

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤

 **エプキンリ[®]** 皮下注 4mg / 48mg

epkinly[®] エプコリタマブ(遺伝子組換え)注

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載



* 再発又は難治性の
濾胞性リンパ腫
(Grade 1～3A)

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、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ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、7.3、7.5、8.1、11.1.1参照]
- 1.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあり、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免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者



Genmab

abbvie

適正使用のお願い

エプキンリ®皮下注4mg、エプキンリ®皮下注48mg〔一般名：エプコリタマブ（遺伝子組換え）、以下エプキンリ又は本剤〕は、IgG1二重特異性モノクローナル抗体であり、T細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞腫瘍の細胞膜上に発現するCD20の両者に結合することにより、T細胞の増殖及び活性化を誘導し、CD20陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられます¹⁾。

エプキンリは「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、高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能又は効果として2023年9月に承認を取得しました。2025年2月には、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）に対し、3ステップ漸増の用法及び用量追加の承認を取得しました。本冊子では、エプキンリを安全かつ適正にご使用いただくため、適切な投与患者の選択、投与に際しての注意事項、特に注意を要する副作用（サイトカイン放出症候群〔CRS〕、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群〔ICANS〕、感染症、血球減少、腫瘍崩壊症候群〔TLS〕、進行性多巣性白質脳症〔PML〕）及びその対策等について解説しています。特に、CRSに対して予防薬投与などの対策を実施いただくことや、本冊子で紹介する管理ガイダンス等に従い、CRSやICANSへ適切に対処いただくことは、本剤投与におけるリスクを最小限にするために重要となります。

本剤の投与を受ける患者又はその家族に対して、投与前に本剤の有効性と副作用及びその対策等、治療上のリスクとベネフィットを十分にご説明いただき、同意を得てから投与を開始してください。

エプキンリの使用に際しましては、最新の電子化された添付文書（以下、電子添文）及び本冊子をご確認の上、適正使用をお願いいたします。

1) Engelberts PJ et al.: EBioMedicine 2020; 52: 102625.
COI: 本文献の著者にGenmabの社員が含まれる。

治療の流れ	4
警告の理解と使用条件	5
適切な患者選択	6
投与患者の選択に関する注意事項	6
患者又はその家族への説明	8
投与にあたって	10
用法及び用量、用法及び用量に関連する注意	10
投与スケジュール	12
投与方法に関する注意事項	17
薬剤投与時の注意	18
薬剤調製方法	18
注意を要する副作用とその対策	20
サイトカイン放出症候群	20
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	32
感染症	38
血球減少	45
腫瘍崩壊症候群	47
進行性多巣性白質脳症 (PML)	50
臨床試験成績	52
臨床試験における有害事象発現状況	52
別添	56
臨床試験における選択基準及び除外基準	56
臨床試験における検査スケジュール	60
参考文献	62

治療の流れ

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

治療開始前

警告の理解と使用条件
投与患者の選択

警告の理解と使用条件 ⇒p5

適切な患者選択

• 投与患者の選択に関する注意事項 ⇒p6

患者又はその家族への説明・同意取得

適切な患者選択

• 患者又はその家族への説明 ⇒p8

投与前の準備

投与にあたって ⇒p10

治療中

前投与薬の投与

投与にあたって

• 投与スケジュール ⇒p12
サイトカイン放出症候群の予防薬投与
(本剤投与30～120分前)
副腎皮質ホルモン剤
抗ヒスタミン剤
解熱鎮痛剤

本剤の投与

投与にあたって

• 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 ⇒p10
• 投与スケジュール ⇒p12
• 投与方法に関する注意事項 ⇒p17

投与中、投与後の注意

投与にあたって

• 投与スケジュール ⇒p12
サイトカイン放出症候群の予防薬投与
(本剤投与後1、2及び3日目)
副腎皮質ホルモン剤

注意を要する副作用とその対策

• サイトカイン放出症候群 ⇒p20
• 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 ⇒p32
• 感染症 ⇒p38
• 血球減少 ⇒p45
• 腫瘍崩壊症候群 ⇒p47
• 進行性多巣性白質脳症 ⇒p50

副作用の対策

警告の理解と使用条件

以下の条件を満たせない場合は、本剤を投与することができません。

本剤の投与にあたっては、「警告」の内容を十分にご理解ください。また、本剤には使用条件が設定されており「施設要件」及び「医師要件」を満たしている必要があります。

製造販売業者又は販売提携業者の担当者により、本剤納入前に「施設要件」及び「医師要件」等の使用条件の確認及び協力依頼を文書にて行います。また、初回納品時には、流通制限を設けております。

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、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ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、7.3、7.5、8.1、11.1.1参照]
- 1.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあり、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免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、11.1.2参照]

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

使用条件

■施設要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。

- ・医師要件を満たす医師が常勤する施設
- ・サイトカイン放出症候群等が発生した際に24時間診療体制の下、(i) 自施設*¹又は連携施設*²において入院管理が可能、かつ(ii) 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施設
- ・製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な施設

*1 集中治療室(ICU)又はICUと同等の設備を有する医療施設

*2 ICU又はICUと同等の設備を有する医療施設と連携している医療施設

■医師要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。

- ・がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の診断及び治療に十分な知識と経験を有する医師
- ・製造販売業者もしくは販売提携業者の担当者が定期的に連絡を取ることが可能な医師
- ・製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な医師

■医療従事者への事前説明

製造販売業者又は販売提携業者の担当者は、初回の納品前に、医師、薬剤師、看護師等の医療従事者を対象とした製品説明及び安全対策の説明を実施し、必要な資料(電子ファイルを含む)を提供する。

提供資料:

- ・電子添文
- ・医療従事者向け資料(サイトカイン放出症候群の管理ガイダンスを含む)
- ・患者向け資料

また、製造販売業者又は販売提携業者の担当者は、以下のことを医療従事者に依頼する。

- ・本剤の治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明すること
- ・患者又はその家族が本剤による治療中に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡できるよう、患者向け資料に担当医師の緊急連絡先等を記載して案内すること
- ・2回目の本剤投与時以降も、患者が患者向け資料を所持しているか及び緊急連絡先を把握しているか確認すること

■流通管理

- ・製造販売業者は、製品及び安全対策の事前説明が完了し、施設要件を満たしている施設への納品を可能とする。なお、2回目以降の納品は制限しない。

適切な患者選択

投与患者の選択に関する注意事項

■ 投与対象の患者

エプキンリの電子添文をご確認の上、適応となる患者を適切に選択してください。

4. 効能又は効果

● 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

高悪性度B細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

● 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤による治療は、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。[17.1.1-17.1.5参照]

臨床試験（承認時評価資料に用いられた有効性を評価したコホート）に組み入れられた患者及び本剤の用法及び用量は、以下のとおりでした。

〈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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

・海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、第Ⅱ相パート aNHLコホート）

再発又は難治性のアグレッシブB細胞性非ホジキンリンパ腫（aNHL）患者^{注1）、注2）}157例に、本剤を投与した^{注3）}。

・国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（GCT3013-04試験、第Ⅱ相パート DLBCLコホート）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）患者^{注1）}36例に、本剤を投与した^{注3）}。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

・海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、第Ⅱ相パート iNHLコホート）

再発又は難治性のインドレントB細胞性非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者^{注1）、注4）}128例に、本剤を投与した^{注3）、注5）}。

・海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、FL最適化コホート）

再発又は難治性のiNHL患者^{注1）、注4）}86例に、本剤を投与した^{注6）}。

・国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（GCT3013-04試験、第Ⅱ相パート FLコホート）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫Grade 1～3A [FL1～3A] 患者^{注1）}21例に、本剤を投与した^{注3）、注5）}。

注1) 1つ以上の抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つ以上の全身化学療法による治療歴を有する患者。なお、直近の病理検査の報告書に基づきCD20陽性が確認されたことが組入れ要件でした。

注2) WHO分類第4版（2008年）又はWHO分類改訂第4版（2016年）に基づく、大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL、高悪性度B細胞リンパ腫：HGBCL、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫：PMBCL）又は濾胞性リンパ腫（FL）Grade 3Bのいずれかと診断された患者

注3) 本剤の用法及び用量（抜粋）：

・2ステップ漸増

28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目及び22日目に1回48mgを皮下投与した。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与した。疾患進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。

注4) WHO分類第4版（2008年）又はWHO分類改訂第4版（2016年）に基づくFL1～3Aと診断された患者

注5) 本剤のFL1～3A患者に対して承認された用法及び用量は下記のとおりである。

・3ステップ漸増

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。

注6) 本剤の用法及び用量：

・3ステップ漸増

28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与した。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与した。疾患進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。

なお、GCT3013-01試験、GCT3013-04試験で規定した主な選択基準・除外基準については、p56-59をご参照ください。

投与禁忌の患者

投与禁忌の患者	注意事項
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤成分に過敏症の既往がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性があります。

慎重に投与すべき患者

慎重に投与すべき患者	注意事項
感染症を合併している患者	血球減少により感染症が悪化するおそれがあります。 ⇒「注意を要する副作用とその対策 感染症」(p38-44) 参照

留意すべき患者

留意すべき患者	注意事項
妊娠する可能性のある女性	非臨床試験において胚・胎児毒性及び催奇形性、並びに遺伝毒性を評価した試験は実施していません。 作用機序及び類似薬等の情報を踏まえ、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。また、妊娠する可能性のある女性に本剤を投与する際には、妊娠の有無を確認することが推奨されます。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していません。なお、IgG1モノクローナル抗体には胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B細胞リンパ球減少症及び正常な免疫反応の変化等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性があります。
授乳婦	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。ヒト母乳中への移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。なお、本剤の乳汁産生への影響に関する情報は得られていません。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	注意事項
治療域が狭いCYP基質 ワルファリン、 シクロスポリン、 ボリコナゾール等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、本剤の初回投与から最初の48mg投与の14日後まで、並びにサイトカイン放出症候群の発現中及び発現後は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。 本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYPが抑制されることにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があります。
生ワクチン又は 弱毒生ワクチン	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、適切な処置を行ってください。本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがあります。なお、生ワクチンを接種された患者を対象とした臨床試験は実施していません。

適切な患者選択

患者又はその家族への説明

- ・治療開始に先立ち、患者又はその家族に治療法や本剤の有効性及び起こり得る副作用及びその対策等、治療上のリスクとベネフィットを十分説明し、同意を得てから本剤の投与を行ってください。
- ・本剤による治療中に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡できるよう、必ず患者向け資材（エプキンリ連絡カード）に緊急連絡先等を記載して患者に案内してください。
- ・本剤投与時（2回目以降も含む）には、エプキンリ連絡カードを所持していることや緊急連絡先を把握しているかを確認してください。

患者向け資材（エプキンリ連絡カード）

CRS、ICANS、TLSの初期症状に気づき、早期の受診を可能にするための情報となります。

- ・本剤の治療を行った医療機関の連絡先、担当医師名を記入してください。
- ・常に携帯することをご依頼ください。
- ・他の医療機関を受診する際にも、必ず提示するようにご依頼ください。
- ・本剤投与時には（2回目以降も含む）、エプキンリ連絡カードを所持していることや緊急連絡先を把握しているかをご確認ください。

エプキンリ連絡カード（折りたたみカード/4つ折り）

エプキンリ連絡カード RMP

監修：独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 副院長／永井 宏和 先生

エプキンリの治療を受けている患者さんとそのご家族へ

- このカードは常に携帯してください。
- エプキンリの治療中は副作用があらわれることがあります。患者さんご本人が症状に気づくことが大切ですが、ご本人では認識できない副作用や、重症化する恐れのある副作用もあります。ご家族やご本人が、このカードに記載している特に注意していただきたい副作用の症状に気づいた場合は、すぐに医療機関を受診してください。
- 他の医療機関を受診する際は、このカードを必ず提示し、エプキンリの治療を受けていることをお伝えください。

表面

このカードは常に携帯してください。

エプキンリの治療を受けた医療機関の連絡先

医療機関名：	
担当医師の診療科：	
担当医師名：	
医療機関の電話番号：	

ジェンマブ株式会社 ぐすり相談室 TEL:0120-470-317
受付時間 9時～17時（土・日・祝日、会社休日を除く）

アブビイ合同会社 ぐすり相談室 TEL:0120-587-874
受付時間 9時～17時（土・日・祝日、会社休日を除く）

2023年10月作成
SAF-JP-Epco-0000002-v1.0
JP-EPICOR-230071-1.0

Genmab | abbvie

エプキンリ連絡カード RMP

監修：独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 副院長／永井 宏和 先生

エプキンリの治療を受けている患者さんとそのご家族へ

- このカードは常に携帯してください。
- エプキンリの治療中は副作用があらわれることがあります。患者さんご本人が症状に気づくことが大切ですが、ご本人では認識できない副作用や、重症化する恐れのある副作用もあります。ご家族やご本人が、このカードに記載している特に注意していただきたい副作用の症状に気づいた場合は、すぐに医療機関を受診してください。
- 他の医療機関を受診する際は、このカードを必ず提示し、エプキンリの治療を受けていることをお伝えください。

中面

このような症状があらわれたら、できるだけ早く医療機関を受診してください。

顔の症状

- めまい、ふらつき
- 昼間に眠気強い
- 物忘れ
- 読み書きができない
- 言葉が出ない
- 意識の低下

胸の症状

- 呼吸が苦しい
- 息切れ

お腹の症状

- 吐き気

泌尿器の症状

- 尿の量が少ない

手足の症状

- しびれ

全身の症状

- 発熱
- 寒気
- けいれん
- 力が入らない
- ふるえ
- 脈が速い、乱れる
- 血圧が低い
- 立ちくらみがする

このカードは名古屋から生まれた新薬ジェンマブとアブビイが提供しています。

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

投与にあたって

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）＞

・2ステップ漸増

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目及び22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。

＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）＞

・3ステップ漸増

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。[1.2、8.1、8.6、11.1.1、11.1.5参照]

7.3 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、本剤投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。[1.2、8.1、11.1.1参照]

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
1サイクル目（1、8、15及び22日目）	全ての患者	・ 副腎皮質ホルモン剤	本剤の週1回投与毎： ・ 本剤投与30～120分前 ・ 本剤投与後1、2及び3日目
		・ 抗ヒスタミン剤 ・ 解熱鎮痛剤	本剤の週1回投与毎： ・ 本剤投与30～120分前
2サイクル目以降	本剤の前回投与後にGrade 2又は3 ^{注)} のサイトカイン放出症候群があらわれた患者	・ 副腎皮質ホルモン剤	サイトカイン放出症候群発現後、次の本剤投与時： ・ 本剤投与30～120分前 ・ 本剤投与後1、2及び3日目 本剤の投与後にGrade 2以上のサイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで投与を行う。

注) Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス¹⁾に基づく。

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度 ^{注)}	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 3以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 2以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500/mm ³ 未満	500/mm ³ 以上になるまで休薬する。
腫瘍崩壊症候群	—	回復するまで休薬する。

注) Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス²⁾に基づく。

7.5 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、サイトカイン放出症候群を軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。[1.2、8.1、11.1.1参照]

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）＞

- ・0.16mgと0.8mgの投与間隔が8日を超えた場合
- ・0.8mgと48mgの投与間隔が14日を超えた場合
- ・48mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目から投与を再開すること。

＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）＞

- ・0.16mgと0.8mg又は0.8mgと3mgの投与間隔が8日を超えた場合
- ・3mgと48mgの投与間隔が14日を超えた場合
- ・48mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目から投与を再開すること。

2) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-638.

投与にあたって

投与スケジュール

本剤は、段階的に増量して投与することが必要です。段階的増量方法として、2ステップ漸増又は3ステップ漸増の2通りの用法及び用量が設定されており、対象疾患により用法及び用量を使い分ける必要があります。

- ・2ステップ漸増：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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）
- ・3ステップ漸増：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）

特に1サイクル目の投与にあたっては、本剤の投与用量を十分にご確認ください。

1サイクル目の各投与後には入院管理を検討し、少なくとも1サイクル目の初回の48mg投与後48時間は必ず入院管理としてください。

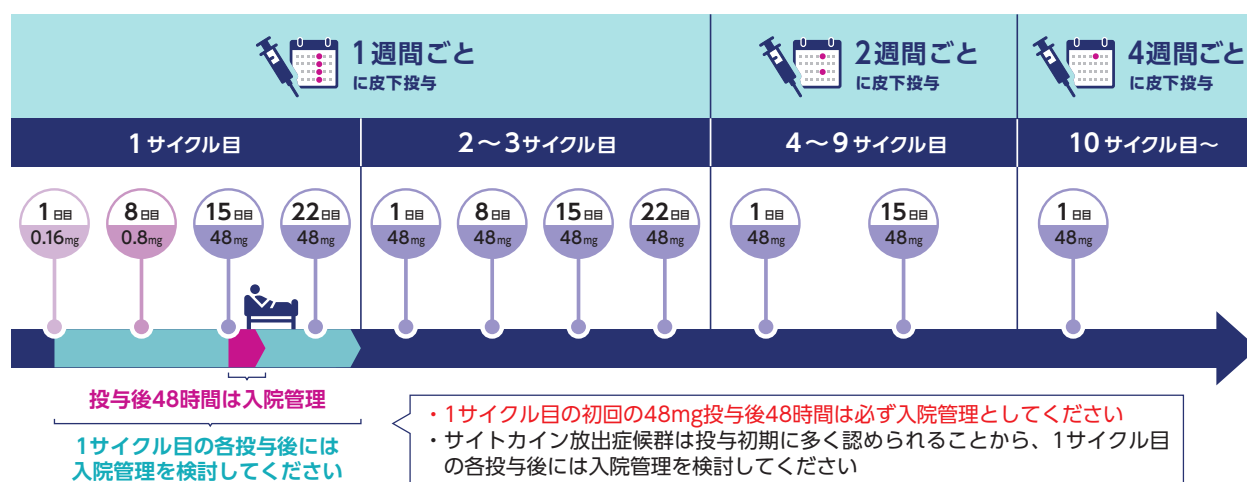
本剤投与によるCRS及びTLSを予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行ってください。

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）＞

2ステップ漸増

- ・本剤は0.16mg、0.8mg、48mgと段階的に増量して投与します。
- ・1サイクル目の1日目及び8日目の本剤投与量は、その後の投与量と異なりますので、本剤の投与用量を十分に確認し、患者に投与を行ってください。

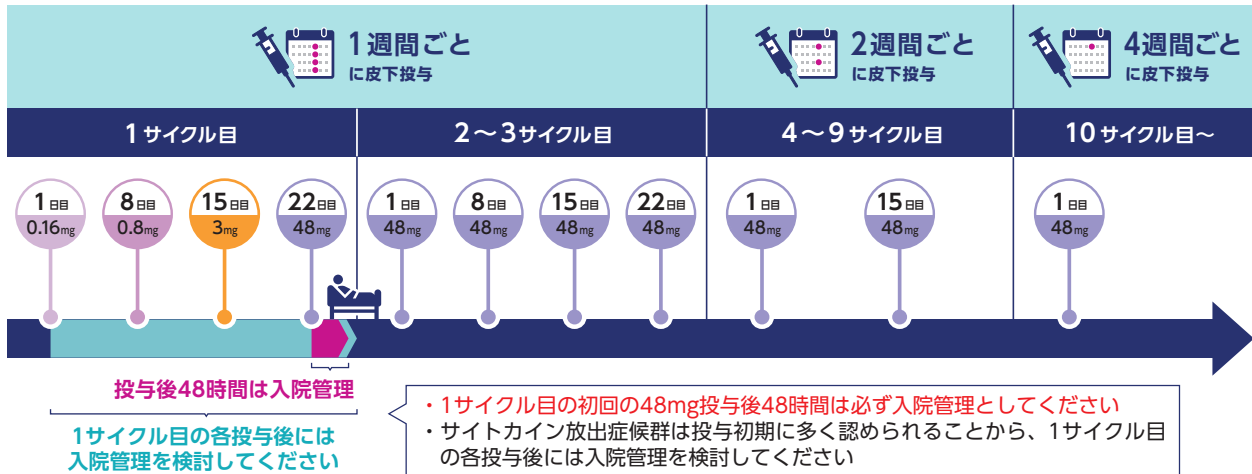
本剤の投与スケジュール（1サイクル：28日間）



<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) >

3ステップ漸増

- ・本剤は0.16mg、0.8mg、3mg、48mgと段階的に増量して投与します。
- ・1サイクル目の1日目、8日目及び15日目の本剤投与量は、その後の投与量と異なりますので、本剤の投与用量を十分に確認し、患者に投与を行ってください。



