
5. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに使用できるように準備しておくこと。
6. 凍結した本品静注用バッグの内容物が完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。融解後の再凍結は行わないこと。

- 7.本品静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。
- 8.本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
- 9.本品融解後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
- 10.本品への放射線照射は行わないこと。
- 11.本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。
- 12.本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
- 13.本品は融解後、室温下で3時間までは安定であることから、融解後3時間以内に投与を完了すること。
- 14.投与中、静注用バッグを穏やかに攪拌して、細胞が凝集しないようにすること。

【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悪化するおそれがある。](「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ができないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- (3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の用途等について患者又はその家族に文書をもって事前に説明し、同意を得ること。
- (4) サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行うなど、徴候又は症状(発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、不整脈、心不全、腎不全、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症等)の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)
- (5) 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、徴候又は症状(脳症、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等)の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、徴候又は症状の観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (7) 本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等の血球減少が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「4.不具合・副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (8) B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、肝炎ウイルスの再活性化や増加による悪化の徴候又は症状に注意すること。(「4.不具合・副作用(1)重大な副作用」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(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等)	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。

4.不具合・副作用

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本品が投与された108例中107例(99%)に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群(93%)、脳症(57%)、疲労(30%)、振戦(28%)、発熱(25%)等であった。国内第Ⅱ相試験において、本品が投与された16例中16例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群13例(81%)、好中球数減少及び血小板数減少各7例(44%)等であった。(承認時までの集計)

(1)重大な副作用

- 1) サイトカイン放出症候群(91%)：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置(トシリズマブ(遺伝子組換え)又は副腎皮質ステロイドの投与等)を行うこと。また、不整脈、心停止、心不全、腎不全、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。
- 2) infusion reaction(2%)：ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3) 神経系事象(56%)：脳症(50%)等の神経系事象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。振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化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、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。
- 4) 感染症(10%)：細菌、ウイルス、あるいは真菌等による重度の感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがある。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。真菌による播種性感染症やヒトヘルペスウイルス(HHV)等の再活性化による日和見感染があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、ヘルペス脳炎(HHV-6脳炎含む)及び進行性多巣性白質脳症(PML)が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査(脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等)を行うこと。
- 5) 低ガンマグロブリン血症(14%)：低ガンマグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等)を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。
- 6) 血球減少(37%)：白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切

【臨床成績】

な処置を行うこと。また、本品投与30日目までに回復しない重度の好中球減少(31%)、血小板減少(29%)、貧血(12%)等が本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として報告されている。

- 7)腫瘍崩壊症候群(頻度不明):腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2)その他の副作用

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

5.高齢者への適用

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

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のみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
- (2)授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- (3)小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7.その他の注意

- (1)本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。
- (2)臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

1.海外第I/II相試験

18歳以上の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照海外第I/II相試験を実施した¹⁾。WHO分類(2008年)に基づきびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)^(注1)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫又は形質転換濾胞性リンパ腫と診断された患者のうち、以下の①又は②に該当し、少なくとも抗CD20モノクローナル抗体及びアントラサイクリン含有化学療法による治療歴があり、中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。なお、形質転換濾胞性リンパ腫患者としては濾胞性リンパ腫に対する化学療法後にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に形質転換し、形質転換後に化学療法を受けた患者が組み入れられた。

- ① 最終の化学療法に対し難治性
 ② 自家造血幹細胞移植後の疾患進行又は再発、あるいは移植後サルベージ療法に無効又は再発
 (注1)DLBCLとして、DLBCL非特定期型、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL及び加齢性Epstein-Barr virus陽性DLBCLを組入れ対象とした。

本品の用法及び用量は、目標用量 2.0×10^6 個/kg(体重100kgを超える場合は 2×10^8 個)を単回静脈内投与とした。

(1)コンディショニング化学療法(リンパ球除去化学療法)

本品投与前の前処置として、リンパ球数が $100/\mu\text{L}$ 以上であることを確認のうえ以下の化学療法剤を用いた。化学療法は本品投与の5日前、4日前、3日前の3日間に実施し、コンディショニング化学療法完了から本品投与までの間隔は2日間とした。本品の投与が延期された場合、延期が2週間以内であれば化学療法の再実施は不要とした。

・シクロホスファミド(無水物として)500mg/m²及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²を、それぞれ1日1回、計3日間静注する。(フルダラビンリン酸エステルはシクロホスファミド投与後に投与する。)

