

レジメン名	エプキンリ（エプコリタマブ）療法（1コース目）						
対象疾患（癌腫）	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） 濾胞性リンパ腫						
適応分類	<input type="checkbox"/> 初発・未治療 <input checked="" type="checkbox"/> 進行・再発 <input type="checkbox"/> 術後化学療法 <input type="checkbox"/> 術前化学療法 <input type="checkbox"/> 維持療法 <input checked="" type="checkbox"/> その他（難治性）						
	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の水分補給として以下の対応を考慮すること（備考③参照） ・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 時間に降圧剤の服用を中断する。 ・本剤投与日は、投与前に等張輸液 500mL の投与を受ける。かつ ・本剤投与後 24 時間に 2～3L の水分を摂取する。						
No.	薬剤（商品名）	投与量 （基準値）	投与方法	ルート	投与時間 速度	投与日 （Day●）	投与上の注意
Day1～7							
1	等張輸液（生食 等）	500mL	点滴静注	メイン	120 分	Day1	前投与
2	副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン等） 抗ヒスタミン剤（ポララミン 等） 生食	100mg（プレドニ ゾン換算） 必要量 50mL	点滴静注	側管	30 分		前投与 エプキンリ投 与開始の 60 分前
3	カロナール（アセトアミノフェン）	650～1000mg	内服				
4	エプキンリ（エプコリタマブ）皮下注 生食	0.16mg/body 必要量（0.16mg/ mL 溶液を調製）	皮下注射				No.2 終了の 30 分後
	副腎皮質ホルモン剤 （プレドニゾン 等）	100mg/日（プレ ドニゾン換算）	内服			Day2～4	
Day8～14							
1	等張輸液（生食 等）	500mL	点滴静注	メイン	120 分	Day8	前投与
2	副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン 等） 抗ヒスタミン剤（ポララミン 等） 生食	100mg（プレドニ ゾン換算） 必要量 50mL	点滴静注	側管	30 分		前投与 エプキンリ投 与開始の 60 分前
3	カロナール（アセトアミノフェン）	650～1000mg	内服				
4	エプキンリ（エプコリタマブ）皮下注 生食	0.8mg/body 必要量（0.8mg/m L 溶液を調製）	皮下注射				No.2 終了の 30 分後
	副腎皮質ホルモン剤 （プレドニゾン 等）	100mg/日（プレ ドニゾン換算）	内服			Day9～11	
Day15～28							
1	等張輸液（生食 等）	500mL	点滴静注	メイン	120 分	Day15,22	前投与
2	副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン等） 抗ヒスタミン剤（ポララミン 等） 生食	100mg（プレドニ ゾン換算） 必要量 50mL	点滴静注	側管	30 分		前投与 エプキンリ投 与開始の 60 分前
3	カロナール（アセトアミノフェン）	650～1000mg	内服				
4	エプキンリ（エプコリタマブ）皮下注	48mg/body	皮下注射				No.2 終了の 30 分後
	副腎皮質ホルモン剤 （プレドニゾン 等）	100mg/日（プレ ドニゾン換算）	内服			Day16～18 Day23～25	
備考	【基本的注意】 ① 投与対象患者確認：初回開始前に、投与前チェックリストで確認する（欄外参照）。 ② サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、第 1 サイクルの各投与後には入院管理を検討すること。少なくとも第 1 サイクルの初回の 48mg 投与後 48 時間は必ず入院管理とすること。						

③ 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。

《参考》

国内第 I/II 相試験 (GCT3013-04 試験) で最初のサイクル (最初の 4 回の本剤投与) では、患者は以下のすべての要件を遵守することが強く推奨されていた (医学的に禁忌の場合を除く)。

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

④ 緊急時に備えてトシリズマブ (遺伝子組み換え) (アクテムラ) を速やかに使用できるように準備しておくこと。

⑤ 本剤投与時には (2 回目以降も含む)、患者カードを所持していることや連絡先を把握していることを患者に確認すること。

【薬剤投与時の注意】

腹部又は左右の大腿部に皮下投与 (右図参照)。本剤を繰り返し皮下投与する場合、特に週 1 回投与 (1~3 コース目) では、腹部、左右の大腿部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること (図 1 参照)。