治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

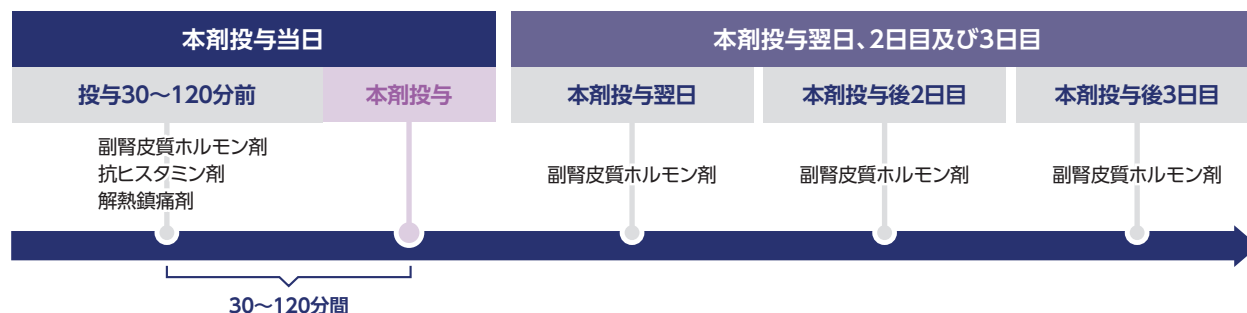
投与にあたって

CRSを軽減させる薬剤の投与

本剤投与によるCRSを軽減させるため、本剤投与前後に薬剤投与を行います。

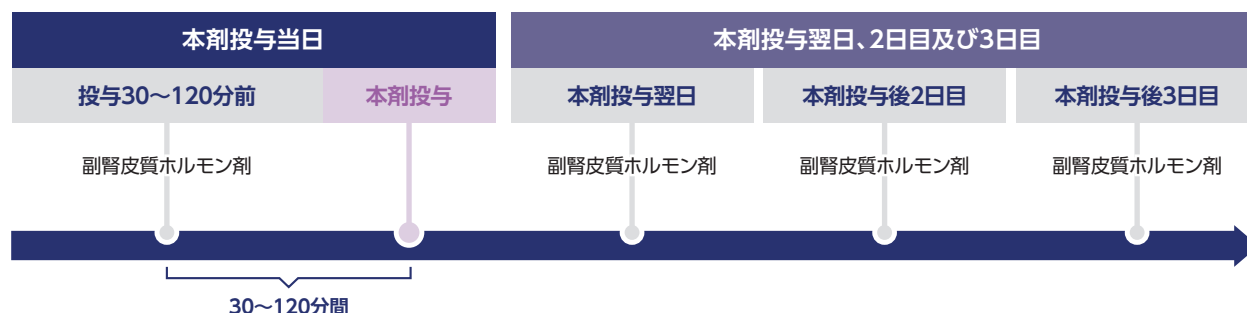
1サイクル目(1、8、15及び22日目の本剤投与時)

本剤投与30～120分前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤を投与します。また、本剤投与翌日、本剤投与後2日目及び3日目に副腎皮質ホルモン剤を投与します(副腎皮質ホルモン剤の投与は、合計4日間行います)。



2サイクル目以降

本剤の前回投与後にGrade 2又は3のCRSがあらわれた患者に対して、本剤投与後にGrade 2以上のCRSがあらわれなくなるまで、本剤投与30～120分前及び本剤投与翌日、本剤投与後2日目及び3日目に副腎皮質ホルモン剤の投与を行ってください(合計4日間行います)。なお、Grade 4のCRSがあらわれた患者には本剤の投与を中止します。



CRSを軽減させるための薬剤の推奨用量

本剤の臨床試験時のプロトコルに基づき設定しました。

副腎皮質ホルモン剤	デキサメタゾン*15mg 経口投与又は静脈内投与、プレドニゾロン*100mg 経口投与又は静脈内投与、もしくはそれと同等の薬剤
抗ヒスタミン剤	ジフェンヒドラミン*50mg 経口投与又は静脈内投与、もしくはそれと同等の薬剤
解熱鎮痛剤	アセトアミノフェン*650～1,000mg 経口投与

* CRSを軽減させるための使用に対して国内未承認です。

薬剤の使用にあたっては、各製品の電子添文をご参照ください。

CRS及びTLSを予防するための水分補給

本剤投与によるCRS及びTLSを予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行ってください。

臨床試験中に実施されたCRS軽減策

水分補給及び副腎皮質ホルモン剤等の使用について、臨床試験中に以下の水色枠内に示すCRS軽減策が実施されました。

下記のGCT3013-01試験最適化パートで実施された水分補給、降圧薬の服用中断及びデキサメタゾンの投与が、CRSの発現割合を低下及び重症度を軽減することが示されています。本剤を投与される際には、これらのCRS軽減策の実施をご考慮ください。

海外第I/II相試験（GCT3013-01試験）最適化パート（DLBCL最適化コホート、FL最適化コホート）では、1サイクル目（すなわち本剤の最初の4回の投与）中^{#1}に、医学的に禁忌でない限り以下のCRS軽減策を実施することが強く推奨されています。

- 本剤投与前24時間に2～3Lの水分を摂取する。
- 本剤投与前24時間に降圧薬の服用を中断する。
- 本剤投与日は、投与前に等張輸液500mLの投与を受ける。
- 本剤投与後24時間に2～3Lの水分を摂取する。

さらに、本剤投与前後に副腎皮質ホルモン剤として、デキサメタゾン^{#2}15mgの静脈内投与*が推奨されています。

* 又は相当量（経口投与を含む）。高用量ステロイド投与による副作用を軽減するために、治験責任医師の評価に基づいて、デキサメタゾンの投与量を15mgから12mgに減量することができます。

#1 本剤投与遅延後に1サイクル目の投与方法に戻して投与再開する場合（p16-17参照）を含む。

#2 CRSを軽減させるための使用に対して国内未承認です。

海外第I/II相試験（GCT3013-01試験）最適化パート（DLBCL最適化コホート）及び用量拡大パート（aNHLコホートDLBCLの被験者）における、水分補給及び副腎皮質ホルモン剤の推奨及びCRS発現状況

海外第I/II相試験（GCT3013-01試験）		
	最適化パート （DLBCL最適化コホート） （n=81） ¹⁾	用量拡大パート （aNHLコホートDLBCLの被験者） （n=139） ²⁾
水分補給の推奨	・本剤投与時24時間に2～3Lの水分を摂取する。 ・本剤投与前24時間に降圧薬の服用を中断する。 ・本剤投与日は、投与前に等張輸液500mLの投与を受ける。 ・本剤投与後24時間に2～3Lの水分を摂取する。	なし
副腎皮質ホルモン剤の推奨	デキサメタゾン15mg静脈内投与 又は相当量（経口投与を含む）	プレドニゾロン100mg静脈内投与 又は相当量（経口投与を含む）
CRSの発現状況〔例数（％）〕		
全Grade*	30 (37.0%)	69 (49.6%)
Grade 1	21 (25.9%)	42 (30.2%)
Grade 2	8 (9.9%)	22 (15.8%)
Grade 3	1 (1.2%)	5 (3.6%)

* Gradeは米国移植細胞学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。各被験者の最悪時Gradeによる集計。

1) 2024年6月1日時点、2) 2023年4月時点

投与にあたって

■ 本剤投与遅延後に投与を再開する場合の投与スケジュール

本剤の休業後に投与を再開する場合は、休業前に予定されていた投与スケジュールで再開してください。

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）＞

以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、CRSを軽減するために、1サイクル目の投与方法（2ステップ漸増）に戻して再び投与を開始してください。

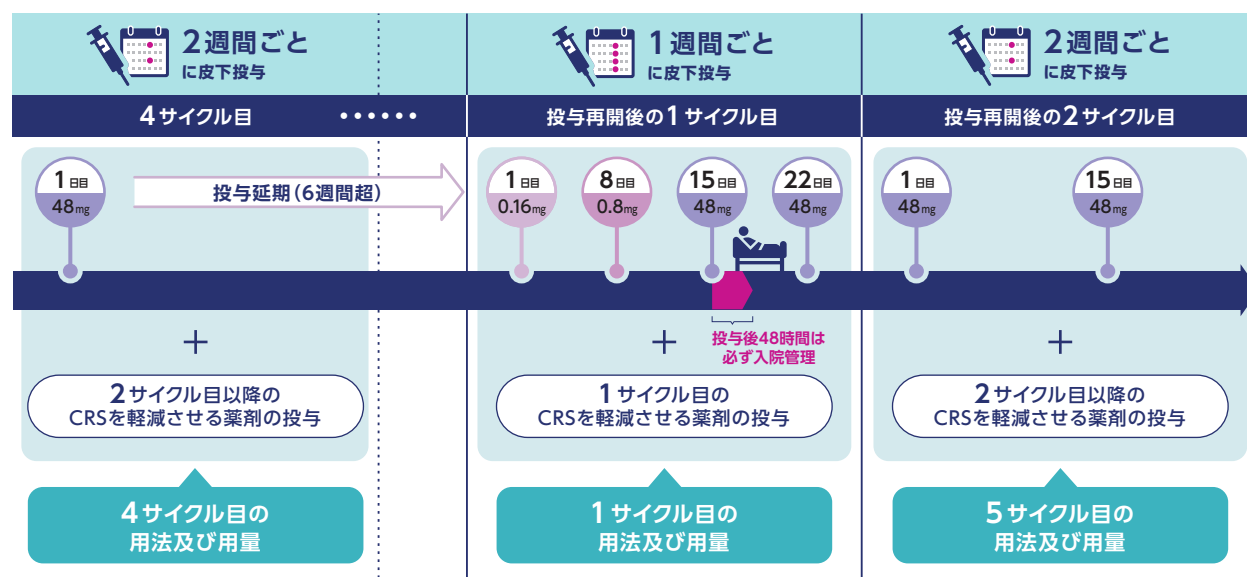
- 0.16mgと0.8mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 0.8mgと48mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目からの投与方法で投与を継続してください。

本剤の投与遅延後の投与スケジュール例

4サイクル目の1日目に本剤投与後、投与が遅延した場合

4サイクル目の1日目に本剤投与後、投与間隔が6週間を超えた場合は、1サイクル目の投与方法で再開し、次のサイクルは5サイクル目の投与方法で投与し、以降もそのまま次のサイクルの投与方法で投与してください。



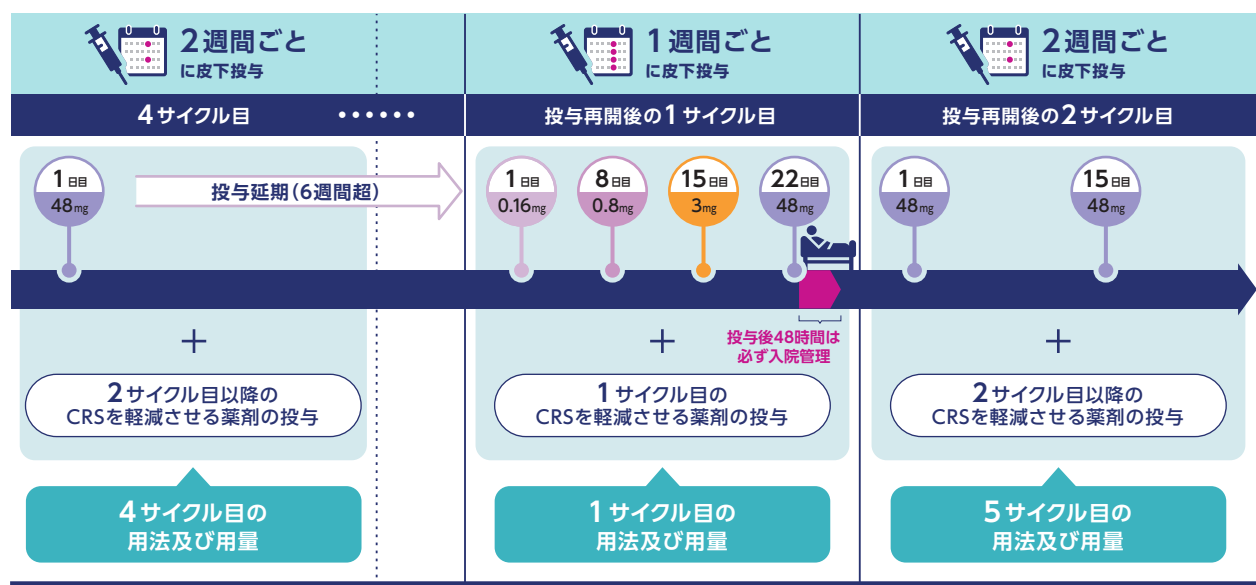
※投与再開後の1サイクル目の各投与後には入院管理を検討し、少なくとも投与再開後の1サイクル目の初回の48mg投与後48時間は必ず入院管理としてください。

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)>

以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、CRSを軽減するために、1サイクル目の投与方法(3ステップ漸増)に戻して再び投与を開始してください。

- 0.16mgと0.8mg又は0.8mgと3mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 3mgと48mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48mgの投与間隔が6週間を超えた場合

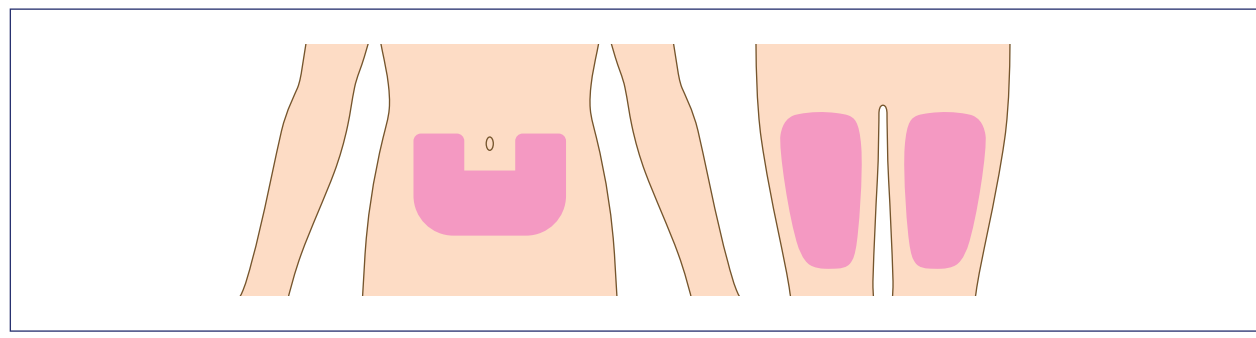
その後は、予定されていた次の投与サイクル(投与を延期したサイクルの次の投与サイクル)の1日目からの投与方法で投与を継続してください。



※投与再開後の1サイクル目の各投与後には入院管理を検討し、少なくとも投与再開後の1サイクル目の初回の48mg投与後48時間は必ず入院管理としてください。

投与方法に関する注意事項

- ・本剤を繰り返し皮下投与する場合、特に週1回投与(1～3サイクル目)では、大腿部、腹部等に左右交互に投与するなど同一注射部位を避けてください。



薬剤の使用にあたっては、各製品の電子添文をご参照ください。

投与にあたって

薬剤投与時の注意

本剤にはエプキンリ®皮下注4mg及びエプキンリ®皮下注48mgバイアルがあります。

・本剤48mg投与時

必ず本剤48mgバイアルを使用してください。本剤48mgバイアルを希釈せずにバイアルからシリンジで**0.8mL**を採液し、患者へ投与してください。

・本剤3mg投与時

本剤4mgバイアルを使用してください。本剤4mgバイアルを希釈せずにバイアルからシリンジで**0.6mL**を採液し、患者へ投与してください。

・本剤0.16mg及び0.8mg投与時

本剤4mgバイアルより以下の「希釈方法」に従いそれぞれ希釈溶液を調製してください。調製した希釈溶液を「投与用バイアル」からシリンジで**1.0mL**を採液し、患者へ投与してください。

- ・採液したシリンジには、投与量（0.16mg、0.8mg、3mg又は48mg）を表示しておくことをご検討ください。



皮下注4mgバイアル（水色キャップ） 皮下注48mgバイアル（オレンジ色キャップ）

薬剤調製方法

■ 薬剤調製時の注意事項

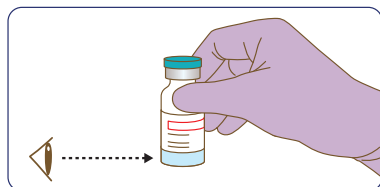
- ・本剤の希釈調製は無菌的に行ってください。
- ・調製前に本剤4mgバイアルを室温に戻し、静かに回転させて混和してください。

■ 希釈方法

- ・調製は、空のバイアルを用いた段階希釈で行います。
- ・ご要望に応じて空のバイアル（製剤調製用ステリバイアル）を提供いたします。
- ・本剤0.16mg投与の際の調製では、中間希釈に使用するバイアル（中間用バイアル）、最終希釈時に使用するバイアル（投与用バイアル）の見分けがつくように、あらかじめ空のバイアルに「中間用バイアル」、「投与用バイアル」と表示しておくことをご検討ください。

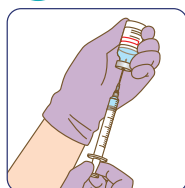
〈本剤0.16mg投与時〉

1 本剤4mgバイアルの準備

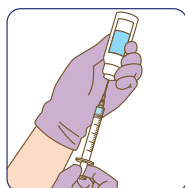
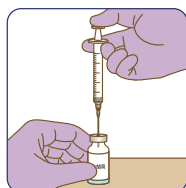


① 薬液が澄明であることを目視で確認します。微粒子が認められた場合は使用しないでください。

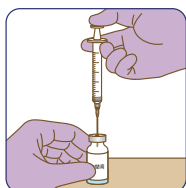
2 0.8mg/mL溶液の調製（中間希釈:中間用バイアルを使用）



② 本剤4mgバイアルより0.8mLを抜き取り、空の中間用バイアルに加えます。

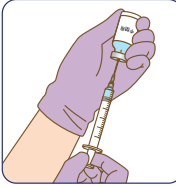
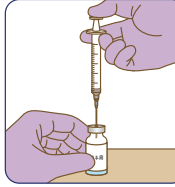


③ 日局生理食塩液4.2mLを本剤0.8mLが入った中間用バイアルに加えます。



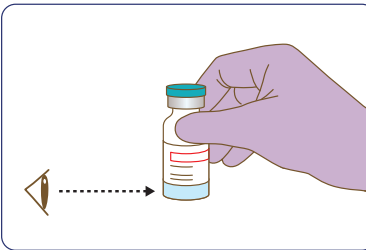
④ 中間用バイアルを30～45秒間静かに回転させて混和し、エプコリタマブとして0.8mg/mL溶液を調製します。

3 0.16mg/mL溶液の調製(最終希釈:投与用バイアルを使用)

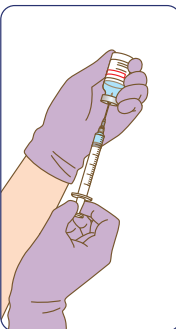
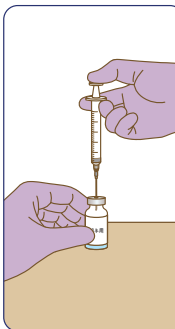
- 
- 
- 
- 5 0.8mg/mLに調製した溶液2.0mLを中間用バイアルより抜き取り、空の投与用バイアルに加えます。
- 6 日局生理食塩液8.0mLを0.8mg/mL溶液が2.0mL入った投与用バイアルに加えます。
- 7 投与用バイアルを30～45秒間静かに回転させて混和し、エプコリタマブとして0.16mg/mL溶液とします。

〈本剤0.8mg投与時〉

1 本剤4mgバイアルの準備

- 
- 1 薬液が澄明であることを目視で確認します。微粒子が認められた場合は使用しないでください。

2 0.8mg/mL溶液の調製(投与用バイアルを使用)

- 
- 
- 
- 2 本剤4mgバイアルより0.8mLを抜き取り、空の投与用バイアルに加えます。
- 3 日局生理食塩液4.2mLを本剤0.8mLが入った投与用バイアルに加えます。
- 4 投与用バイアルを30～45秒間静かに回転させて混和し、エプコリタマブとして0.8mg/mL溶液とします。