(2)臨床成績

51例が本品の投与3ヵ月後の効果判定を受けた時点において、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率(ORR:CR又はPRを達成した患者の割合)[95%信頼区間]は76.5%[62.5%, 87.2%]であった。なお、事前に規定した閾値は20%であった。また、101例全例で24ヵ月の観察が終了した時点において、治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は83.2%[74.4%, 89.9%]であった。

2.国内第II相試験

20歳以上の再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照国内第II相試験を実施した²⁾。WHO分類(2016年)に基づきびまん性大細胞型B細胞リンパ腫^(注2)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、MYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫又は高悪性度B細胞リンパ腫・非特異型と診断された患者を対象とし、海外第I/II相試験と同様の前治療歴及び中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。

(注2)DLBCLとして、DLBCL非特定期型、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL、Epstein-Barr virus陽性DLBCL非特定期型を組入れ対象とした。

本品の用法及び用量、並びにコンディショニング化学療法のレジメンは海外第I/II相試験と同様の設定とした。本品の製造成功率は100%であり、15例に投与された。

本品を投与された最初の10例について、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は90.0%[55.5%, 99.7%]であり、事前に規定した6例以上で奏効が得られた。また、本品を投与された15例について追加解析を実施した結果、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は86.7%[59.5%, 98.3%]であった。

【原理・メカニズム】

本品は、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細胞に導入した抗CD19 CAR T細胞を構成細胞とする。CD19は多くのB細胞悪性腫瘍に発現する表面抗原である。CARがCD19抗原を発現した細胞を認識すると、抗CD19 CAR T細胞に対して、増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。これらの作用により、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫及び高悪性度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³⁻⁶⁾。

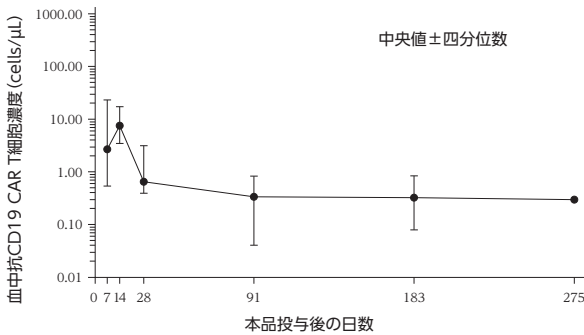
【体内動態】

1. 血中細胞動態

(1) 国内第Ⅱ相試験

再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に目標用量 2.0×10^6 個/kgの本品を単回静脈内投与したとき、血中抗CD19 CAR T細胞濃度は、本品投与後初期に速やかに上昇し、7～14日目付近で最高血中濃度(Cmax)を示した後、緩やかに減衰した。

再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品を投与したときの血中抗CD19 CAR T細胞濃度の推移



再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品を投与したときの細胞動態パラメータ

Cmax (cells/μL)	AUC _{0-28d} (cells/μL×day)	Tmax (day)
12.7(0.9~297.4)	187.5(16.9~4244.5)	11(7~28)

中央値(最小値~最大値)
n=16

(2) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者101名に本品を投与したとき、国内第Ⅱ相試験と同様に血中抗CD19 CAR T細胞濃度は投与後速やかに上昇し、8日目(中央値)で最高血中濃度(Cmax)を示した後、緩やかに減衰した。一方で、抗CD19 CAR T細胞は投与後長期にわたって検出されており、投与後24ヵ月時点で奏効が持続し、かつ細胞濃度が測定された被験者32名のうち21名(66%)で抗CD19 CAR T細胞が検出された。

細胞動態パラメータ(Cmax及びAUC)の中央値は国内第Ⅱ相試験の方が海外第Ⅰ/Ⅱ相試験よりも低い傾向にあったが、これら国内と海外の試験間で認められた細胞動態パラメータの差は個体間差に比べて小さく、本品の有効性に影響を及ぼすほどではなかった。

【貯蔵方法及び有効期間等】

〈貯蔵方法〉

液体窒素気相下(-150℃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。

【承認条件及び期限】

- 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。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 社内資料：再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(20xx年yy月zz年承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(20xx年yy月zz年承認、CTD2.7.6.2)
- Kochenderfer JN, et al. : J Immunother. 2009 ; 32(7) : 689-702.
- Restifo NP, et al. : Nat Rev Immunol. 2012 ; 12 : 269-281.
- Uckun FM, et al. : Blood. 1988 ; 71(1) : 13-29.
- Blanc V, et al. : Clin Cancer Res. 2011 ; 17(20) : 6448-6458.

2. 文献請求先

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。
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL : 0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL : 0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

提携

Kite Pharma, Inc.