図 1 投与部位について

【投与スケジュール】

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、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 (図 2 参照)。

【薬剤調製上の注意】

本剤 0.16mg 及び 0.8mg 投与時は、希釈溶液を調製し、その 1.0mL を投与する。0.16mg、0.8mg の調製方法の詳細は「エプキンリの調製及び投与方法」を参照。

調製後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2~8℃で遮光保存し、24 時間以内に使用すること。室温保存する場合、溶液の調製開始から投与まで 12 時間以内とすること。本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。

【前投薬について】

前投薬は患者の状態等に合わせて、適宜変更/減量可能とする。

インターバル日数 (1 コース期間)	28 日間		
総コース数	当該レジメンは 1 コースのみ (2 コース目以降別レジメンあり)		
投与中止・延期基準 減量基準	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) コンセンサスに基づく (欄外参照)。			
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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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。			
主な副作用	<注意を要する副作用> サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、感染症、血球減少、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症 (PML)		

	<p><国内第I/II相試験（GCT3013-04 試験、第II相パート DLBCL コホート）> サイトカイン放出症候群 83.3%、注射部位反応 58.3%、好中球数減少 30.6%、リンパ球数減少 19.4%、食欲減退 19.4%、血小板数減少 19.4%、発疹 19.4%、低カリウム血症 13.9%、倦怠感 13.9%、白血球数減少 13.9%、低アルブミン血症 11.1%、注射部位紅斑 11.1%等</p> <p><海外第I/II相試験（GCT3013-01 試験、第II相パート aNHL コホート）> サイトカイン放出症候群 49.7%、注射部位反応 19.7%、好中球減少症 17.8%、疲労 13.4%、発熱 12.1%等</p>
<p>レジメン解説 エビデンス資料 （国内で承認された用法・用量並びに投与経路が異なる場合は必須）</p>	<p>添付文書、適正使用ガイド、エプキンリ副作用マネジメントブック 国内I/II相試験（GCT3013-04 試験、第II相パート DLBCL コホート） 海外I/II相試験（GCT3013-01 試験、第II相パート aNHL コホート） NCCN ガイドライン Version 1.2024 Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Dose expansion in a phase I/II Trial. J Clin Oncol 2023;41:2238-2247</p>