- ・調製後は速やかに使用してください。
- ・希釈後の溶液が澄明であることを目視で確認し、微粒子が認められた場合は使用しないでください。
- ・希釈後、直ちに使用できない場合は、2～8℃で遮光保存し、24時間以内に使用してください。また、室温保存する場合は、溶液の調製開始から投与まで12時間以内としてください。
- ・本剤のバイアルは1回使い切りです。未使用残液は適切に廃棄してください。

注意を要する副作用とその対策

サイトカイン放出症候群

- ・重度のサイトカイン放出症候群 (CRS) があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されています。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行ってください (「警告の理解と使用条件」p5 参照)。
- ・CRSは投与初期に多く認められることから、1 サイクル目の各投与後には入院管理を検討してください。ただし、少なくとも1 サイクル目の初回の48mg 投与後48時間は必ず入院管理としてください。
- ・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いてください。
- ・本剤の投与にあたっては、CRSに対する前投与薬の投与等の予防的措置を行ってください (「投与スケジュール」p12-14 参照)。
- ・本剤投与中は、発熱、低血圧、低酸素症、悪寒、頻脈、頭痛及び呼吸困難等について、観察を十分に行ってください。
- ・サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください (「患者又はその家族への説明」p8 参照)。
- ・異常が認められた場合には、「CRS 管理ガイダンス」(p20-21 参照) 等に従い、本剤の中止等、適切な処置を行ってください。

CRSは、キメラ抗原受容体を用いたT細胞療法や他のT細胞に作用する薬剤による治療において高い発現頻度で認められ、T細胞の活性化等を伴う免疫療法に共通する副作用 (クラスエフェクト) として知られています。本剤は、標的となるT細胞上のCD3及びB細胞又は腫瘍細胞上のCD20に同時に結合し、T細胞の活性化及び細胞傷害活性を誘導することで、CD20を発現しているB細胞を死滅させる作用機序を有していることから、CRSは本剤の作用機序から想定される事象です。

予防

本剤の投与にあたっては、CRSに対する前投与薬の投与等の予防的措置を行ってください。また、本剤投与時は水分補給を十分に行ってください (詳細はp12-14 投与スケジュールを参照ください)。

対処法

発熱、低血圧及び低酸素症を認める場合は、CRS以外の原因について、十分な評価及び治療を行ってください。CRSが疑われる場合は、施設の標準療法に基づき、解熱剤投与及び補液などの支持療法を行い、以下の管理ガイダンスに従い、患者の状態に応じて副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ (遺伝子組換え) の投与等の適切な処置を行ってください。CRSが発現した患者に対しては、次回以降の本剤投与に際してより頻回に観察を行ってください。

CRSグレード分類及び管理ガイダンス*

*米国移植細胞治療学会 (ASTCT) ガイドライン²⁾を参考に作成された、本剤の臨床試験時の管理ガイダンスに基づいています。

Grade ^{*1}	対処法	支持療法	本剤の処置
Grade 1 発熱 (38.0℃以上) ^{*2} 低血圧：なし 低酸素症：なし	・施設の標準療法に基づき支持療法 (解熱剤投与及び補液など) を行う。 【抗サイトカイン療法】 ・高齢、高腫瘍量、循環腫瘍細胞、解熱剤で回復しない発熱などの特定の状況である場合はトシリズマブ投与を考慮する:トシリズマブ 8mg/kgを1時間かけて静脈内投与 (1回800mgを超えないこと)。8時間以上経過後にトシリズマブを適宜再投与する。24時間の最大投与回数は2回とする。 【ステロイド療法】 ・デキサメタゾン10～20mg/日 (又は同等薬) 投与を考慮する。ICANSを合併している場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与開始することが強く推奨される。	・医師による対面評価を行う (CRS管理経験のある施設やセンターでの実施が望ましい)。 ・感染症の有無を調べ、速やかに広域抗菌薬の投与を開始する。発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌薬投与の継続が推奨される。 ・神経学的状態の綿密なモニタリングを行う。	CRSが回復するまで休薬する。

Grade ^{※1}	対処法	支持療法	本剤の処置
Grade 2 発熱(38.0℃以上) 低血圧 ^{※2} :あり 昇圧剤を必要としない。 低酸素症 ^{※2} :あり 低流量(≤6L/分) 経鼻酸素又は吹き流し(blow-by)を必要とする。	【抗サイトカイン療法】 ・トシリズマブ8mg/kgを1時間かけて静脈内投与(1回800mgを超えないこと)。8時間以上経過後にトシリズマブを適宜再投与する。24時間の最大投与回数は2回とする。 ・最初の抗サイトカイン療法で効果がない場合:ステロイド療法を開始又は増量する。 【ステロイド療法】 ・デキサメタゾン10~20mg/日(又は同等薬)投与を考慮する。ICANSを合併している場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与開始することが強く推奨される。	・医師による対面評価を行う(CRS管理経験のある施設やセンターでの実施が望ましい)。 ・感染症の有無を調べ、速やかに広域抗菌薬の投与を開始する。発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌薬投与の継続が推奨される。 ・心電図モニター及び酸素飽和度測定を必要に応じて継続する。 ・低血圧の場合は、0.5~1.0Lの等張電解質輸液(細胞外液補充液)で補液急速静注する。 ・必要に応じて酸素補給を行う。	CRSが回復するまで休薬する。
Grade 3 発熱(38.0℃以上) 低血圧 ^{※2} :あり 1種類の昇圧剤(バソプレシン併用可)を必要とする。 低酸素症 ^{※2} :あり 高流量(>6L/分)経鼻酸素、フェイスマスク、非再呼吸マスク又はベンチュリマスクを必要とする。	【抗サイトカイン療法】 ・トシリズマブ8mg/kgを1時間かけて静脈内投与(1回800mgを超えないこと)。8時間以上経過後にトシリズマブを適宜再投与する。24時間の最大投与回数は2回とする。 ・最初の抗サイトカイン療法で効果がない場合:ステロイド療法を開始又は増量する。 【ステロイド療法】 ・デキサメタゾン(例:6時間ごとに10~20mg静脈内投与)。効果がない場合は、メチルプレドニゾン1,000mg/日を開始する。	・医師による対面評価を行う(CRS管理経験のある施設やセンターでの実施が望ましい)。 ・感染症の有無を調べ、速やかに広域抗菌薬の投与を開始する。発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌薬投与の継続が推奨される。 ・集中治療室で管理する。 ・昇圧剤投与及び/又は酸素補給を行う。 ・心エコーの実施を検討する。 ・必要に応じて補液静注を行う。	CRSが回復するまで休薬する。
Grade 4 発熱(38.0℃以上) 低血圧 ^{※2} :あり 2種類以上の昇圧剤(バソプレシンを除く)を必要とする。 低酸素症 ^{※2} :あり 陽圧換気(例:CPAP、BiPAP、挿管、及び機械的換気)を必要とする。	【抗サイトカイン療法】 ・トシリズマブ8mg/kgを1時間かけて静脈内投与(1回800mgを超えないこと)。8時間以上経過後にトシリズマブを適宜再投与する。24時間の最大投与回数は2回とする。 ・最初の抗サイトカイン療法に抵抗性の場合:ステロイド療法を開始/増量する。 【ステロイド療法】 ・デキサメタゾン(例:6時間ごとに10~20mg静脈内投与)。効果がない場合は、メチルプレドニゾン1,000mg/日を開始する。	・医師による対面評価を行う(CRS管理経験のある施設やセンターでの実施が望ましい)。 ・感染症の有無を調べ、速やかに広域抗菌薬の投与を開始する。発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌薬投与の継続が推奨される。 ・集中治療室で管理する。 ・機械的換気及び/又は腎代替療法を必要とする場合がある。 ・必要に応じて昇圧剤を投与する。 ・必要に応じて補液静注を行う。 ・マクロファージ活性化症候群/血球貪食性リンパ組織球症発現の可能性を検討し、評価する(フィブリノーゲンやトリグリセリド値のモニタリングなど)。	投与を中止する。
Grade 5 死亡	-	-	-

※1 ASTCT consensus criteria²⁾による。

※2 CRSの重症度分類は、低血圧又は低酸素症のより重篤な事象に基づき決定される。

2) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-638.

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

注意を要する副作用とその対策

マクロファージ活性化症候群 (MAS) / 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) の管理*

*米国移植細胞治療学会 (ASTCT) ガイドライン²⁾を参考に作成された、本剤の臨床試験時の管理ガイダンスに基づいています。
2) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-638.

	対処法	支持療法
MAS/HLH	CRS管理でトシリズマブを投与していない場合:トシリズマブの投与を行う。また、原因にかかわらず、MAS/HLHの初期治療としてステロイド療法も推奨される (Grade 4のCRSに対する対処法に従うこと)。	・しばしば生命を脅かす重症症状を呈するため、集中的な支持療法を必要とする。 ・広域抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬予防療法及び治療を適宜開始すること。異常な免疫系の活性化を惹起する刺激が発生しないよう、トリガー (特に感染) を取り除くことが重要である。

臨床試験における発現状況

Grade別の発現状況

CRSのGrade別の発現状況は以下のとおりでした。

<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/高悪性度B細胞リンパ腫/原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) >

例数 (%)	海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01 試験)	国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04 試験)
	aNHL コホート (n=157)	DLBCL コホート (n=36)
全Grade	79 (50.3%)	30 (83.3%)
Grade 1	49 (31.2%)	18 (50.0%)
Grade 2	25 (15.9%)	9 (25.0%)
Grade 3	5 (3.2%)	3 (8.3%)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0

Gradeは米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサス²⁾に基づく。

データカットオフ日: 2022年6月30日

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1~3A) >

例数 (%)	海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01 試験)		国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04 試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
全Grade	42 (48.8%)	85 (66.4%)	19 (90.5%)
Grade 1	34 (39.5%)	51 (39.8%)	14 (66.7%)
Grade 2	8 (9.3%)	32 (25.0%)	4 (19.0%)
Grade 3	0	2 (1.6%)	1 (4.8%)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0

Gradeは米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサス²⁾に基づく。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1~3A) に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

[†] データカットオフ日: 2024年1月8日、[‡] データカットオフ日: 2023年4月21日

- ・ GCT3013-01試験のマントル細胞リンパ腫 (未承認適応) コホートで、死亡に至ったCRSが1例に認められ、本剤投与との因果関係は否定されませんでした。

■ 徴候及び症状

CRSが発現した患者に認められた症状及びその例数は以下のとおりでした。

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）＞

例数	海外第Ⅰ／Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)	国内第Ⅰ／Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	aNHLコホート (n=78 [*])	DLBCLコホート (n=30 [*])
発熱	77	30
低血圧	24	10
低酸素症	13	6
その他 ^{**}	15	4

^{*} CRSを発現した患者数

^{**} 悪寒、頻脈、頭痛、呼吸困難、C-反応性蛋白増加、ALT増加、AST増加、発疹、悪心

データカットオフ日：2022年1月31日

＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）＞

例数 (%)	海外第Ⅰ／Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)		国内第Ⅰ／Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	FL最適化コホート (n=42 ^{*1}) [†]	iNHLコホート (n=85 ^{*1}) [‡]	FLコホート (n=21 ^{*1}) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
発熱	42 (100%)	85 (100%)	19 (100%)
低血圧	6 (14.3%)	29 (34.1%)	4 (21.1%)
低酸素症	2 (4.8%)	12 (14.1%)	2 (10.5%)
その他 ^{**}	10 (23.8%)	37 (43.5%)	2 (10.5%)

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

^{*1} CRSを発現した患者数

^{**} 頭痛、悪寒、頻脈、悪心、嘔吐等

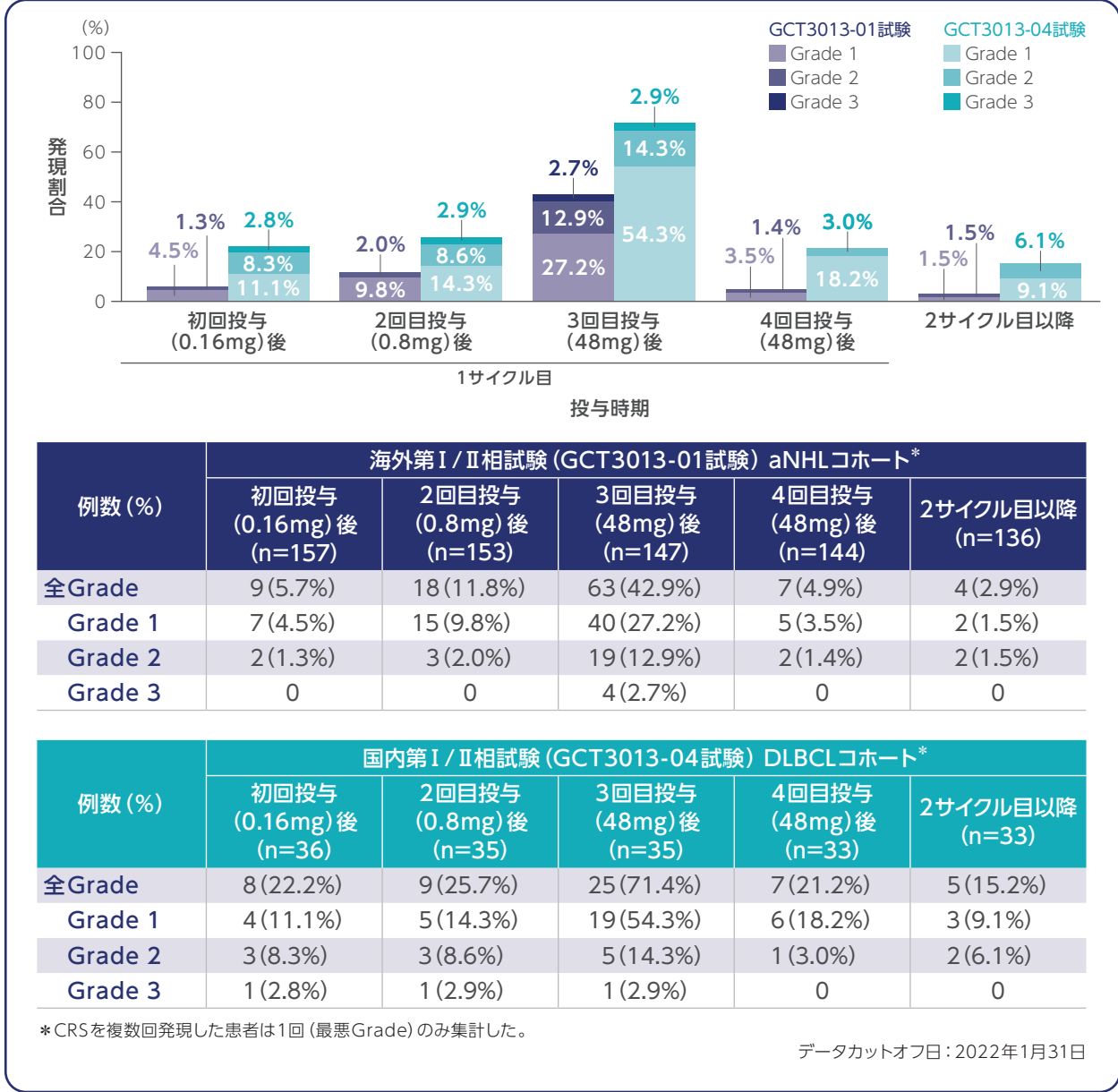
[†] データカットオフ日：2024年1月8日、[‡] データカットオフ日：2023年4月21日

注意を要する副作用とその対策

発現時期

投与時期別のCRSの発現状況は次のとおりでした。

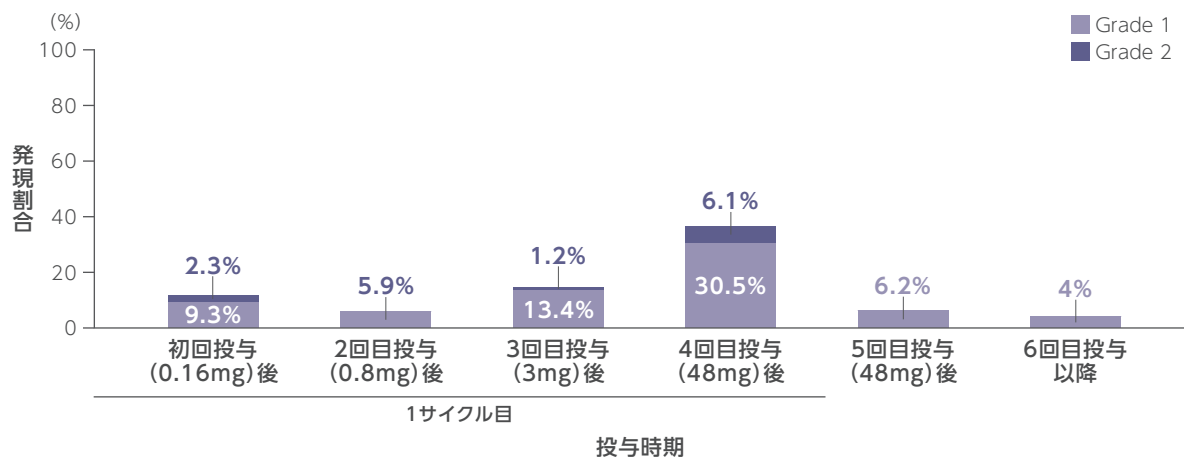
<再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）>



- ・ CRSは大部分1サイクル目に認められ、特に初回の48mg投与後に最も多く認められました。2サイクル目以降は、GCT3013-01試験aNHLコホートで4/136例 (2.9%)、GCT3013-04試験DLBCLコホートで5/33例 (15.2%)に認められました。

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)>

3ステップ漸増における投与時期別のCRS発現状況



例数 (%)	海外第I/II相試験 (GCT3013-01試験) FL最適化コホート*					
	3ステップ漸増					
	初回投与 (0.16mg) 後 (n=86)	2回目投与 (0.8mg) 後 (n=85)	3回目投与 (3mg) 後 (n=82)	4回目投与 (48mg) 後 (n=82)	5回目投与 (48mg) 後 (n=81)	6回目投与 以降 (n=75)
全Grade	10 (11.6%)	5 (5.9%)	12 (14.6%)	30 (36.6%)	5 (6.2%)	3 (4.0%)
Grade 1	8 (9.3%)	5 (5.9%)	11 (13.4%)	25 (30.5%)	5 (6.2%)	3 (4.0%)
Grade 2	2 (2.3%)	0	1 (1.2%)	5 (6.1%)	0	0

* CRSを複数回発現した患者は1回 (最悪Grade) のみ集計した。

データカットオフ日: 2024年1月8日

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

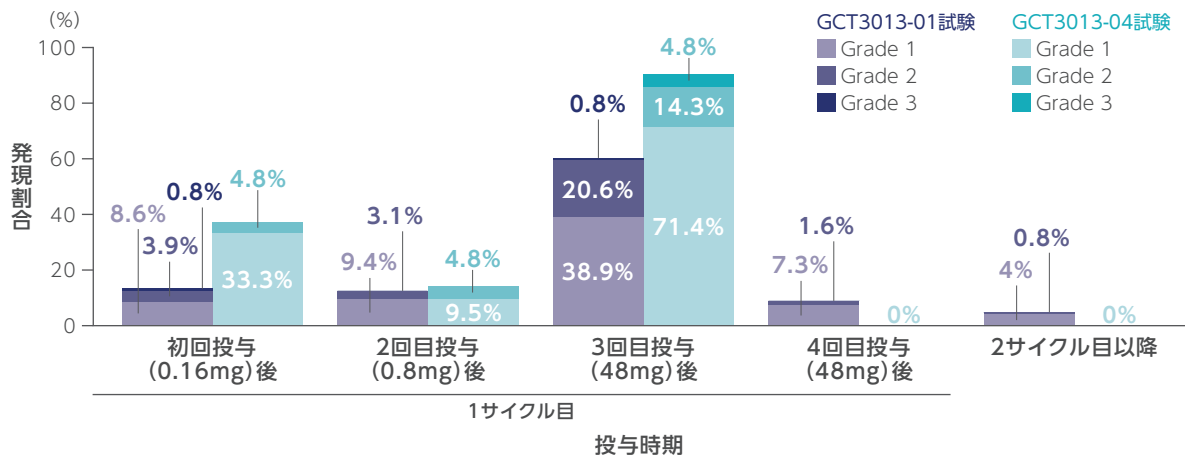
臨床試験成績

別添

参考文献

注意を要する副作用とその対策

2ステップ漸増における投与時期別のCRS発現状況



例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験) iNHLコホート*				
	2ステップ漸増				
	初回投与 (0.16mg) 後 (n=128)	2回目投与 (0.8mg) 後 (n=127)	3回目投与 (48mg) 後 (n=126)	4回目投与 (48mg) 後 (n=124)	2サイクル目以降 (n=124)
全Grade	17 (13.3%)	16 (12.6%)	76 (60.3%)	11 (8.9%)	6 (4.8%)
Grade 1	11 (8.6%)	12 (9.4%)	49 (38.9%)	9 (7.3%)	5 (4.0%)
Grade 2	5 (3.9%)	4 (3.1%)	26 (20.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Grade 3	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。
* CRSを複数回発現した患者は1回 (最悪Grade) のみ集計した。 データカットオフ日: 2023年4月21日

