

イエスカルタ点滴静注 最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	<p>1. はじめに (略) 日本血液疾患免疫療法学会、<u>一般社団法人日本遺伝子細胞治療学会</u>、公益社団法人日本臨床腫瘍学会の協力のもと作成した。 (略)</p>	2 ページ	<p>1. はじめに (略) 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の協力のもと作成した。 (略)</p>
2 ページ	<p>(略) 以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 ・びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫 ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。</p>	3 ページ	<p>(略) 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、<del>以下のいずれも満たす場合に限る。</del> →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 ・<del>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に限る。</del></p>

5 ページ	<p>(略)</p> <p>* : 以下の組織型の DLBCL が組入れ対象とされた。  <u>DLBCL NOS、T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫 (以下、「THRLBCL」という)、慢性炎症関連 DLBCL、加齢性 Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL</u></p>	5 ページ	<p>(略)</p> <p>(新設)</p>
8 ページ	<p>(略)</p> <p>* : 以下の組織型の DLBCL が組入れ対象とされた。  <u>DLBCL NOS、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、THRLBCL、慢性炎症関連 DLBCL、Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL NOS</u></p>	8 ページ	<p>(略)</p> <p>(新設)</p>
9 ページ	<p>(略)</p> <p>主要評価項目とされた International Working Group 2007 基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく治験責任医師評価による奏効率 (CR 又は PR が達成された患者の割合) の第 1 段階の解析の結果は表 7 のとおりであった。</p>	9 ページ	<p>(略)</p> <p>主要評価項目とされた International Working Group 2007 基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく主治医評価による奏効率 (CR 又は PR という) が達成された患者の割合) の第 1 段階の解析の結果は表 7 のとおりであった。</p>
10 ～ 15 ページ	<p>(略)</p> <p>・ <u>海外第Ⅲ相試験 (KTE-C19-107 試験) (ZUMA-7 試験)</u></p> <p><u>18 歳以上の治療抵抗性又は再発の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象に、本品と標準治療の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験 (KTE-C19-107 試験) (以下、「ZUMA-</u></p>	10 ページ～	<p>(略)</p> <p>(新設)</p>

7 試験」という) が実施された。主な選択除外基準は表 9 のとおりであった。

表 9 (略)

本品の用法及び用量又は使用方法は、CART 細胞として目標用量  $2.0 \times 10^6$  ( $\pm 20\%$ ) 個/kg (体重が 100 kg を超える場合には  $2 \times 10^8$  個/body の固定用量とし、許容最小用量は  $1.0 \times 10^6$  個/kg) を 30 分以内に単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で前処置として以下の LD 化学療法を行うこととされた。なお、本品製造期間中 (試験への登録から LD 化学療法前まで) に、患者の状態に応じ副腎皮質ステロイド投与が許容され、本品投与 5 日前までに完了することとされた。

標準治療群の用法及び用量又は使用方法は、治験責任医師の判断により救援化学療法 (R-ICE )、R-ESHAP )、R-GDP )、R-DHAP ) 又は R-DHAX )) のいずれかを 2~3 サイクル投与 (1 サイクル 2~3 週間) し、救援化学療法 2 又は 3 サイクル後に奏効が認められた被験者には HSCT 併用 HDCT を実施 ) することとされた。救援化学療法に奏効しな

かった被験者は、治験実施計画書外で本品を含む既承認の CAR T 細胞療法等の後治療を受けることが可能とされた )。

(1) 前処置の化学療法 (LD 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して以下の化学療法剤が用いられた。また、リンパ球数が  $100/\mu\text{L}$  未満の場合は、臨床試験のメディカルモニターに実施可否を確認の上、LD 化学療法を実施することとされた。なお、LD 化学療法完了から本品投与までの間隔は 2 日間とされ、本品の投与が延期された場合は延期が 2 週間以内であれば化学療法の再実施は不要とされた。

・シクロホスファミド (無水物として) ( $500 \text{ mg}/\text{m}^2$  を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注)、及び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 3 日点滴静注)

(2) ZUMA-7 試験の臨床成績

主要評価項目とされた Lugano 分類 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく中央判定による無イベント生存期間 (無作為化日から病勢進行、新たなリンパ腫治療の開始又は死因を問わない死亡のいず

れかが最初に確認された日までの期間、以下、  
「EFS」という)の主解析の結果及び Kaplan-Meier  
曲線は、表 10 及び図 1 のとおりであり、標準治療  
群に対する本品群の優越性が検証された(片側 p 値  
<0.0001、層別 log-rank 検定)。  
表 10 (略)  
図 1 (略)  
また、治験責任医師判定による PFS について、2021  
年 3 月 18 日データカットオフ時点の結果及び  
Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 11 及び図 2 のと  
おりであった。  
表 11 (略)  
図 2 (略)  
OS について、2021 年 3 月 18 日データカットオフ  
時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12  
及び図 3 のとおりであった。  
表 12 (略)  
図 3 (略)  
組織型別の有効性の結果は、表 13 のとおり)であ  
った。  
表 13 (略)  
  
(略)

(略)