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験) FLコホート*				
	2ステップ漸増				
	初回投与 (0.16mg) 後 (n=21)	2回目投与 (0.8mg) 後 (n=21)	3回目投与 (48mg) 後 (n=21)	4回目投与 (48mg) 後 (n=20)	2サイクル目以降 (n=20)
全Grade	8 (38.1%)	3 (14.3%)	19 (90.5%)	0	0
Grade 1	7 (33.3%)	2 (9.5%)	15 (71.4%)	0	0
Grade 2	1 (4.8%)	1 (4.8%)	3 (14.3%)	0	0
Grade 3	0	0	1 (4.8%)	0	0

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。
* CRSを複数回発現した患者は1回 (最悪Grade) のみ集計した。 データカットオフ日: 2023年4月21日

CRS発現までの期間及び発現から回復までの期間

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）＞

	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	aNHLコホート (n=157)	DLBCLコホート (n=36)
CRS発現患者数	78	30
CRS発現患者（それぞれ78例、30例） における、本剤初投与からCRS初回発現 までの期間中央値、日（範囲）	16.0日(1, 55日)	15.5日(2, 28日)
CRS発現患者におけるCRS発現件数 (合計)	112	61
CRS発現件数（それぞれ112件、61件） における、本剤投与からCRS発現までの 期間中央値、日（範囲）	2.0日(1, 11日)	2.0日(1, 7日)
初回の本剤48mg投与後に発現した CRSにおける、本剤48mg投与から CRS発現までの期間中央値（範囲）	20.6時間(0.2, 7日)	21.9時間(0.4, 5日)
CRS発現患者におけるCRS消失件数 (合計)	110	61
CRS消失件数（それぞれ110件、61件） における、CRS発現から消失までの期間 中央値、日（範囲）	2.0日(1, 27日)	2.0日(1, 14日)

データカットオフ日：2022年1月31日

＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）＞

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
CRS発現患者	42	85	19
CRS発現患者（それぞれ42、85、19例） における、本剤初投与からCRS初回発現 までの期間中央値、日（範囲）	23.0日(1, 52日)	16.0日(1, 56日)	15.0日(1, 20日)
CRS発現患者におけるCRS発現件数 (合計)	69	142	35
CRS発現件数（それぞれ69、142、35件） における、直近の本剤投与からCRS発現 までの期間中央値、日（範囲）	4.0日(1, 8日)	2.0日(1, 12日)	2.0日(1, 7日)
初回の本剤48mg投与後に発現した CRSにおける、本剤48mg投与からCRS 発現までの期間中央値、時間（範囲）	61.4時間 (3, 178時間)	18.0時間 (1, 154時間)	33.1時間 (12, 154時間)
CRS発現患者におけるCRS消失件数 (合計)	69	142	35
CRS消失件数（それぞれ69、142、35件） における、CRS発現から消失までの期間 中央値、日（範囲）	2.0日(1, 14日)	2.0日(1, 54日)	2.0日(1, 9日)

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

† データカットオフ日：2024年1月8日、‡ データカットオフ日：2023年4月21日

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験成績

別添

参考文献

注意を要する副作用とその対策

CRSの治療に使用した併用薬

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）＞

本剤の臨床試験における、CRSに対するトシリズマブ、全身用副腎皮質ステロイドの投与状況は以下のとおりでした。

- ・GCT3013-01試験（第Ⅱ相パート aNHLコホート）
aNHLコホート：発現した112件のCRSに対し、トシリズマブは27件（24.1%）、全身用副腎皮質ステロイド（予防投与を除く）は18件（16.1%）で投与されました。
- ・GCT3013-04試験（第Ⅱ相パート DLBCLコホート）
DLBCLコホート：発現した61件のCRSに対し、トシリズマブは13件（21.3%）、全身用副腎皮質ステロイド（予防投与を除く）は20件（32.8%）で投与されました。

データカットオフ日：2022年1月31日

トシリズマブ、全身用副腎皮質ステロイドの使用にあたっては、それぞれの電子添文をご参照ください。

全てのCRS発現時の治療は以下のとおりでした。

CRSの治療に使用した併用薬（いずれかの群で5%以上）^注

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	aNHLコホート (n=157)	DLBCLコホート (n=36)
1剤以上の治療薬を使用した患者	72 (45.9%)	27 (75.0%)
鎮痛薬	55 (35.0%)	26 (72.2%)
アセトアミノフェン	52 (33.1%)	26 (72.2%)
全身用抗菌薬	30 (19.1%)	4 (11.1%)
タゾバクタム・ピペラシリン	11 (7.0%)	0
セフェピム塩酸塩	0	2 (5.6%)
メロペネム	0	2 (5.6%)
免疫抑制薬	22 (14.0%)	10 (27.8%)
トシリズマブ	22 (14.0%)	10 (27.8%)
代用血液と灌流液	20 (12.7%)	15 (41.7%)
塩化ナトリウム	14 (8.9%)	2 (5.6%)
電解質溶液	8 (5.1%)	0
塩化カルシウム二水和物；塩化ナトリウム； 乳酸ナトリウム	1 (0.6%)	4 (11.1%)
ブドウ糖；塩化ナトリウム；乳酸ナトリウム	0	4 (11.1%)
塩化カルシウム二水和物；塩化カリウム； 酢酸ナトリウム三水和物；塩化ナトリウム	0	3 (8.3%)
全身用副腎皮質ステロイド	16 (10.2%)	14 (38.9%)
デキサメタゾン	11 (7.0%)	2 (5.6%)
プレドニゾン	3 (1.9%)	4 (11.1%)
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	1 (0.6%)	4 (11.1%)
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	0	6 (16.7%)
その他すべての治療用製剤	10 (6.4%)	6 (16.7%)
酸素療法	10 (6.4%)	6 (16.7%)
心疾患治療	4 (2.5%)	3 (8.3%)
ノルエピネフリン	4 (2.5%)	3 (8.3%)

注) Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類に基づき分類
※トシリズマブを除き、国内でCRSに対して承認されている薬剤はありません。

データカットオフ日：2022年1月31日

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) >

本剤の臨床試験における、CRSに対するトシリズマブ、全身用副腎皮質ステロイドの投与状況は以下のとおりでした。

- ・GCT3013-01試験 (第Ⅱ相パート FL最適化コホート)[†]
FL最適化コホート：CRSを発現した39例のうち、トシリズマブは10例 (23.8%)、全身用副腎皮質ステロイド (予防投与を除く) は11例 (26.2%) に投与されました。
- ・GCT3013-01試験 (第Ⅱ相パート iNHLコホート)[‡]
iNHLコホート：CRSを発現した85例のうち、トシリズマブは31例 (36.5%)、全身用副腎皮質ステロイド (予防投与を除く) は17例 (20.0%) に投与されました。
- ・GCT3013-04試験 (第Ⅱ相パート FLコホート)[‡]
DLBCLコホート：CRSを発現した16例のうち、トシリズマブは6例 (31.6%)、全身用副腎皮質ステロイド (予防投与を除く) は8例 (42.1%) に投与されました。

† データカットオフ日：2024年1月8日、‡ データカットオフ日：2023年4月21日

トシリズマブ、全身用副腎皮質ステロイドの使用にあたっては、それぞれの電子添文をご参照ください。

全てのCRS発現時の治療は以下のとおりでした。

CRSの治療に使用した併用薬 (いずれかの群で10%以上)^{注)}

例又は例数 (%) ^{*1}	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
1剤以上の治療薬を使用した患者	39(45.3%)	79(61.7%)	16(76.2%)
鎮痛薬	34(81.0%)	70(82.4%)	14(73.7%)
アセトアミノフェン	34(81.0%)	68(80.0%)	14(73.7%)
全身用抗菌薬	20(47.6%)	31(36.5%)	3(15.8%)
タゾバクタム・ピペラシリン	9(21.4%)	17(20.0%)	1(5.3%)
セフェピム塩酸塩	4(9.5%)	1(1.2%)	2(10.5%)
全身用副腎皮質ステロイド	11(26.2%)	17(20.0%)	8(42.1%)
デキサメタゾン	9(21.4%)	6(7.1%)	2(10.5%)
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	1(2.4%)	0	2(10.5%)
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	1(2.4%)	0	2(10.5%)
メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	1(2.4%)	1(1.2%)	2(10.5%)
代用血液と灌流液	10(23.8%)	32(37.6%)	8(42.1%)
塩化ナトリウム	8(19.0%)	24(28.2%)	3(15.8%)
電解質溶液	2(4.8%)	9(10.6%)	0
塩化カルシウム二水和物；塩化カリウム；酢酸ナトリウム三水和物；塩化ナトリウム	0	0	2(10.5%)
免疫抑制薬	10(23.8%)	31(36.5%)	6(31.6%)
トシリズマブ	10(23.8%)	31(36.5%)	6(31.6%)
その他すべての治療用製剤	2(4.8%)	16(11.8%)	2(10.5%)
酸素療法	2(4.8%)	16(18.8%)	2(10.5%)

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

注) Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類に基づき分類

*1 パーセント値は、CRS発現患者を分母として算出した。

※トシリズマブを除き、国内でCRSに対して承認されている薬剤はありません。

† データカットオフ日：2024年1月8日、‡ データカットオフ日：2023年4月21日

注意を要する副作用とその対策

症例紹介

症例1 本剤0.16mg投与後にGrade 3のCRSを発現した症例



患者背景

原疾患 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

性別・年齢 女性、60歳代

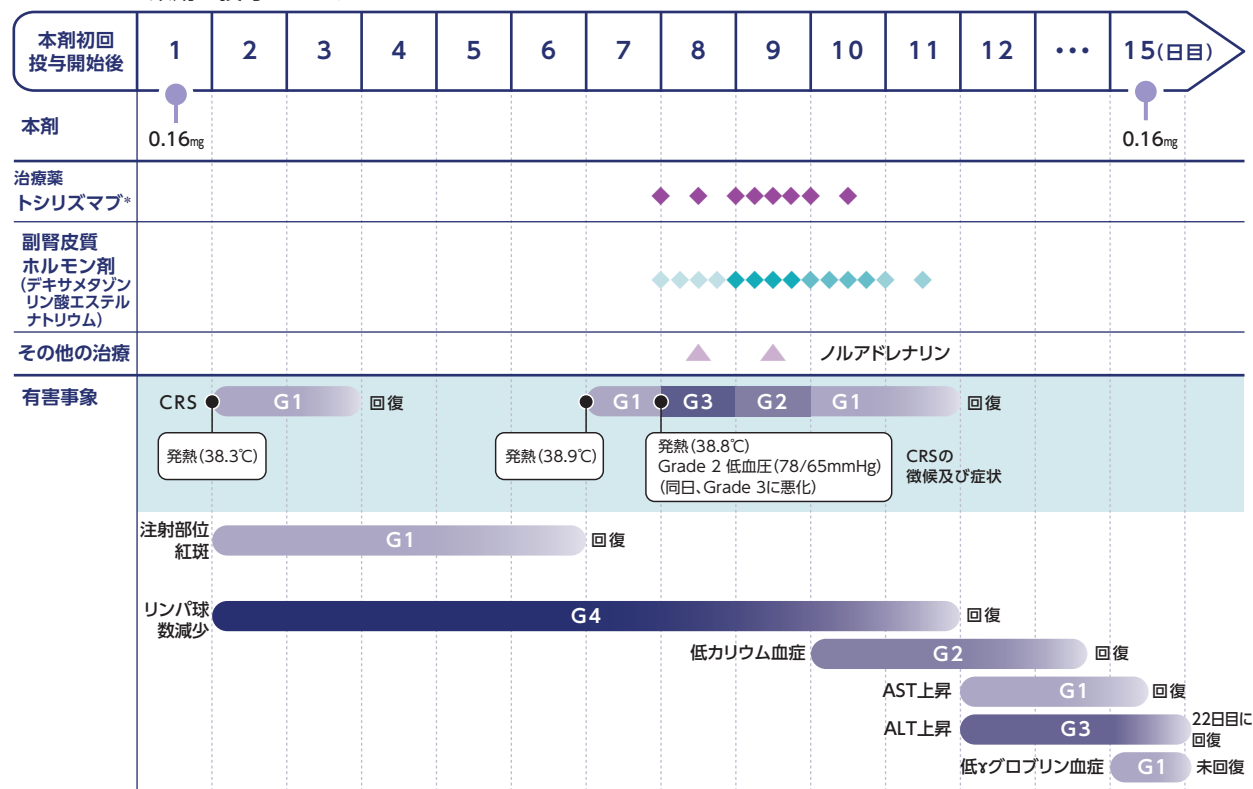
治療歴 ドキソルビン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、リツキシマブ、プレドニゾロン、シスプラチン、エトポシド、シタラビン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ゲムシタビン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩

既往歴 クレアチニン増加、心電図QT延長、高血圧、末梢性感覚ニューロパチー



症例経過

- 1日目** 本剤0.16mgを投与した。プロトコルに従い、本剤投与前にCRSを軽減させるための薬剤として、プレドニゾロンコハク酸ナトリウム、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェンが投与された。なお、プレドニゾロンコハク酸ナトリウムは、2、3、4日目にも投与された(p14参照)。本剤投与開始前のICEスコア(p34参照)は10であった。
- 2日目** 体温38.3℃、心拍数96回/分、血圧132/82mmHg、酸素飽和度97%より、Grade 1のCRS(非重篤)と診断された。ICANSが疑われる所見はなかった。セフェピム塩酸塩の投与が開始された(7日目まで)。
- 3日目** 体温36.3℃、心拍数70回/分、血圧131/80mmHg、酸素飽和度97%となり、Grade 1のCRSから回復した。
- 7日目** Grade 1のCRSが発症した。体温38.9℃、心拍数112回/分、血圧109/69mmHg、酸素飽和度95%、ICEスコアは10であった。
- 8日目** コンピュータ断層撮影(CT)の結果、明らかな感染巣はみとめなかったが、体温38.8℃、血圧78/65mmHg、心拍数115回/分で一過性の低血圧(Grade 2)が発現した。同日、低血圧がGrade 3に悪化したため、トシリズマブ、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ノルアドレナリンが投与された。1サイクル目8日目の本剤0.8mg投与は延期となった。
- 10日目** 体温37.5℃、心拍数94回/分、血圧124/74mmHg、酸素飽和度97%であった。
- 11日目** CRSから回復した。
- 15日目** 本剤0.16mgを投与した。1日目の本剤投与時と同様、本剤投与前後(15~18日目)にはCRSを軽減させるための薬剤が投与された。



◆ 静脈内投与(8日目:8mg/kg bid、9日目:8mg/kg qid、10日目:8mg/kg bid)

◆ 静脈内投与(8日目:9.9mg q6h、9日目:39.6mg q6h、10日目:29.7mg q6h、11日目:13.2mg bid) ▲ 静脈内投与(8日目:1mg、9日目:漸減し、投与中止)

*CRS管理ガイダンス(p20-21)では、トシリズマブの投与方法を次の通りとしております。

・トシリズマブ8mg/kgを1時間かけて静脈内投与(1回800mgを超えないこと)。8時間以上経過後にトシリズマブを再投与(24時間以内に最大2回投与)する。

症例紹介

症例2 初回の本剤48mg投与後にGrade 1のCRSを発現した症例



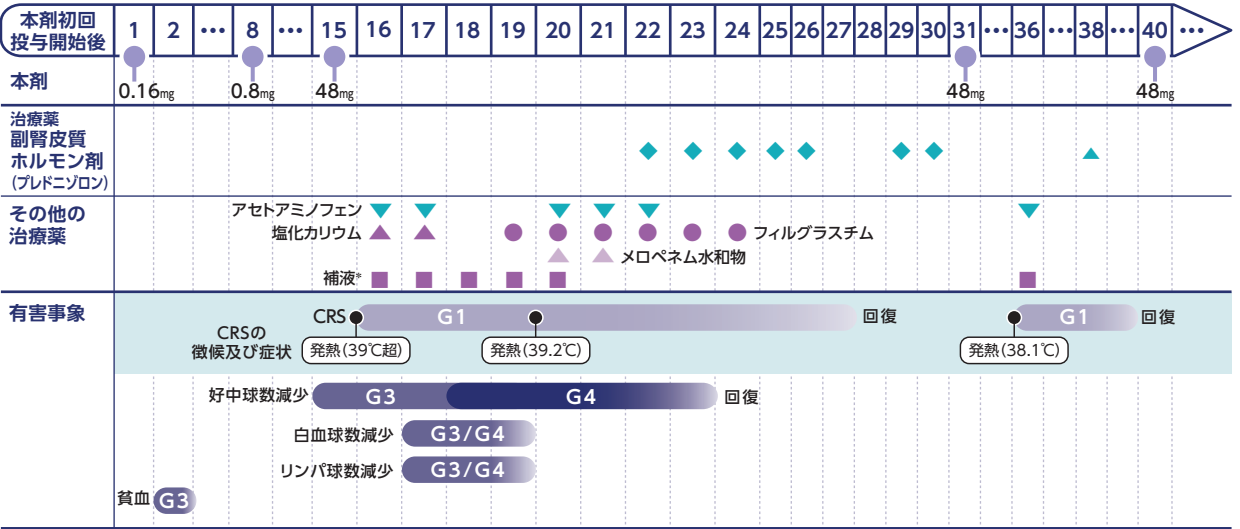
患者背景

- 原疾患** びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- 性別・年齢** 男性、60歳代
- 治療歴** ビンクリスチン硫酸塩、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ドキシソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、メトトレキサート、イホスファミド、リツキシマブ、エトポシド、シタラビン
- 既往歴** 便秘、糖尿病、 γ -GTP増加、水腎症、高脂血症、高血圧、リンパ球数減少、低ガンマグロブリン血症、貧血



症例経過

- 1日目** 本剤0.16mgを投与した。プロトコルに従い、本剤投与前にCRSを軽減させるための薬剤として、プレドニゾロン、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェンが投与された。なお、プレドニゾロンは、2、3、4日目にも投与された(p14参照)。好中球数は900/mm³(施設基準:1,620~6,520/mm³)、白血球数は2,300/mm³、リンパ球数は780/mm³、ICEスコアは10であった。
- 8日目** 本剤0.8mgを投与した。1日目の本剤投与時と同様に、本剤投与前後(8~11日目)にCRSを軽減させるための薬剤が投与された。
- 15日目** 本剤48mgを投与した。1日目の本剤投与時と同様に、本剤投与前後(15~18日目)にCRSを軽減させるための薬剤が投与された。Grade 3の好中球数減少が認められた(好中球数:810/mm³)。
- 16日目** 39℃超の発熱が発現し、CRS (Grade 1)と診断された。好中球数は1,080/mm³であった。CRS発現後では、白血球数は1,850/mm³、リンパ球数は780/mm³、ICEスコアは10であった。CRSに対する処置として、アセトアミノフェン、塩化カリウム、ブドウ糖-電解質液、ブドウ糖加酢酸リンゲル液、酢酸リンゲル液が投与された。
- 17日目** CRSに対してアセトアミノフェンが投与された。白血球数減少とリンパ球数減少は19日目までGrade 3からGrade 4の範囲であった。白血球数及びリンパ球数の減少はCRSと関連すると判断された。
- 19日目** 好中球数が500/mm³となった。フィルグラスチムが投与された。ブドウ糖-電解質液の投与は中断された。
- 20日目** 39.2℃の発熱が認められ、アセトアミノフェンとメロペネム水和物が投与された。
- 22日目** CT所見で感染は認められず、発熱、好中球減少症、白血球減少症はCRSと関連すると判断された。本剤の投与は延期された。アセトアミノフェンが投与され、メロペネム水和物の投与は中止された。また、CRSに対して26日目までプレドニゾロンが漸減投与された。
- 27日目** 発熱などのCRSの症状が認められなくなり、プレドニゾロンの投与は中断された(29日、30日目に再投与)。
- 28日目** 再度発熱(38.6℃)したが、同日中に36.9℃に解熱した。
- 31日目** 延期していた1サイクル目22日目の投与として、本剤48mgを投与した。1日目の本剤投与時と同様に、本剤投与前後(31~34日目)にはCRSを軽減させるための薬剤が投与された。ICEスコアは10であった。
- 36日目** 38.1℃の発熱が発現し、CRS (Grade 1)と診断された。生理食塩水とアセトアミノフェンが投与された。ICEスコアは10であった。
- 38日目** CRSから回復した。炎症性の所見の増加のため、プレドニゾロンが投与された。
- 40日目** 2サイクル目1日目として本剤48mgが投与された。



◆ 静脈内投与(22~24日目:100mg, 1日1回、25、26日目:50mg, 1日1回、29、30日目:100mg, 1日1回) ▲ 経口投与(38日目:100mg)
 *塩化カリウム、ブドウ糖-電解質液、ブドウ糖加酢酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、生理食塩水
 ※有害事象については、Grade 3以上を記載

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

- ・免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS) 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ます。
- ・本剤投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行ってください。
- ・ICANSが疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。
- ・本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意するよう患者を指導してください。
- ・異常が認められた場合には、「ICANS管理ガイダンス」(p32-33参照)等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

ICANSは、中枢神経系に関連した病理学的特徴を有し、免疫療法によって活性化又は誘導された内在性又は輸注された免疫エフェクター細胞 (T細胞を含む) によって引き起こされると考えられています。キメラ抗原受容体を用いたT細胞療法や他のT細胞に作用する薬剤による治療において高い頻度で神経毒性が報告されており、ICANSはT細胞の活性化等を伴う免疫療法のクラスエフェクトとして知られている事象です。

対処法

ICANS管理ガイダンス*

本剤の投与にあたっては、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等の臨床症状について患者の観察を十分に行ってください。ICANSが疑われる場合は下表のICANS管理ガイダンス等に従い、投与中止又は適切な処置を行ってください。

*米国移植細胞治療学会 (ASTCT) ガイドライン²⁾を参考に作成された、本剤の臨床試験時の管理ガイダンスに基づいています。

Grade※	対処法	支持療法	本剤の処置
Grade 1	・デキサメタゾン10mgを12時間ごとに静脈内投与。 ・ICANSが回復するまで、非鎮静性抗痙攣剤(レベチラセタムなど)の使用を考慮する。	・各施設の標準療法に基づき支持療法を行う。 ・神経学的状態の綿密なモニタリングを行う。 ・誤嚥に注意する。 ・各施設のガイドラインに基づく脳画像検査及び脳波検査の実施が推奨される。	回復するまで休薬する。
Grade 2	・デキサメタゾン10～20mgを12時間ごとに静脈内投与。 ・ICANSが回復するまで、非鎮静性抗痙攣剤(レベチラセタムなど)の使用を考慮する。	・各施設の標準療法に基づき支持療法を行う。 ・誤嚥に注意する。 ・心電図モニター及び酸素飽和度測定を必要に応じて継続する。 ・神経学的状態の綿密なモニタリングを行い、一連の神経学的検査(眼底検査を含む)を実施する。神経科への相談を検討する。 ・禁忌がない場合は、脳画像検査(MRIなど)、脳波検査及び腰椎穿刺(開放圧も測定)を実施する。	回復するまで休薬する。
Grade 3	・デキサメタゾン10～20mgを6時間ごとに静脈内投与。効果が無い場合は、メチルプレドニゾン1,000mg/日を開始する。 ・ICANSが回復するまで、非鎮静性抗痙攣剤(レベチラセタムなど)の使用を考慮する。	・モニタリング下又は集中治療室で管理する。 ・各施設の標準療法に基づき支持療法を行う。 ・誤嚥に注意する。 ・心電図モニター及び酸素飽和度測定を必要に応じて継続する。 ・神経学的状態の綿密なモニタリングを行い、一連の神経学的検査(眼底検査を含む)を実施する。神経科への相談を検討する。 ・禁忌がない場合は、脳画像検査(MRIなど)、脳波検査及び腰椎穿刺(開放圧も測定)を実施する。 ・痙攣発作がある場合は、レベチラセタム/非鎮静性抗てんかん剤を投与する。	初回回復するまで休薬する。 2回目投与を中止する。

Grade*	対処法	支持療法	本剤の処置
Grade 4	- デキサメタゾン10～20mgを6時間ごとに静脈内投与。効果がない場合は、メチルプレドニゾン1,000mg/日を開始する。 - ICANSが回復するまで、非鎮静性抗痙攣剤(レベチラセタムなど)の使用を考慮する。	- モニタリング管理を行う。集中治療室での管理を検討する。 - 各施設の標準療法に基づき支持療法を行う。 - 誤嚥に注意する。 - 心電図モニター及び酸素飽和度測定を必要に応じて継続する。 - 神経学的状態の綿密なモニタリングを行い、一連の神経学的検査(眼底検査を含む)を実施する。神経科への相談を検討する。 - 禁忌がない場合は、脳画像検査(MRIなど)、脳波検査及び腰椎穿刺(開放圧も測定)を実施する。 - 痙攣発作がある場合は、レベチラセタム/非鎮静性抗てんかん剤を投与する。 - 機械的換気を必要とする場合がある。 - 局在性運動麻痺の可能性を考慮し、脊椎の画像診断を検討する。 - 脳浮腫がある場合は、過換気による頭蓋内圧の低下、マンニトール/高張生理食塩液による高浸透圧療法、及び/又は脳室腹腔シャントに関する神経外科への相談を検討する。 - 標準療法に加えて積極的な頭蓋内圧管理を行う。	投与を中止する。

※ASTCT consensus criteria²⁾による。

2) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-638.

ICANSの重症度判定基準(成人)(ASTCTコンセンサス)²⁾

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(GCT3013-04試験)におけるICANSの重症度判定基準は以下のとおりでした。なお、ICANSのGradeは、他の原因に起因しない最も重篤な事象(ICEスコア、意識レベル、痙攣発作、運動所見、ICP上昇/脳浮腫)に基づき判定されます。

神経毒性	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ICEスコア※1	7～9	3～6	0～2	0(覚醒不能のため実施不可)	ICANSによる死亡(他の原因がこの転帰に至る主要因でない場合)
意識レベルの低下※2	あり 自発的に覚醒	あり 呼びかけで覚醒	あり 触刺激でのみ覚醒	あり 覚醒不能、又は激しいもしくは繰り返しの触刺激を必要とする。昏迷又は昏睡。	
痙攣発作	なし	なし	あり 速やかに回復する局所もしくは全身性の臨床的発作、又は治療介入により回復するEEG上の非痙攣発作	あり 致死的な長時間(5分超)の発作、又は反復性の臨床的もしくは電気的発作(各エピソード間でベースラインに戻らない)	
運動所見※3	なし	なし	なし	あり 不全片麻痺又は不全対麻痺などの重度の局在性運動麻痺	
ICP上昇/脳浮腫	なし	なし	あり 神経画像上の局在/局所浮腫※4	あり 神経画像上のびまん性脳浮腫、除脳姿勢もしくは除皮質姿勢、又は脳神経Ⅵ麻痺もしくは視神経乳頭浮腫もしくはクッシングの三徴候	

ICE: 免疫エフェクター細胞関連脳症、EEG: 脳波検査、ICP: 頭蓋内圧

※1 詳細はICEスコア(p33)を参照。ICEスコア0の患者は、全失語で覚醒している場合はGrade 3のICANSに分類されるが、覚醒不能な場合はGrade 4のICANSに分類する。

※2 意識レベルの低下が他の原因によるものではない(例: 鎮静剤投与)。

※3 免疫エフェクター細胞療法に伴う振戦及びミオクローヌスは、CTCAE v5.0によってGrade分類することができるが、ICANSの重症度分類には影響しない。

※4 浮腫を伴うか否かにかかわらず、頭蓋内出血は神経毒性とみなされず、ICANSの重症度分類から除外される。頭蓋内出血はCTCAE v5.0によってGrade分類することができる。

2) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-638.

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

注意を要する副作用とその対策

ICEスコア²⁾

免疫エフェクター細胞関連脳症 (ICE: Immune effector cell-associated encephalopathy) スコアとは、神経毒性の評価手法であり、現在の年 (1点)、現在の月 (1点)、現在住んでいる都市名 (1点)、病院名 (1点) が言えるか (計4点)、物の名前を3つ言えるか (計3点)、簡単な指示に従えるか (1点)、標準的な文章を書くことができるか (1点)、100から10ずつ引き算ができるか (1点) について、計10点でスコア化します。

チェック項目	点数
現在の年、現在の月、現在お住まいの都市、病院名を言える	4点(各1点)
物の名前を3つ言える(例:時計、ペン、ボタンなど)	3点(各1点)
簡単な指示に従える(例:指を2本立ててください)	1点
標準的な文章を書くことができる(例:今日は晴れです、など)	1点
100から10ずつ引き算ができる	1点
満点	10点

<スコアの分類>

・7～9点:Grade 1

・3～6点:Grade 2

・0～2点:Grade 3

意識レベルが低く評価ができない場合は0点:Grade 4

2) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-638.

臨床試験における発現状況

Grade別の発現状況

ICANSのGrade別の発現状況は以下のとおりでした。

<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/高悪性度B細胞リンパ腫/原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 3B)>

例数 (%)	海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01 試験)	国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04 試験)
	aNHL コホート (n=157)	DLBCL コホート (n=36)
全Grade	10 (6.4%)	1 (2.8%)
Grade 1	7 (4.5%)	1 (2.8%)
Grade 2	2 (1.3%)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	1 (0.6%)	0

Gradeは米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサス²⁾に基づく。

データカットオフ日: 2022年6月30日

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1～3A)>

例又は例数 (%)	海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01 試験)		国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04 試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
全Grade	0	8 (6.3%)	0
Grade 1	0	5 (3.9%)	0
Grade 2	0	3 (2.3%)	0
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

Gradeは米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサス²⁾に基づく。

† データカットオフ日: 2024年1月8日、‡ データカットオフ日: 2023年4月21日

■ 発現までの期間及び回復までの期間

ICANSの発現までの期間及び回復までの期間は以下のとおりでした。

<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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 3B)>

	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験) (海外データ)	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	aNHLコホート (n=157)	DLBCLコホート (n=36)
ICANS発現患者数	10	1
ICANS発現患者(それぞれ10例、1例)における、本剤初投与からICANS初回発現までの期間中央値、日(範囲)	16.5日(8, 141日)	5.0日(5, 5日)
ICANS発現患者のうち、ICANSが消失した患者数	9	1
ICANS消失患者(それぞれ9例、1例)における、ICANS発現から消失までの期間中央値、日(範囲)	5.0日(1, 9日)	3.0日(3, 3日)

データカットオフ日: 2022年1月31日

- ・ ICANSの大部分は1サイクル目に発現しましたが、遅発性の発現例もありました(GCT3013-01試験aNHLコホートのデータ)。
- ・ ICANSは、CRSと同時期に発現する場合、CRSの回復後に発現する場合、CRSを伴わずに発現する場合があります。

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1～3A)>

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
ICANS発現患者	0	8	0
ICANS発現患者8例における、本剤初投与からICANS初回発現までの期間中央値、日(範囲)	-	21.5日(14, 66日)	-
ICANS発現患者8例における、本剤の直近の投与からICANS発現までの期間中央値、日(範囲)	-	3.5日(1, 8日)	-
ICANS発現患者のうち、ICANSが消失した患者	-	8	-
ICANS消失患者8例における、ICANS発現から消失までの期間中央値、日(範囲)	-	2.0日(1, 8日)	-

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1～3A)に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

† データカットオフ日: 2024年1月8日、‡ データカットオフ日: 2023年4月21日

注意を要する副作用とその対策

ICANSの治療に使用した併用薬

本剤の臨床試験における、ICANS治療で使用された薬剤は以下のとおりでした。

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）＞^注

例数 (%)	海外第I / II相試験 (GCT3013-01試験)	国内第I / II相試験 (GCT3013-04試験)
	aNHLコホート (n=157)	DLBCLコホート (n=36)
1剤以上の治療薬を使用した患者	6 (3.8%)	1 (2.8%)
全身用副腎皮質ステロイド	4 (2.5%)	1 (2.8%)
デキサメタゾン	4 (2.5%)	0
メチルプレドニゾロン	1 (0.6%)	0
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	0	1 (2.8%)
抗てんかん薬	2 (1.3%)	0
レベチラセタム	2 (1.3%)	0
クロバザム	1 (0.6%)	0
ホスフェニトインナトリウム	1 (0.6%)	0
ペランパネル	1 (0.6%)	0
フェノバルビタール	1 (0.6%)	0
鎮痛薬	1 (0.6%)	0
プレガバリン	1 (0.6%)	0
全身用抗菌薬	1 (0.6%)	0
バンコマイシン塩酸塩	1 (0.6%)	0
止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬	1 (0.6%)	0
リファキシミン	1 (0.6%)	0
便秘薬	1 (0.6%)	0
ラクツロース	1 (0.6%)	0
免疫抑制薬	1 (0.6%)	1 (2.8%)
トシリズマブ	1 (0.6%)	1 (2.8%)

注) Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類に基づき分類
※国内でICANSに対して承認されている薬剤はありません。

データカットオフ日：2022年6月30日

＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）＞^注

例数 (%)	海外第I / II相試験 (GCT3013-01試験)		国内第I / II相試験 (GCT3013-04試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
1剤以上の治療薬を使用した患者	0	4 (3.1%)	0
全身用副腎皮質ステロイド	0	2 (25.0%)	0
デキサメタゾン	0	1 (12.5%)	0
プレドニゾロン	0	1 (12.5%)	0
全身用抗菌薬	0	2 (25.0%)	0
タゾバクタム・ピペラシリン	0	2 (25.0%)	0
アモキシシリン・クラブラン酸	0	1 (12.5%)	0
抗てんかん薬	0	1 (12.5%)	0
レベチラセタム	0	1 (12.5%)	0
全身用抗ヒスタミン薬	0	1 (12.5%)	0
Dimetindene maleate*	0	1 (12.5%)	0
代用血液と灌流液	0	1 (12.5%)	0
塩化ナトリウム	0	1 (12.5%)	0
胃酸関連疾患用薬	0	1 (12.5%)	0
ファモチジン	0	1 (12.5%)	0

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

注)Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類に基づき分類

*国内未承認

※国内でICANSに対して承認されている薬剤はありません。

† データカットオフ日：2024年1月8日、‡ データカットオフ日：2023年4月21日

症例紹介

症例 本剤0.16mg投与後にGrade 2のCRS及びGrade 1のICANSを発現した症例



患者背景

原疾患 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

性別・年齢 男性、70歳代

治療歴 ビンクリスチン硫酸塩、ニボルマブ、抗CD19抗体、ドキシソルビン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、リツキシマブ、カルボプラチン、エトポシド、イホスファミド、プレドニゾロン、ゲムシタビン塩酸塩、シスプラチン、プロカルバジン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム

既往歴 心房細動、ヘルペス後神経痛、甲状腺機能低下症、メニエール病、そう痒症、低γグロブリン血症、腎機能障害、貧血、筋痙攣



症例経過

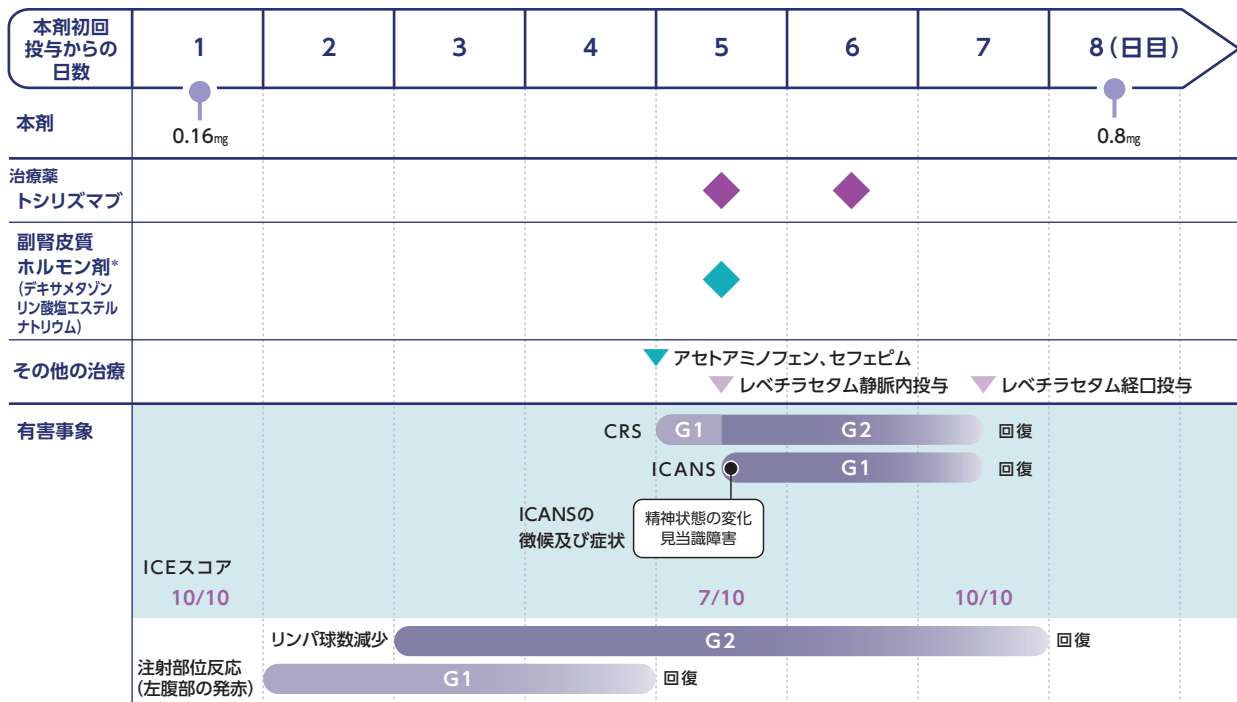
1日目 本剤0.16mgを投与した。プロトコルに従い、本剤投与前にCRSを軽減させるための薬剤として、プレドニゾロンコハク酸ナトリウム、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェンが投与された。なお、プレドニゾロンコハク酸ナトリウムは、2、3、4日目にも投与された(p14参照)。本剤投与前のICEスコアは10であった。

5日目 発熱があり、Grade 1のCRSと診断された。体温38.6℃、心拍数93回/分、血圧140/86mmHgであった。同日、軽度の低酸素症を発症し、CRSはGrade 2に悪化した(体温40℃、心拍数110回/分、血圧124/71mmHg、酸素飽和度90%)。経鼻酸素2L/分、アセトアミノフェン、セフェピムが投与された。同日、失見当識(Grade 2)、譫妄(Grade 2)、錯乱状態(Grade 2)の症状を含む精神状態の変化が発現し、ICEスコア7/10となり、Grade 1のICANSと診断された。頭部CTスキャンで頭蓋内出血は認められなかった。その後、ICUへ移され、デキサメタゾン、トシリズマブ、レベチラセタムが投与された。

6日目 CRSがGrade 1に改善した。体温 35.7℃、心拍数 75回/分、血圧 124/71mmHg、酸素飽和度98%、ICEスコア 10/10であった。トシリズマブが投与された。デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの投与を中止した。同日、酸素療法を中止し、ICUを退室した。

7日目 体温36.5℃、心拍数82回/分、血圧119/67mmHg、酸素飽和度97%、ICEスコア10/10であった。担当医にICANS及びCRSが消失したと判断され、退院した。レベチラセタムを静脈内投与から経口投与に変更した。

8日目 本剤0.8mgを投与した。1日目の本剤投与時と同様に、本剤投与前後(8~11日目)にはCRSを軽減させるための薬剤が投与された。



◆ 静脈内投与(5、6日目:8mg/kg、単回) ◆ 静脈内投与(6日目:9.9mg q6h)

*ICANS管理ガイドンス(p32-33)では、Grade 1のICANS発現時のデキサメタゾン投与を次の通りとしています。

・デキサメタゾン10mgを12時間ごとに静脈内投与。

注意を要する副作用とその対策

感染症

- ・感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又は带状疱疹等の再活性化があらわれることがあります。
- ・感染症を合併している場合は、血球減少により感染症が悪化するおそれがあります。
- ・本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認してください。
- ・本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は十分な観察を行い、感染症の発症や悪化に十分注意してください。