	<p>【安全性】  海外第 I /II相試験 (KTE-C19-101 試験) (ZUMA-1 試験) (データカットオフ日: 2018 年 8 月 11 日)  <u>(本品投与からの観察期間の中央値 [範囲]: 第I相 37.8 [35.7~38.8] カ月、第II相 27.1 [22.9~32.4] カ月)</u></p>		<p>【安全性】  海外第 I /II相試験 (KTE-C19-101 試験) (ZUMA-1 試験) (データカットオフ日: 2018 年 8 月 11 日)  (新設)</p>
16 ページ	<p>(略)  国内第 II 相試験 (KTEC19-A-J201 試験) (J201 試験) (データカットオフ日: 2019 年 10 月 23 日) <u>(本品投与からの観察期間の中央値 [範囲]: 6.2 [3.0~11.0] カ月)</u></p>	11 ページ	<p>(略)  国内第 II 相試験 (KTEC19-A-J201 試験) (J201 試験) (データカットオフ日: 2019 年 10 月 23 日)  (新設)</p>
17 ページ	<p><u>海外第 III 相試験 (KTE-C19-107 試験) (ZUMA-7 試験) (データカットオフ日: 2021 年 3 月 18 日) (本品投与からの観察期間の中央値 [範囲]: 24.9 [17.5~37.8] カ月)</u>  <u>有害事象は本品群及び標準治療群の全例に認められ、副作用は本品群で 163/170 例 (95.9%)、標準治療群で 160/168 例 (95.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用は表 13 のとおりであった。</u>  <u>表 13 (略)</u>  本品群では、本品の投与期間中及び投与後からデータカットオフ日までの死亡は、64/170 例に認められ</p>	11 ページ	<p>(新設)</p>

	<p>た。死亡に至った有害事象は 14 例に発現し、その内訳は、<u>B 細胞リンパ腫 (7 例)、COVID-19 (2 例)、B 型肝炎再活性化、肺腺癌、心筋梗塞、進行性多巣性白質脳症、及び敗血症 (各 1 例)</u>であった。うち、<u>B 型肝炎再活性化 1 例</u>では、本品との因果関係が否定されなかった。</p> <p>標準治療群では、<u>救援化学療法による標準治療投与中及び投与後からデータカットオフ日までの死亡は、78/168 例に認められた。死亡に至った有害事象は 7 例に発現し、その内訳は、B 細胞リンパ腫 (5 例)、心停止及び急性呼吸窮迫症候群 (各 1 例)</u>であった。心停止及び急性呼吸窮迫症候群は、<u>HDCT との因果関係が否定されなかった。</u></p>		
21 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>①下記の患者において本品の有効性が確認されている。なお、組織型については WHO 分類改訂第四版 (表 14) に基づく。</p> <p>以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・DLBCL、PMBCL、tFL、HGBCL</li> </ul> <p>ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。</p>	14 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>①下記の患者において本品の有効性が確認されている。なお、組織型については WHO 分類改訂第四版 (表 14) に基づく。</p> <p>以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・DLBCL、PMBCL、TFL、HGBCL</li> </ul> <p>ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<del>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</del></li> </ul>

	<p>②下記に該当する患者は、本品の投与対象とならない。</p> <p>・<u>一次治療により CR を達成したが、治療終了後 12 カ月を超えてから再発し、二次治療として自家 HSCT の適応となる患者</u></p> <p>・<u>自家 HSCT に適応がない再発の患者で、化学療法歴が 1 ラインのみの場合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・中枢神経系（CNS）にリンパ腫病変が認められる患者</li> <li>・同種造血幹細胞移植の治療歴のある患者</li> <li>・慢性リンパ性白血病のリヒター形質転換の既往歴のある患者</li> <li>・過去 3 年以内に他の悪性疾患（悪性黒色腫以外の</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<del>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 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に限る。</del></li> </ul> <p>②下記に該当する患者は、本品の投与対象とならない。</p> <p>（新設）</p> <p>（移動）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・中枢神経系（CNS）にリンパ腫病変が認められる患者</li> <li>・同種造血幹細胞移植の治療歴のある患者</li> <li>・慢性リンパ性白血病のリヒター形質転換の既往歴のある患者</li> <li>・過去 3 年以内に他の悪性疾患（悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、上皮内がん（例：子宮頸部、膀胱、</li> </ul>
--	---	--

	<p>皮膚悪性腫瘍、上皮内がん（例：子宮頸部、膀胱、乳房）又は濾胞性リンパ腫を除く）の既往歴のある患者</p>		<p>乳房）又は濾胞性リンパ腫を除く）の既往歴のある患者</p> <p><del>・自家造血幹細胞移植に適応がない再発の患者で、化学療法歴が1ラインのみの場合</del></p>
<p>23～26 ページ</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>①添付文書に加え、製造販売業者が提供する資材及び市販後の最新報告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。</p> <p>（略）</p> <p>・CRS 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、<u>倦怠感、頻呼吸、不整脈、心不全、腎不全、呼吸困難、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症等</u>）の観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は、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（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。なお、ZUMA-1 試験、<u>J201 試験、及び ZUMA-7 試験</u>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</p>	<p>16～17 ページ</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>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。</p> <p>（略）</p> <p>・CRS 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。異常が認められた場合は、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（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。なお、ZUMA-1 試験及び <del>J201 試験</del>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 2.0 日（1～12 日）及び、</p>

囲)は、それぞれ2.0日(1~12日)、2.0(1~11日)及び3.0日(1~10日)であり、臨床試験を踏まえた管理アルゴリズムは表15のとおりである。

表15(一部変更)

神経系事象があらわれることがあるので、徴候又は症状(脳症、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等)の観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。臨床試験を踏まえた管理アルゴリズムは表16のとおりである。

表16(一部変更)

2.0(1~11日)及び3.0日(1~10日)であり、~~J201~~臨床試験では表12のを踏まえた管理アルゴリズムが用いられた。

表12(一部変更)

神経系事象があらわれることがあるので、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。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。~~J201~~試験では表13の管理アルゴリズムが用いられた。

表13(一部変更)