臨床試験における発現状況

本剤の各臨床試験における感染症*の発現状況は以下のとおりでした。

*感染症はMedDRA SOC「感染症および寄生虫症」を集計しました。

■ 感染症の発現状況概要

<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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）>

例数 (%)	海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01 試験)	国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04 試験)
	aNHL コホート (n=157)	DLBCL コホート (n=36)
全 Grade	83 (52.9%)	16 (44.4%)
Grade 3 又は 4 の感染症	33 (21.0%)	8 (22.2%)
重篤な感染症	39 (24.8%)	7 (19.4%)
投与中止に至った感染症	9 (5.7%)	1 (2.8%)
投与遅延 / 休止に至った感染症	35 (22.3%)	7 (19.4%)
死亡に至った感染症	6 (3.8%)	0

GradeはCTCAE v5.0に基づく。

データカットオフ日：2022年6月30日

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）>

例数 (%)	海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01 試験)		国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04 試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHL コホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
全 Grade	48 (55.8%)	99 (77.3%)	12 (57.1%)
Grade 3 又は 4 の感染症	6 (28.6%)	39 (30.5%)	6 (28.6%)
重篤な感染症	16 (18.6%)	51 (39.8%)	8 (38.1%)
投与中止に至った感染症	58 (45.3%)	17 (13.3%)	2 (9.5%)
投与遅延 / 休止に至った感染症	31 (36.0%)	58 (45.3%)	8 (22.2)
死亡に至った感染症	0	8 (6.3%)	0

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

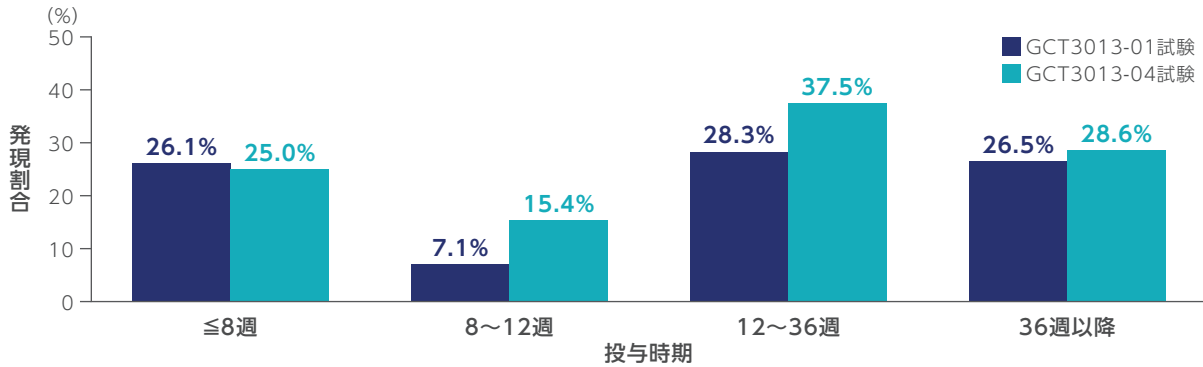
GradeはCTCAE v5.0に基づく。

† データカットオフ日：2024年1月8日、‡ データカットオフ日：2023年4月21日

発現時期

時期別の感染症の発現状況は次のとおりでした。

<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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 3B)>

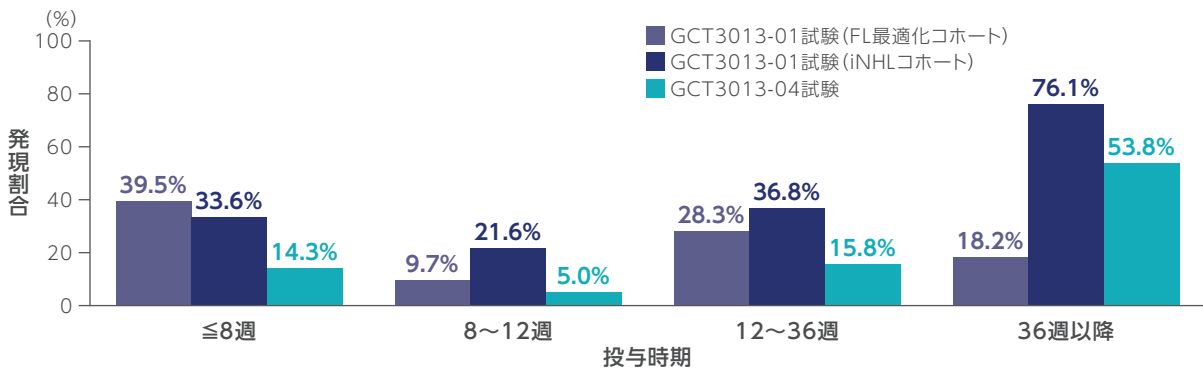


例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験) aNHLコホート			
	≤8週 (n=157)	8~12週 (n=113)	12~36週 (n=99)	36週以降 (n=49)
全Grade	41 (26.1)	8 (7.1)	28 (28.3)	13 (26.5)

例数 (%)	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験) DLBCLコホート			
	≤8週 (n=36)	8~12週 (n=26)	12~36週 (n=24)	36週以降 (n=7)
全Grade	9 (25.0)	4 (15.4)	9 (37.5)	2 (28.6)

データカットオフ日: 2022年1月31日

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1~3A)>



例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験) FL最適化コホート				
	3ステップ漸増				
	≤8週 (n=86)	8~12週 (n=72)	12~24週 (n=60)	24~36週 (n=32)	36週以降 (n=11)
全Grade	34 (39.5%)	7 (9.7%)	17 (28.3%)	10 (31.3%)	2 (18.2%)

データカットオフ日: 2024年1月8日

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験) iNHLコホート				
	2ステップ漸増				
	≤8週 (n=128)	8~12週 (n=116)	12~24週 (n=106)	24~36週 (n=80)	36週以降 (n=67)
全Grade	43 (33.6%)	25 (21.6%)	39 (36.8%)	24 (30.0%)	51 (76.1%)

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1~3A)に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。データカットオフ日: 2023年4月21日

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験) FLコホート				
	2ステップ漸増				
	≤8週 (n=21)	8~12週 (n=20)	12~24週 (n=19)	24~36週 (n=17)	36週以降 (n=13)
全Grade	3 (14.3%)	1 (5.0%)	3 (15.8%)	4 (23.5%)	7 (53.8%)

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1~3A)に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。データカットオフ日: 2023年4月21日

注意を要する副作用とその対策

■ 重篤な感染症の発現状況

<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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 3B)>

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	aNHLコホート (n=157)	DLBCLコホート (n=36)
重篤な感染症	39 (24.8%)	7 (19.4%)
COVID-19	11 (7.0%)	1 (2.8%)
COVID-19肺炎	6 (3.8%)	0
肺炎	5 (3.2%)	1 (2.8%)
敗血症	4 (2.5%)	1 (2.8%)
上気道感染	3 (1.9%)	0
蜂巣炎	3 (1.9%)	0
菌血症	2 (1.3%)	0
進行性多巣性白質脳症	2 (1.3%)	0
敗血症性ショック	2 (1.3%)	0
下気道感染	1 (0.6%)	0
気道感染	1 (0.6%)	0
細菌性腎盂腎炎	1 (0.6%)	0
医療機器関連感染	1 (0.6%)	0
憩室炎	1 (0.6%)	0
クレブシエラ感染	1 (0.6%)	0
腎盂腎炎	1 (0.6%)	0
ライノウイルス感染	1 (0.6%)	0
唾液腺炎	1 (0.6%)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.6%)	0
シュードモナス性尿路感染	1 (0.6%)	0
尿路性敗血症	1 (0.6%)	0
口腔ヘルペス	1 (0.6%)	0
尿路感染	1 (0.6%)	2 (5.6%)
带状疱疹	1 (0.6%)	1 (2.8%)
気管支炎	0	1 (2.8%)
肛門直腸感染	0	1 (2.8%)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	1 (2.8%)

データカットオフ日: 2022年6月30日

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1～3A)>

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
重篤な感染症	16 (18.6%)	51 (39.8%)	8 (38.1%)
COVID-19	4 (4.7%)	15 (11.7%)	1 (4.8%)
COVID-19肺炎	2 (2.3%)	10 (7.8%)	1 (4.8%)
肺炎	1 (1.2%)	7 (5.5%)	1 (4.8%)
ニューモシシス・イロペチ肺炎	0	3 (2.3%)	0
蜂巣炎	0	1 (0.8%)	0
尿路感染	2 (2.3%)	2 (1.6%)	0
シェドモナス性肺炎	0	2 (1.6%)	0
肛門膿瘍	0	1 (0.8%)	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	1 (0.8%)	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (0.8%)	0
精巣上体炎	0	1 (0.8%)	0
大腸菌性菌血症	0	1 (0.8%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	0
ウイルス性消化管感染	0	1 (0.8%)	0
E型肝炎	0	1 (0.8%)	0
带状疱疹	1 (1.2%)	1 (0.8%)	2 (9.5%)
感染性胸水	0	1 (0.8%)	0
感染による気管支拡張症の増悪	0	1 (0.8%)	0
髄膜炎	0	1 (0.8%)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (0.8%)	0
ヘモフィルス性肺炎	0	1 (0.8%)	0
RSウイルス肺炎	0	1 (0.8%)	0
処置後感染	0	1 (0.8%)	0
前立腺膿瘍	0	1 (0.8%)	0
シェドモナス性敗血症	0	1 (0.8%)	0
肺結核	0	1 (0.8%)	0
腎盂腎炎	0	1 (0.8%)	0
敗血症性ショック	0	1 (0.8%)	0
副鼻腔炎	0	1 (0.8%)	1 (4.8%)
皮膚細菌感染	1 (1.2%)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.8%)	0
ブドウ球菌感染	0	1 (0.8%)	0
ストーマ部蜂巣炎	0	1 (0.8%)	0
上気道感染	0	1 (0.8%)	0
細菌性上気道感染	0	1 (0.8%)	0
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.8%)	0
水痘带状疱疹ウイルス感染	0	1 (0.8%)	0
進行性多巣性白質脳症	0	0	2 (9.5%)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (4.8%)
胃腸炎	0	0	1 (4.8%)
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (4.8%)
大腸菌感染	1 (1.2%)	0	0
感染症	1 (1.2%)	0	0
ウイルス性肺炎	1 (1.2%)	0	0
シェドモナス性菌血症	1 (1.2%)	0	0
ライノウイルス感染	1 (1.2%)	0	0
血管デバイス感染	1 (1.2%)	0	0

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

† データカットオフ日: 2024年1月8日、‡ データカットオフ日: 2023年4月21日

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

注意を要する副作用とその対策

HBV (B型肝炎ウイルス) 感染症及び日和見感染症の発現状況*1-5

日和見感染症の発現状況は次のとおりでした。日和見感染症として、サイトメガロウイルス、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ及び水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) について集計しました。なお、HBVによる感染症は、いずれの試験、コホートにも発現しませんでした。

<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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 3B)>

例数	海外第Ⅰ／Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)	国内第Ⅰ／Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	aNHLコホート (n=157)	DLBCLコホート (n=36)
HBVによる感染症	0	0
結核菌による感染症	0	0
ニューモシスチス・イロベチイによる感染症	0	0
サイトメガロウイルスによる感染症	2	3
サイトメガロウイルス感染	1	1
サイトメガロウイルス感染再燃	1	0
サイトメガロウイルス性腸炎	0	1
サイトメガロウイルス血症	0	1
水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症	1	1
带状疱疹	1	1

データカットオフ日：2022年6月30日

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）>

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
HBVによる感染症	0	0	0
結核菌による感染症	0	1 (0.8%)	0
肺結核	0	1 (0.8%)	0
ニューモシスチス・イロベチイによる感染症	0		0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	3 (2.3%)	0
サイトメガロウイルスによる感染症			
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	1 (0.8%)	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (0.8%)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (1.2%)	1 (0.8%)	1 (4.8%)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (1.2%)	0	0
水痘带状疱疹ウイルスによる感染症			
带状疱疹	1 (1.2%)	6 (4.7%)	2 (9.5%)
水痘带状疱疹ウイルス感染	0	3 (2.3%)	0

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

† データカットオフ日：2024年1月8日、‡ データカットオフ日：2023年4月21日

- *1 HBVによる感染症としてMedDRA基本語の急性B型肝炎、慢性B型肝炎、B型肝炎、B型肝炎抗体異常、B型肝炎抗体陽性、B型肝炎抗原陽性、B型肝炎コア抗体陽性、B型肝炎コア抗原陽性、B型肝炎DNA測定陽性、B型肝炎DNA増加、B型肝炎e抗体陽性、B型肝炎e抗原陽性、B型肝炎表面抗体陽性、B型肝炎表面抗原陽性、及びB型肝炎ウイルス検査陽性を集計。
- *2 結核菌による感染症としてMedDRA基本語の副腎結核、骨結核、ウシ結核、皮膚結核、播種性結核、耳結核、肺外結核、女性生殖器結核、免疫再構築炎症反応症候群関連結核、腸結核、関節結核、リンパ節結核、男性生殖器結核、乳腺結核、食道結核、口腔結核、結核性腹膜炎、肺結核、腎結核、脾臓結核、甲状腺結核、結核、膀胱結核、消化器結核、肝結核、中枢神経系結核、眼結核、泌尿生殖器結核、胸腔内リンパ節結核、末梢リンパ節結核、尿管結核、非確定的結核菌検査、結核菌群検査陽性、珪肺結核、脈絡膜結核結節、結核性結膜炎、精巣上体結核、結核性髄膜炎、結核性心膜炎、結核性前立腺炎、肺結核腫、結核性卵管炎、ハンセン病 類結核型、中枢神経系結核腫、中枢神経系結核性膿瘍、結核性子宮内膜炎、結核性喉頭炎、結核性胸膜炎、結核性腱鞘炎、及び結核疹を集計。
- *3 MedDRA基本語のニューモシスチス・イロベチイ感染、及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎を集計。
- *4 MedDRA基本語のサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス性大腸炎、サイトメガロウイルス性十二指腸炎、サイトメガロウイルス性小腸炎、サイトメガロウイルス性腸炎、サイトメガロウイルス性胃炎、サイトメガロウイルス性胃腸炎、サイトメガロウイルス性消化管感染、サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍、サイトメガロウイルス肝炎、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス感染再燃、サイトメガロウイルス性単核症、サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍、サイトメガロウイルス性脊髄髄膜神経根炎、サイトメガロウイルス性心筋炎、サイトメガロウイルス性食道炎、サイトメガロウイルス性痔炎、サイトメガロウイルス性心膜炎、サイトメガロウイルス症候群、サイトメガロウイルス性尿路感染、サイトメガロウイルス血症、サイトメガロウイルス性脳炎、サイトメガロウイルス免疫、サイトメガロウイルス検査陽性、播種性サイトメガロウイルス感染、及びサイトメガロウイルス肺炎を集計。
- *5 MedDRA基本語の播種性水痘带状疱疹ワクチンウイルス感染、播種性水痘带状疱疹ウイルス感染、皮膚播種性带状疱疹、播種性带状疱疹、神経合併症を伴う带状疱疹感染、带状疱疹性髄膜炎、带状疱疹性髄膜脳炎、带状疱疹性髄膜脊髄炎、带状疱疹性髄膜神経根炎、带状疱疹性壊死性網膜炎、耳带状疱疹、带状疱疹性咽頭炎、眼带状疱疹、水痘带状疱疹性胃炎、水痘带状疱疹性食道炎、水痘带状疱疹性肺炎、水痘带状疱疹性敗血症、陰部带状疱疹、带状疱疹、及び水痘带状疱疹ウイルス感染を集計。

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験成績

別添

参考文献

注意を要する副作用とその対策

なお、臨床試験中に実施されたスクリーニング、モニタリング及び予防投与については以下の（参考）をご参照ください。

【参考】

国内第I/II相試験（GCT3013-04試験）では、以下の対応が事前に規定されていました。

- ・予防的な抗生物質、抗ウイルス及び抗真菌療法は許容されていました。ヘルペスウイルス感染症及び/又はニューモシスチス・イロベチイ感染症のリスクが高いと考えられる患者、その他の感染症のリスクが高いと考えられる患者は医学的に禁忌でない限り、予防的な抗生物質、抗ウイルス及び抗真菌療法が推奨されていました。
- ・再発性ヘルペスウイルス感染症、過去の抗リンパ腫療法中のヘルペス感染症、好中球減少症及び/又は低CD4⁺細胞数（200個/μL未満）の患者は、予防的抗ウイルス療法が必須でした（例：アシクロビル200mg 1日5回経口投与）。
- ・副腎皮質ステロイドを連続4日以上投与する場合（CRS予防又は有害事象の管理のため）及び/又は低CD4⁺細胞数（200個/μL未満）の患者は、予防的抗ウイルス療法が必須である（例：アシクロビル200mg 1日5回経口投与）。
- ・高リスクと考えられる患者〔例：低CD4⁺細胞数（350個/μL未満）〕は、ニューモシスチス・イロベチイに対する予防療法（例：経口トリメトプリム/スルファメトキサゾール160mg/800mg隔日投与）が必須でした。
- ・ウイルス再活性化のおそれがある（HBsAg陽性及び/又は抗HBc陽性）慢性B型肝炎ウイルス感染患者では、治験担当医師の判断で、耐性に対する障壁が高いヌクレオシ（チ）ドアナログ（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド又はエンテカビル）による抗ウイルス予防療法を検討する必要がありました。本剤投与前にはB型肝炎DNAが陰性でなければならず、試験期間中は毎月モニタリングを行っていました。
* B型肝炎ウイルス再活性化への対策は、「B型肝炎治療ガイドライン³⁾」をご参照ください。
- ・C型肝炎のウイルス根絶の治療を受けた患者は、C型肝炎RNA濃度が検出不能の場合は参加することができました。
- ・本剤投与期間中は各地域の基準又はガイドライン等に従い、サイトメガロウイルス再活性化の治療を行いました。

3) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編, B型肝炎治療ガイドライン 第4版 (2022年6月), p88-90.
http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b (2023年8月31日閲覧)

血球減少

- ・血球減少（好中球減少、血小板減少、貧血、発熱性好中球減少症、リンパ球減少等）があらわれることがあります。
- ・本剤投与開始前及び本剤投与中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。
- ・異常が認められた場合は、休薬等の適切な処置を行ってください。

対処法

異常が認められた場合は休薬及び中止等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施してください。なお、血小板減少及び好中球減少については、下記の投与中止・休薬基準に従ってください。

血小板減少及び好中球減少

副作用	程度	処置
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500/mm ³ 未満	500/mm ³ 以上になるまで休薬する。

【参考】

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験）の用量拡大パートでは、以下の対応が事前に規定されていました。

試験期間中、以下の臨床検査結果が見られた場合は、エプコリタマブの投与を最長6週間中断することができる。

- ・血小板数が50,000/mm³未満の場合、血小板数が50,000/mm³以上になるまで投与を中断する。
- ・500/mm³未満の発熱性好中球減少症の場合、好中球数が500/mm³以上になるまで投与を中断する。

注) 血液製剤の輸血及び/又はG-CSFの投与は必要に応じて許可される*。48mg投与を開始していた場合、毒性の回復後は、投与中断時のスケジュールに従ってエプコリタマブ投与を再開できる。

* G-CSF及び輸血製剤の使用について

本剤の投与期間中、G-CSFの使用並びに赤血球及び血小板の輸血は許可する。Grade 3以上の好中球減少症の再発時は、G-CSFの使用が必須である。

注意を要する副作用とその対策

臨床試験における発現状況

発現状況

血球減少関連事象*の発現状況は以下のとおりでした。

*血球減少はMedDRA SMQの「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する基本語を集計。

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）＞

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)	
	aNHLコホート (n=157)		DLBCLコホート (n=36)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血球減少関連事象				
好中球減少症	34 (21.7%)	23 (14.6%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)
貧血	28 (17.8%)	16 (10.2%)	4 (11.1%)	3 (8.3%)
血小板減少症	21 (13.4%)	9 (5.7%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)
好中球数減少	10 (6.4%)	10 (6.4%)	13 (36.1%)	13 (36.1%)
リンパ球減少症	7 (4.5%)	5 (3.2%)	1 (2.8%)	0
白血球減少症	5 (3.2%)	3 (1.9%)	1 (2.8%)	0
発熱性好中球減少症	4 (2.5%)	4 (2.5%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)
リンパ球数減少	3 (1.9%)	3 (1.9%)	9 (25.0%)	9 (25.0%)
血小板数減少	3 (1.9%)	2 (1.3%)	8 (22.2%)	5 (13.9%)
骨髄異形成症候群	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0
白血球数減少	2 (1.3%)	2 (1.3%)	7 (19.4%)	5 (13.9%)

GradeはCTCAE v5.0に基づく。

データカットオフ日：2022年1月31日

＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）＞

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)				国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)	
	FL最適化コホート (n=86) [†]		iNHLコホート (n=128) [‡]		FLコホート (n=21) [‡]	
	3ステップ漸増		2ステップ漸増		2ステップ漸増	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血球減少関連事象						
好中球減少症	15 (17.4%)	14 (16.3%)	26 (20.3%)	22 (17.2%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)
貧血	10 (11.6%)	2 (2.3%)	19 (14.8%)	8 (6.3%)	0	0
好中球数減少	3 (3.5%)	3 (3.5%)	13 (10.2%)	12 (9.4%)	7 (33.3%)	5 (23.8%)
血小板減少症	8 (9.3%)	2 (2.3%)	11 (8.6%)	5 (3.9%)	0	0
リンパ球減少症	4 (4.7%)	4 (4.7%)	9 (7.0%)	8 (6.3%)	0	0
リンパ球数減少	7 (8.1%)	6 (7.0%)	7 (5.5%)	6 (4.7%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)
血小板数減少	0	0	5 (3.9%)	2 (1.6%)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	4 (3.1%)	4 (3.1%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)
白血球減少症	0	0	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	0
白血球数減少	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (4.8%)	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

GradeはCTCAE v5.0に基づく。

[†] データカットオフ日：2024年1月8日、[‡] データカットオフ日：2023年4月21日

腫瘍崩壊症候群

- ・腫瘍崩壊症候群 (TLS) があらわれることがありますので、血清中電解質濃度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。
- ・本剤投与時は、水分補給を十分に行ってください。
- ・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。
- ・TLSが発現した場合、本剤は、TLSが回復するまで休薬してください。

予防

本剤投与時は、水分補給を十分に行ってください (詳細はp12投与スケジュールを参照ください)。
また、特にTLSのリスクが高いと考えられる患者には、ガイドライン等に従い補液及び尿酸降下剤による予防療法並びに頻繁なモニタリングを検討してください。なお、臨床試験中の対応については下記の (参考1、2) をご参照ください。

対処法

TLSの徴候及び症状が見られた場合は、高尿酸血症治療剤等による支持療法、透析等の適切な処置を行ってください。
また、TLSが回復するまで休薬してください。

【参考1】

国内第I/II相試験 (GCT3013-04試験) では、以下の対応が事前に規定されていました。
リンパ腫の種類、腫瘍量 [巨大病変及び/又は高乳酸脱水素酵素 (LDH) 値]、腎機能障害及び/又は高尿酸値などの理由で、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いと考えられる患者は、地域のガイドライン又は利用可能なガイドラインに従い補液及び尿酸降下剤による予防療法並びに頻繁なモニタリングを検討すること (参考2)⁴⁾。腫瘍崩壊症候群の徴候が見られた場合、治験担当医師の判断で臨床的に必要とされる場合は、ラスブリカーゼなどによる支持療法を行ってもよい。

【参考2】

推奨される電解質異常の初期管理及び腫瘍崩壊症候群の予防法

異常	推奨される管理法
高カリウム血症 (カリウムの急上昇を含む)	
カリウム値が前回測定値より $\geq 0.5\text{mmol/L}$ 上昇 [カリウム値が正常範囲内である場合を含む]	・カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を1時間後に再測定する。カリウム値が更に0.2mmol/L以上上昇している場合は、基準値上限 (ULN) 未満であってもULN以上として取り扱う。又は更に1時間後に再測定する。 ・カリウム値の上昇が0.2mmol/L未満かつULN未満であり、他に腫瘍崩壊症候群の徴候が認められない場合は、治験実施計画書に従って検査を再開する。 ・治験担当医師の判断に基づき、入院前にTLS関連の臨床検査値の再検査を行う。測定値が安定又は減少しており、正常範囲内であれば、治験担当医師が入院の是非を判断する。カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値は24時間以内に再測定すること。
高カリウム血症 (カリウムの急上昇を含む)	
カリウム値が基準値上限超	・ECG検査を直ちに実施し、遠隔測定を開始する。 ・透析開始を考慮し、腎臓科 (又は緊急透析室) に通知する。 ・ポリスチレンスルホン酸ナトリウム60gを投与する。 ・フロセミド20mgを1回静脈内投与する。 ・ECG/遠隔測定で生命を脅かす不整脈の徴候が確認された場合は、グルコン酸カルシウム$100\sim 200\text{mg/kg}$を緩徐に静脈内投与する。 ・カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を1時間後に再測定する。 ・1時間後のカリウム値がULN未満であり、他に腫瘍崩壊症候群の徴候が認められない場合は、カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を1、2及び4時間後に再測定する。

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

注意を要する副作用とその対策

異常	推奨される管理法
カリウム値が6.0 mmol/L (6.0 mEq/L) 以上、及び／又は症状がある(筋痙攣、脱力、錯感覚、悪心、嘔吐、下痢など)	- ECG検査を直ちに実施し、遠隔測定を開始する。 - 透析開始を考慮し、腎臓科(又は緊急透析室)に診察を依頼する。 - ポリスチレンスルホン酸ナトリウム60gを投与する。 - フロセミド20mgを1回静脈内投与する。 - インスリン0.1U/kg及び25%ブドウ糖液2mL/kgを静脈内投与する。 - 炭酸水素ナトリウム1～2mEq/kgを静脈内投与する。 - 炭酸水素ナトリウムを投与する場合は、リン酸カルシウム沈殿が悪化することがあるため、ラスブリカーゼを併用しないこと。 - ECG/遠隔測定で生命を脅かす不整脈の徴候が確認された場合は、グルコン酸カルシウム100～200mg/kgを緩徐に静脈内投与する。炭酸水素ナトリウムと同じ静脈ラインを使用しないこと。 - カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を1時間ごとに再測定する。
高尿酸血症	
尿酸値が8.0mg/dL (476μmol/L) 以上	- ラスブリカーゼの使用を考慮する(用量は各施設のガイドラインに従う)。 - ラスブリカーゼを投与する場合は、リン酸カルシウム沈殿が悪化することがあるため、炭酸水素ナトリウムを併用しないこと。 - カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を1時間ごとに再測定する。
尿酸値が10mg/dL (595μmol/L) 以上、又は尿酸値が8.0mg/dL (476μmol/L) 以上かつ投与前から25%上昇しておりクレアチニン値が0.3mg/dL (0.027mmol/L) 以上上昇	- ラスブリカーゼを投与する(用量は各施設のガイドラインに従う)。 - ラスブリカーゼを投与する場合は、リン酸カルシウム沈殿が悪化することがあるため、炭酸水素ナトリウムを併用しないこと。 - 腎臓科(又は緊急透析室)に連絡する。 - カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を1時間後に再測定する。 1時間後の尿酸値が8.0mg/dL未満であり、他に腫瘍崩壊症候群の徴候が認められない場合は、カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を2及び4時間後に再測定する。
カルシウム値が7.0mg/dL (1.75mmol/L) 以下かつ症状がある(筋痙攣、低血圧、テタニー、不整脈など)	- グルコン酸カルシウム50～100mg/kgを、ECGをモニタリングしながら緩徐に静脈内投与する。 - 遠隔測定を実施する。 - カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を1時間後に再測定する。 1時間後のカルシウム値が正常値であり、他に腫瘍崩壊症候群の徴候が認められない場合は、カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を2及び4時間後に再測定する。 - アルブミン値が低い場合は、補正カルシウムを計算し、イオン化カルシウムを確認する。
高リン血症	
リンが5.0mg/dL (1.615mmol/L) 以上かつ0.5 mg/dL (0.16mmol/L) 以上の上昇	- リン吸着剤(水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、sevelamer hydroxide、炭酸ランタンなど)を投与する。 - 腎臓科(又は緊急透析室)に連絡する(リンが10mg/dL以上の場合は透析が必要なため)。 - カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を1時間後に再測定する。 1時間後のリンが5.0mg/dL未満であり、他に腫瘍崩壊症候群の徴候が認められない場合は、カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を2及び4時間後に再測定する。
クレアチニン	
投与前から25%以上の上昇	- 補液静注を開始又は投与速度を増加させる。 - カリウム、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニン値を1～2時間後に再測定する。

4) Coiffier B et al.: J Clin Oncol 2008; 26: 2767-2778

臨床試験における発現状況

発現状況

腫瘍崩壊症候群のGrade別の発現状況は以下のとおりでした。なお、2名に発現した腫瘍崩壊症候群は、臨床的腫瘍崩壊症候群と判断されました。

<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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）>

例数 (%)	海外第I / II相試験 (GCT3013-01試験)		国内第I / II相試験 (GCT3013-04試験)	
	aNHLコホート (n=157)		DLBCLコホート (n=36)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腫瘍崩壊症候群	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0

Gradeは、腫瘍崩壊症候群が臨床的腫瘍崩壊症候群と判断された場合はCairo-Bishopの基準⁴⁾、その他の場合はCTCAE 5.0版に基づく。
データカットオフ日：2022年6月30日

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）>

例数 (%)	海外第I / II相試験 (GCT3013-01試験)				国内第I / II相試験 (GCT3013-04試験)	
	FL最適化コホート (n=86) [†]		iNHLコホート (n=128) [‡]		FLコホート (n=21) [‡]	
	3ステップ漸増		2ステップ漸増		2ステップ漸増	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。
Gradeは、腫瘍崩壊症候群が臨床的腫瘍崩壊症候群と判断された場合はCairo-Bishopの基準⁴⁾、その他の場合はCTCAE 5.0版に基づく。
† データカットオフ日：2024年1月8日、‡ データカットオフ日：2023年4月21日

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

注意を要する副作用とその対策

進行性多巣性白質脳症 (PML)

- ・進行性多巣性白質脳症 (PML) 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ます。
 - ・意識障害、認知機能障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

対処法

意識障害、認知機能障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

臨床試験における発現状況

■ Grade別の発現状況

PMLのGrade別の発現状況は以下のとおりでした。

<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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) >

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	aNHLコホート (n=157)	DLBCLコホート (n=36)
全Grade	2 (1.3%)	0
Grade 3以上	2 (1.3%)	0
うちGrade 5	1 (0.6%)	0

GradeはCTCAE v5.0に基づく。

データカットオフ日: 2022年6月30日

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) >

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
全Grade	0	0	2 (9.5%)
Grade 3以上	0	0	0
うちGrade 5	0	0	0

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。
GradeはCTCAE 5.0版に基づく。

† データカットオフ日: 2024年1月8日、‡ データカットオフ日: 2023年4月21日

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

使用データについて

注意を要する副作用とその対策項では、以下の臨床試験の解析集団を用いたデータを掲載しています。

注) 本項で使用する解析集団は安全性評価のために使用した解析集団であり、有効性評価で使用した解析集団とは別の集団となります。本剤が投与可能な患者は「効能又は効果、効能又は効果に関連する注意」(p6)を参照してください。

GCT3013-01試験

- 再発性、進行性、又は難治性のB細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第I/II相非盲検試験であり、第I相パート(用量漸増パート)、第II相パート(用量拡大パート)及び最適化パートで構成される。用量拡大パートには、aNHLコホート(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、高悪性度B細胞リンパ腫(HGBCL)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫(PMBCL)、濾胞性リンパ腫Grade 3B(FL3B)患者が組み入れられた)、iNHLコホート(濾胞性リンパ腫1~3A(FL1~3A)、辺縁帯リンパ腫(MZL)[#]、小リンパ球性リンパ腫(SLL)[#]の患者が組み入れられた)、及びマンツル細胞リンパ腫(MCL)[#]のコホートが含まれる、最適化パートは、DLBCL最適化コホート、FL最適化コホート、MCL[#]最適化コホートが含まれる。

<本項で使用したデータ>

第II相パート(用量拡大パート) aNHLコホート(157例)^{*1}、iNHLコホートFL1~3A患者(128例)^{*2}、FL最適化コホート(86例)^{*3}を解析したデータを使用した。

GCT3013-04試験

- 日本人の再発又は難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第I/II相非盲検試験であり、第I相パート(用量漸増パート)及び第II相パート(用量拡大パート)で構成される。用量拡大パートの本剤単剤療法群は、DLBCLコホート、濾胞性リンパ腫1~3A(FL)コホートが含まれる。

<本項で使用したデータ>

第II相パート(用量拡大パート) DLBCLコホート(36例)^{*4}、FLコホート(21例)^{*2}のデータを使用した。

データカットオフ日

*1: 2022年1月31日、*2: 2023年4月21日、*3: 2024年1月8日、*4: 2022年6月30日

両臨床試験ともに、有害事象名はMedDRA(2022年1月31日カットオフデータはv24.1、2022年6月30日カットオフデータはv25.0その他はv26.1)に準拠しました。また、CRS、ICANS、臨床的腫瘍崩壊症候群(CTLS)以外の有害事象の重症度評価はCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v5.0に基づき、CRS、ICANSの重症度評価は米国移植細胞治療学会(ASCT)コンセンサス(「CRSの重症度判定基準」p20-21、「ICANSの重症度判定基準」p33参照)²⁾、CTLSはCairo-Bishopの基準⁴⁾に基づき、それぞれ評価を行いました。

#国内未承認

- 2) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-638.
4) Coiffier B et al.: J Clin Oncol 2008; 26: 2767-2778.

臨床試験成績

臨床試験における有害事象発現状況

■ 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験、第Ⅱ相パート aNHLコホート) 及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験、第Ⅱ相パート DLBCLコホート) における有害事象 (いずれかの群で発現割合が10%以上)

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) ＞

例数 (%)	GCT3013-01試験	GCT3013-04試験
	aNHLコホート (n=157)	DLBCLコホート (n=36)
全有害事象	156 (99.4%)	36 (100%)
一般・全身障害および投与部位の状態	101 (64.3%)	30 (83.3%)
発熱	37 (23.6%)	3 (8.3%)
疲労	36 (22.9%)	0
注射部位反応	31 (19.7%)	21 (58.3%)
末梢性浮腫	17 (10.8%)	0
注射部位紅斑	12 (7.6%)	4 (11.1%)
倦怠感	3 (1.9%)	7 (19.4%)
胃腸障害	98 (62.4%)	22 (61.1%)
下痢	32 (20.4%)	4 (11.1%)
悪心	31 (19.7%)	7 (19.4%)
腹痛	22 (14.0%)	2 (5.6%)
嘔吐	20 (12.7%)	4 (11.1%)
便秘	19 (12.1%)	6 (16.7%)
免疫系障害	80 (51.0%)	30 (83.3%)
サイトカイン放出症候群	78 (49.7%)	30 (83.3%)
感染症および寄生虫症	71 (45.2%)	16 (44.4%)
尿路感染	12 (7.6%)	4 (11.1%)
血液およびリンパ系障害	65 (41.4%)	9 (25.0%)
好中球減少症	34 (21.7%)	1 (2.8%)
貧血	28 (17.8%)	4 (11.1%)
血小板減少症	21 (13.4%)	1 (2.8%)
筋骨格系および結合組織障害	58 (36.9%)	7 (19.4%)
背部痛	16 (10.2%)	3 (8.3%)
代謝および栄養障害	55 (35.0%)	20 (55.6%)
食欲減退	19 (12.1%)	8 (22.2%)
低カリウム血症	12 (7.6%)	10 (27.8%)
低アルブミン血症	4 (2.5%)	4 (11.1%)
神経系障害	54 (34.4%)	8 (22.2%)
頭痛	21 (13.4%)	3 (8.3%)
臨床検査	49 (31.2%)	25 (69.4%)
好中球数減少	10 (6.4%)	13 (36.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (5.7%)	5 (13.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.8%)	4 (11.1%)
リンパ球数減少	3 (1.9%)	9 (25.0%)
血小板数減少	3 (1.9%)	8 (22.2%)
白血球数減少	2 (1.3%)	7 (19.4%)
皮膚および皮下組織障害	43 (27.4%)	17 (47.2%)
発疹	9 (5.7%)	7 (19.4%)

MedDRA v24.1

データカットオフ: 2022年1月31日

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1~3A) >

例数 (%)	海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01試験)		国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
全有害事象	85 (98.8%)	126 (98.4%)	21 (100%)
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (61.6%)	100 (78.1%)	17 (81.0%)
注射部位反応	23 (26.7%)	47 (36.7%)	15 (71.4%)
疲労	17 (19.8%)	39 (30.5%)	0
発熱	12 (14.0%)	32 (25.0%)	5 (23.8%)
注射部位紅斑	7 (8.1%)	23 (18.0%)	0
末梢性浮腫	12 (14.0%)	18 (14.1%)	1 (4.8%)
倦怠感	4 (4.7%)	4 (3.1%)	4 (19.0%)
感染症および寄生虫症	48 (55.8%)	99 (77.3%)	12 (57.1%)
COVID-19	16 (18.6%)	40 (31.3%)	3 (14.3%)
上気道感染	4 (4.7%)	17 (13.3%)	1 (4.8%)
尿路感染	4 (4.7%)	13 (10.2%)	0
免疫系障害	43 (50.0%)	86 (67.2%)	19 (90.5%)
サイトカイン放出症候群	42 (48.8%)	85 (66.4%)	19 (90.5%)
胃腸障害	47 (54.7%)	79 (61.7%)	11 (52.4%)
下痢	10 (11.6%)	34 (26.6%)	2 (9.5%)
悪心	11 (12.8%)	22 (17.2%)	2 (9.5%)
便秘	18 (20.9%)	20 (15.6%)	4 (19.0%)
血液およびリンパ系障害	29 (33.7%)	57 (44.5%)	3 (14.3%)
好中球減少症	15 (17.4%)	26 (20.3%)	1 (4.8%)
貧血	10 (11.6%)	19 (14.8%)	0
神経系障害	24 (27.9%)	60 (46.9%)	5 (23.8%)
頭痛	12 (14.0%)	25 (19.5%)	1 (4.8%)
浮動性めまい	7 (8.1%)	14 (10.9%)	1 (4.8%)
臨床検査	28 (32.6%)	52 (40.6%)	13 (61.9%)
好中球数減少	(3.5%)	13 (10.2%)	7 (33.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (9.3%)	6 (4.7%)	6 (28.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (8.1%)	4 (3.1%)	6 (28.6%)
リンパ球数減少	7 (8.1%)	7 (5.5%)	3 (14.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (38.4%)	55 (43.0%)	4 (19.0%)
咳嗽	14 (16.3%)	22 (17.2%)	3 (14.3%)
呼吸困難	5 (5.8%)	18 (14.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	22 (25.6%)	49 (38.3%)	8 (38.1%)
関節痛	11 (12.8%)	18 (14.1%)	1 (4.8%)
背部痛	8 (9.3%)	15 (11.7%)	3 (14.3%)
筋肉痛	1 (1.2%)	3 (2.3%)	3 (14.3%)
精神障害	15 (17.4%)	28 (21.9%)	6 (28.6%)
不眠症	9 (10.5%)	16 (12.5%)	5 (23.8%)
皮膚および皮下組織障害	26 (30.2%)	38 (27.3%)	16 (76.2%)
発疹	8 (9.3%)	7 (5.0%)	8 (38.1%)
紅斑	3 (3.5%)	5 (3.6%)	3 (14.3%)
代謝および栄養障害	34 (39.5%)	44 (34.4%)	9 (42.9%)
高血糖	5 (5.8%)	6 (4.7%)	3 (14.3%)

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1~3A) に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

GCT3013-01試験 (第II相パート) FL最適化コホート: MedDRA ver.26.1

GCT3013-01試験 (第II相パート) iNHLコホート、GCT3013-04試験 (第II相パート) FLコホート: MedDRA ver.26.0

† データカットオフ日: 2024年1月8日、‡ データカットオフ日: 2023年4月21日

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

臨床試験成績

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験、第Ⅱ相パート aNHLコホート) 及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験、第Ⅱ相パート DLBCLコホート) におけるGrade 3又は4の有害事象 (いずれかの群で発現割合が10%以上)

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) ＞

例数 (%)	GCT3013-01試験	GCT3013-04試験
	aNHLコホート (n=157)	DLBCLコホート (n=36)
発現例数	93 (59.2%)	31 (86.1%)
血液およびリンパ系障害	43 (27.4%)	5 (13.9%)
好中球減少症	23 (14.6%)	1 (2.8%)
貧血	16 (10.2%)	3 (8.3%)
代謝および栄養障害	10 (6.4%)	6 (16.7%)
低カリウム血症	1 (0.6%)	6 (16.7%)
臨床検査	21 (13.4%)	21 (58.3%)
好中球数減少	10 (6.4%)	13 (36.1%)
リンパ球数減少	3 (1.9%)	9 (25.0%)
血小板数減少	2 (1.3%)	5 (13.9%)
白血球数減少	2 (1.3%)	5 (13.9%)

MedDRA v24.1

データカットオフ：2022年1月31日

＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) ＞

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
発現例数	46 (53.5%)	83 (64.8%)	15 (71.4%)
血液およびリンパ系障害	20 (23.3%)	40 (31.3%)	2 (9.5%)
好中球減少症	14 (16.3%)	22 (17.2%)	1 (4.8%)
感染症および寄生虫症	15 (17.4%)	42 (32.8%)	6 (28.6%)
COVID-19	4 (4.7%)	14 (10.9%)	1 (4.8%)
臨床検査	11 (12.8%)	24 (18.8%)	9 (42.9%)
リンパ球数減少	6 (7.0%)	6 (4.7%)	3 (14.3%)
好中球数減少	3 (3.5%)	12 (9.4%)	5 (23.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.3%)	3 (2.3%)	4 (19.0%)

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。
GCT3013-01試験 (第Ⅱ相パート) FL最適化コホート：MedDRA ver.26.1
GCT3013-01試験 (第Ⅱ相パート) iNHLコホート、GCT3013-04試験 (第Ⅱ相パート) FLコホート：MedDRA ver.26.0
[†] データカットオフ日：2024年1月8日、[‡] データカットオフ日：2023年4月21日

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験、第Ⅱ相パート aNHLコホート) 及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験、第Ⅱ相パート DLBCLコホート) における死亡に至った有害事象

＜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／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) ＞

例数 (%)	GCT3013-01試験	GCT3013-04試験
	aNHLコホート (n=157)	DLBCLコホート (n=36)
COVID-19	2 (1.3%)	0
進行性多巣性白質脳症	1 (0.6%)	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	1 (0.6%)	0
意識消失	1 (0.6%)	0
心筋梗塞	1 (0.6%)	0
全身健康状態悪化	1 (0.6%)	0
肝毒性	1 (0.6%)	0
肺塞栓症	1 (0.6%)	0

MedDRA v24.1

データカットオフ：2022年1月31日

＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) ＞

例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)
	FL最適化コホート (n=86) [†]	iNHLコホート (n=128) [‡]	FLコホート (n=21) [‡]
	3ステップ漸増	2ステップ漸増	2ステップ漸増
COVID-19肺炎	0	5 (3.9%)	0
COVID-19	0	1 (0.8%)	0
肺炎	0	1 (0.8%)	0
シュードモナス性敗血症	0	1 (0.8%)	0
リンパ腫形質転換	0	1 (0.8%)	0
骨髄異形成症候群	0	1 (0.8%)	0
間質性肺疾患	0	1 (0.8%)	0
器質化肺炎	0	1 (0.8%)	0
心肺不全	0	1 (0.8%)	0

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) に対する本剤の承認用法及び用量は3ステップ漸増です。

GCT3013-01試験 (第Ⅱ相パート) FL最適化コホート：MedDRA ver.26.1

GCT3013-01試験 (第Ⅱ相パート) iNHLコホート、GCT3013-04試験 (第Ⅱ相パート) FLコホート：MedDRA ver.26.0

† データカットオフ日：2024年1月8日、‡ データカットオフ日：2023年4月21日

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

臨床試験における選択基準及び除外基準

■ 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-01試験)

主な選択基準

第Ⅰ相パート

- ・ 18歳以上の患者。
- ・ WHO分類第4版 (2008年) 又はWHO分類改訂第4版 (2016年) のCD20陽性成熟B細胞性リンパ腫であることが文書で確認された患者。
 - ・ DLBCL (de novo又は組織学的形質転換)、HGBCL、PMBCL、FL、MCL、SLL、MZL (節性、節外性又は粘膜関連)
- ・ 抗CD20mAb (リツキシマブなど) による治療 (化学療法との併用を含む) を受けた後に再発、進行性、若しくは難治性疾患が認められた患者又は自家幹細胞レスキューを受けた後に再発が認められた患者。
 - ・ 全ての標準治療で疲弊が認められた患者又は全ての標準治療に対して不適格であった患者。

第Ⅱ相パート

- ・ 18歳以上の患者。
- ・ 測定可能病変
 - ・ FDGの取り込みが強いリンパ腫：CT又はMRIで、長径が1.5cm超及び短径が1.0cm超の境界が明瞭な病変や結節が2つ以上、又は長径が2.0cm超及び短径が1.0cm以上の境界が明瞭な病変や結節が1つ認められた患者で、かつFDG PETで認められた陽性病変が、CT又はMRIで特定した解剖学的腫瘍部位と一致する患者。
 - ・ FDGの取り込みが強いリンパ腫：CT又はMRIで、長径が1.5cm超及び短径が1.0cm超の境界が明瞭な病変や結節が2つ以上、又は長径が2.0cm超及び短径が1.0cm以上の境界が明瞭な病変や結節が1つ認められた患者。
- ・ 抗腫瘍剤による前治療からの期間が以下の基準を満たす患者。
 - ・ 治験薬以外の全身化学療法剤の場合、最終投与から4週間以上が経過した患者。
 - ・ 治験薬以外のその他の抗腫瘍剤 (抗CD20mAb又はBTK阻害剤を除く) の場合、最終投与から4週間以上又は半減期の5倍以上の期間のいずれか短い期間が経過した患者。
 - ・ 治験薬の場合、最終投与から半減期の5倍以上の期間が経過した患者。ただし、CAR-T療法の場合、本剤の初回投与まで30日超が経過した患者。

■ aNHLコホート

- ・ 代表的な病理報告に基づき、WHO分類第4版 (2008年) 又はWHO分類改訂第4版 (2016年) のCD20陽性成熟B細胞性リンパ腫であることが文書で確認された患者。
 - ・ DLBCL [de novo又は全てのインドレント病型からの組織学的形質転換 (Richter形質変換を含む)] : ダブルヒット又はトリプルヒットDLBCL [WHO分類改訂第4版 (2016年) でMYC及びBCL2とBCL6のいずれか又は両方の遺伝子再構成を有するHGBCL] を含めた。その他のダブルヒット及びトリプルヒットリンパ腫は不適格とした。
 - ・ その他のaNHL (ステージ2で組み入れた) : PMBCL、HGBCL、及びGrade 3BのFL (FL3B)。
- ・ 再発又は難治性疾患を有し、かつ前治療として2つ以上の全身抗腫瘍療法 (1つ以上の抗CD20mAb含有療法を含む) が実施された患者。
- ・ ASCTが失敗した患者、又はASCTが不適格 (年齢、ECOG PS、合併症、又は前治療による効果が不十分) である患者。

■ iNHLコホート及びFL最適化コホート

- ・ 代表的な病理診断報告書に基づき、WHO分類第4版 (2008年) 又はWHO分類改訂第4版 (2016年) のCD20陽性成熟B細胞性リンパ腫であることが文書で確認された患者。
 - ・ 組織学的に確認されたGrade 1-3AのFL (初回診断時に臨床的又は病理学的な形質転換を伴わない)
 - ・ MZL (節性、節外性、及び脾性) (用量拡大パートのみ)
 - ・ SLL (用量拡大パートのみ)
- ・ 再発又は難治性疾患を有し、かつ前治療として2つ以上の全身抗腫瘍療法 (1つ以上の抗CD20mAb含有療法を含む) が実施された患者。
- ・ アルキル化剤又はレナリドミドによる前治療を受けた患者。
- ・ 直近の前治療で再発又は難治性が認められた患者。なお、リンパ腫に対する前治療は、2ヵ月以上の単剤療法、連続する2サイクル以上の併用療法、自家造血幹細胞移植、免疫調節療法、又は放射免疫療法のいずれかと定義した。

主な除外基準

共通

- スクリーニング時に脳MRI/CT及び腰椎穿刺（臨床的に必要な場合）で原発性のCNSリンパ腫又はリンパ腫による既知のCNS病変が確認された患者。
- 悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者。ただし、以下を有する場合は例外的に組入れ可能とした。
 - ステージIB以下の子宮頸癌、非浸潤性の基底細胞癌又は有棘細胞癌、非浸潤性の表在性膀胱癌、現在の前立腺特異抗原濃度が0.1ng/mL未満の前立腺癌、完全奏効期間が2年を超える治療可能癌。
- AST又はALTがULNの3倍超である患者。
総ビリルビンがULNの1.5倍超である患者。ただし、用量拡大パート及び最適化コホートではジルベール症候群によるビリルビン上昇又は肝臓以外の原因によるビリルビン上昇の場合は組入れ可能とした。
- eGFRが45mL/min/1.73m²未満である患者。
- 臨床的に重要な心臓疾患を有する患者。
- 慢性的な感染性疾患を合併する患者。
- 免疫抑制に至る疾患を有する患者又は免疫抑制に至る治療を受けている患者。
- 治療を要する発作性疾患を有する患者。
- CD3及びCD20を標的とする二重特異性抗体（治験薬）による前治療が実施された患者。
- 本剤初回投与前30日以内に前治療としてCAR-T療法が実施された患者。
- 本剤初回投与前100日以内にASCTが実施された患者、又はHSCT若しくは臓器移植が実施された患者。

第I相パート

- 総ビリルビンがULNの1.5倍超である患者。

第II相パート

- 総ビリルビンがULNの1.5倍超である患者。ただし、ジルベール症候群によるビリルビン上昇又は肝臓以外の原因によるビリルビン上昇の場合は組入れ可能とした。

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ASCT：自家造血幹細胞移植、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、CAR-T：キメラ抗原受容体T細胞、CNS：中枢神経系、DLBCL：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス、eGFR：推定糸球体濾過率、FDG：フルオロデオキシグルコース、FL：濾胞性リンパ腫、HGBCL：高悪性度B細胞リンパ腫、HSCT：同種造血幹細胞移植、mAb：モノクローナル抗体、MCL：マントル細胞リンパ腫、MZL：辺縁帯リンパ腫、PMBCL：原発性縦隔B細胞リンパ腫、SLL：小リンパ球性リンパ腫、ULN：基準値上限

■ 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験)

主な選択基準

- 20歳以上の患者。
- アジア人種かつ日本民族の患者。
- WHO分類第4版(2008年)又はWHO分類改訂第4版(2016年)の成熟B細胞リンパ腫であることが文書で確認された患者。

第Ⅰ相パート

- DLBCL (de novo 又は組織学的形質転換)、HGBCL、PMBCL、FL、MZL (節性、粘膜関連リンパ組織型節外性、又は脾性)、又はSLL

第Ⅱ相パート

- DLBCL非特定型 (CLL及びWMを除く、インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含むDLBCL) [WHO分類改訂第4版(2016年)]
- ダブルヒット又はトリプルヒットDLBCL (MYC及びBCL2とBCL6のいずれか又は両方の遺伝子再構成を有するHGBCL) [WHO分類改訂第4版(2016年)]
- 再発又は難治性疾患を有し、かつ前治療として、1つ以上の抗CD20mAb含有療法を含む2つ以上の全身抗腫瘍療法が実施された患者。
- 大量化学療法/ASCTに不適なDLBCL患者の場合、年齢、ECOG PS、合併症、又は前治療による効果不十分と判断された患者。
- インドレントリンパ腫患者 (FL Grade 1～3A、MZL、SLL) の場合、症状又は疾病負荷に基づき治療開始が必要となる活動性疾患を有する患者。
- 病理報告に基づき代表的 (前回又は今回の) 腫瘍生検でCD20陽性である患者。
- 測定可能病変：
 - FDGの取り込みが強いリンパ腫：CT又はMRIで、長径が1.5cm超及び短径が1.0cm超の境界が明瞭な病変や結節が2つ以上、又は長径が2.0cm超及び短径が1.0cm以上の境界が明瞭な病変や結節が1つ認められた患者で、かつFDG-PETの陽性病変がCT又はMRIで特定した解剖学的腫瘍部位と一致する患者。
 - FDGの取り込みが強いリンパ腫：CT又はMRIで、長径が1.5cm超及び短径が1.0cm超の境界が明瞭な病変や結節が2つ以上、又は長径が2.0cm超及び短径が1.0cm以上の境界が明瞭な病変や結節が1つ認められた患者。
- 抗腫瘍剤による前治療からの期間が以下の基準を満たす患者。
 - 治験薬以外の全身化学療法剤の場合、最終投与から4週間以上の期間が経過した患者。
 - 治験薬以外のその他の抗腫瘍剤 (抗CD20mAbを除く) の場合、最終投与から4週間以上又は半減期の5倍以上の期間のいずれか短い期間が経過した患者。
 - 治験薬の場合、最終投与から半減期の5倍以上の期間が経過した患者。ただし、CAR-T療法の場合、本剤の初回投与まで100日超が経過した患者。

主な除外基準

- ・スクリーニング時に脳MRI/CTで原発性のCNSリンパ腫又はリンパ腫による既知のCNS病変が確認された患者。
- ・個人の選択又は社会的な問題などにより、大量化学療法/ASCTに不適格な患者。
- ・悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者。ただし、以下を有する患者は組入れ可能とした。
 - ・ステージIB以下の子宮頸癌、非浸潤性の基底細胞癌又は有棘細胞癌、非浸潤性の表在性膀胱癌、現在の前立腺特異抗原濃度が0.1ng/mL未満の前立腺癌、完全奏効期間が2年を超える治癒可能癌。
- ・進行性多巣性白質脳症の確定診断を受けたことのある患者。
- ・AST又はALTがULNの3倍超である患者。
- ・総ビリルビンがULNの1.5倍超である患者。
- ・eGFRが45mL/min/1.73m²未満である患者。
- ・臨床的に重要な心臓疾患を有する患者。
- ・ベースライン時に細菌、ウイルス、又は真菌の急性感染が確認された患者。
- ・免疫抑制に至る疾患を有する患者又は免疫抑制に至る治療を受けている患者。
- ・治療を要する発作性疾患を有する患者。
- ・本剤初回投与前100日以内にASCT治療が実施された患者。
- ・同種幹細胞移植による前治療が実施された患者。
- ・実質臓器移植による前治療が実施された患者。
- ・CD3及びCD20を標的とする二重特異性抗体（治験薬）による前治療が実施された患者。
- ・本剤初回投与前100日以内に前治療としてCAR-T療法が実施された患者。
- ・慢性的な感染性疾患を合併する患者。

CLL：慢性リンパ性白血病、WM：ワルデンシュトレームマクログロブリン血症

臨床試験における検査スケジュール

■ 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GCT3013-04試験、第Ⅱ相パート)

スクリーニング及び1サイクル目の主な検査スケジュール

各サイクル: 4週間 (各28日間)	スクリーニング	1サイクル目				
検査日 (許容範囲)	1サイクル目1日目 の前21日以内	1日目 ^{※1}	8日目 (+2日)	15日目 ^{※2} (+2日)	16日目 ^{※2}	22日目 (+2日)
エプキンリ投与		○ (0.16mg)	○ (0.8mg)	○ (48mg)		○ (48mg)
ECOG PSの評価	○	○				
体重	○	○				
身体所見	○	臨床的に必要とされる場合に実施				
リンパ節検査	○	○	○	○		○
ICANS評価	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○	○	○	○ ^{※3}	○	○
心電図	○	○ ^{※4}	臨床的に必要とされる場合に実施			
血液学的検査	○	○	○	○	○	○
生化学検査	○	○	○	○	○	○
凝固検査	○	○	○	○	○	○
免疫グロブリン	○					
尿検査	○	○				
β2ミクログロブリン	○					
妊娠検査 (血清)	○					
妊娠検査 (尿又は血清)		○ ^{※5}				
B型肝炎及び C型肝炎検査	○					
CMV血清検査	○					
HTLV-1	○					

○:実施

2サイクル目以降の主な検査スケジュール

各サイクル: 28日間	2～3サイクル目				4～9サイクル目		10サイクル目 以降	投与 終了	安全性 追跡調査
検査日 (許容範囲)	1日目 ^{※6}	8日目 ^{※6} (+2日)	15日目 ^{※6} (+2日)	22日目 ^{※6} (+2日)	1日目 ^{※6} (+3日)	15日目 ^{※6} (±3日)	1日目 ^{※6} (±4日)	最終投与後 なるべく 早く (+7日)	最終投与 60日後 ^{※7} (+14日)
エプキンリ投与	○ (48mg)	○ (48mg)	○ (48mg)	○ (48mg)	○ (48mg)	○ (48mg)	○ (48mg)		
ECOG PSの評価	○				○		○	○	
体重	○				○		○	○	
身体所見	臨床的に必要とされる場合に実施								
リンパ節検査 ^{※8}	○	○	○	○	○		○	○	
ICANS評価	○	○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン ^{※9}	○	○	○	○	○	○	○	○	
心電図	○ ^{※4}				○ ^{※4}		○ ^{※4}	○	
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	
生化学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	
凝固検査	○				○		○	○	
免疫グロブリン	○				○		○	○	
尿検査	○							○	
妊娠検査(尿又は血清)	○				○		○	○	
B型肝炎検査	○ ^{※10}				○ ^{※10}		○ ^{※10}	○ ^{※10}	
C型肝炎検査								○ ^{※11}	
HTLV-1								○	

○: 実施

CMV: サイトメガロウイルス、ECOG PS: 米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス、HTLV-1: ヒトT細胞白血病ウイルス1型

※1 ベースラインは、初回エプキンリ投与前の最新の測定値からの利用可能なデータと定義する。

※2 3回目のエプキンリ投与のため1サイクル目の15日目から16日目まで入院する。追加の入院や入院期間の延長は治験担当医師の判断に基づいて行う。

※3 入院期間中の1サイクル目の15日目[すなわち、1サイクル目の期間中のエプキンリの3回目投与(初回48mg投与)後24時間]に、バイタルサインの評価を①エプキンリの投与前、②エプキンリの投与後1時間(±30分)及び③6～14時間後に実施しなければならない。

※4 エプキンリの投与前及び投与1時間(±30分)後。

※5 妊娠検査は投与前に行う。

※6 被験者は、入院以外の来院日にはエプキンリ投与後少なくとも2時間は院内に留まること。

※7 エプキンリの最終投与から60日以内に新規抗リンパ腫療法を開始する場合、安全性追跡調査来院は新規抗がん療法の開始前に実施すること。

※8 3サイクル目から開始。

※9 エプキンリ投与日には、バイタルサインの評価を①エプキンリの投与前、及び②エプキンリの投与1時間(±30分)後に実施しなければならない。1サイクル目の15日目及び22日目におけるエプキンリ投与後のバイタルサインが正常範囲内であった場合、バイタルサインをエプキンリ投与1時間(±30分)後に評価することができる。1サイクル目の15日目又は22日目におけるエプキンリ投与後のバイタルサインに異常が認められた場合、治験担当医師の判断に基づき2サイクル目でバイタルサインをより注意深く評価すること。

※10 B型肝炎の慢性感染を有する被験者のみ。B型肝炎DNAは、エプキンリ投与前の検査結果が陰性である必要があり、治験期間中は月1回のモニタリングを実施する。

※11 血清検査陽性の被験者に限る。

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験成績

別添

参考文献

参考文献

- 1) Engelberts PJ et al.: EBioMedicine 2020; 52: 102625.
 - 2) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-638.
 - 3) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編, B型肝炎治療ガイドライン 第4版 (2022年6月), p88-90.
 - 4) Coiffier B et al.: J Clin Oncol 2008; 26: 2767-2778.
- COI: 1) は著者にGenmabの社員が含まれる。

治療の流れ

警告の理解と使用条件

適切な患者選択

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験成績

別添

参考文献

監修：
国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科長
伊豆津 宏二 先生

製造販売元(輸入)

ジェンマブ株式会社

東京都港区赤坂九丁目7番1号
ミッドタウン・タワー

販売提携

アッヴィ合同会社

東京都港区芝浦3-1-21