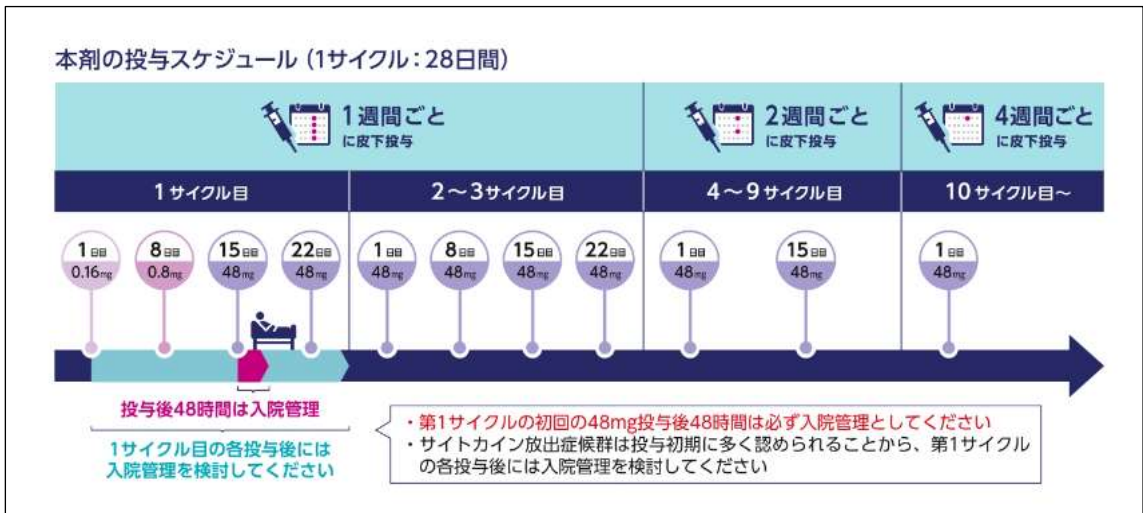


図 2 投与スケジュールについて

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。本邦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	<p>【抗サイトカイン療法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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: 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)を考慮する。 <p>【ステロイド療法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 ・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 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。	<p>【抗サイトカイン療法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 <p>【ステロイド療法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 (パンプレシン併用可)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。	<p>【抗サイトカイン療法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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し、24時間以内に最大2回投与する。 ・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。 <p>【ステロイド療法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・デキサメタゾン(例: 6時間ごとに10~20mg静脈内投与)。効果がなければ、メチルプレドニゾン1,000mg/日を開始する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 (パンプレシンを除く)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。	<p>【抗サイトカイン療法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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し、24時間以内に最大2回投与する。 ・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。 <p>【ステロイド療法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・デキサメタゾン(例: 6時間ごとに10~20mg静脈内投与)。効果がなければ、メチルプレドニゾン1,000mg/日を開始する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・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.

(参考)

ASTCT

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS) のコンセンサスGrade分類^{1,2)}

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<ul style="list-style-type: none"> ・ICEスコア^{*1}が7~9及び/又は意識レベルの低下^{*2}が見られるが自発的に覚醒 ・痙攣発作、運動麻痺、ICP上昇/脳浮腫は認められない ・錯乱：軽度の失見当識 ・脳症：ADLの軽度の制限 ・不全失語症：伝達能力の障害なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ICEスコア^{*1}が3~6及び/又は意識レベルの低下^{*2}が見られるが呼びかけにより覚醒 ・痙攣発作、運動麻痺、ICP上昇/脳浮腫は認められない ・傾眠：中等度、手段的ADLの制限 ・錯乱：中等度の失見当識 ・脳症：手段的ADLの制限 ・不全失語症：自発的な伝達能力に中等度の障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ICEスコア^{*1}が0~2及び/又は意識レベルの低下^{*2}が見られるが触刺激により覚醒 ・速やかに回復する局所若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 ・運動麻痺は認められない ・神経画像上の局在/局所浮腫 ・傾眠：鈍麻又は昏迷 ・錯乱：重度の失見当識 ・脳症：身の回りのADLの軽度の制限 ・不全失語症：重度の受容性又は表出性障害、読字、書字又は伝達能力の障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ICEスコア^{*1}0かつ覚醒不能、又は激しい若しくは繰り返しの触刺激を要する。昏迷又は昏睡。 ・致命的な長時間(5分超)の発作、又は反復性の臨床的若しくは電気的発作(各エピソード間でベースラインに戻らない) ・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^{*3} ・神経画像上のびまん性脳浮腫^{*4}、又は除脳姿勢若しくは除皮質姿勢、脳神経VI麻痺若しくは視神経乳頭浮腫若しくはクッシングの三徴候 ・生命を脅かす転帰 ・緊急の治療介入を要する ・機械的換気を要する 	<ul style="list-style-type: none"> ・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)

注：ICANS Gradeは、他に原因が考えられない最も重度の領域の事象で判定される。例えば、全身性発作を有するICEスコア3の被験者はGrade 3のICANSに分類される。

- *1 ICEスコア0の被験者は、全失語で覚醒している場合は、Grade 3のICANSに分類されるが、覚醒不能の場合はGrade 4のICANSに分類することができる。
- *2 意識レベルの低下は、他の原因があってはならない(例：鎮静薬投与なし)。
- *3 免疫エフェクター細胞療法に伴う震戦及びミオクローヌスはCTCAE v5.0により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の重症度分類からは除外される。頭蓋内出血はCTCAE v5.0によってGrade分類することができる。

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

2) Neelapu SS et al.: Hematol Oncol 2019;37 Suppl:148-152

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.

投与前チェックリスト

本剤投与を検討する患者さんに対しては、下記チェック項目を必要に応じて活用ください。

効能又は効果等

以下のいずれかに該当する ・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）又は ・再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤の効能又は効果に該当しません。
以下に該当する ・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つの標準的治療が無効又は治療後に再発した患者 ・再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者の場合では、十分な経験を有する病理医により、Grade 3Bと診断された患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤の効能又は効果に関連する注意に該当しません。

用法及び用量等

本剤以外の抗悪性腫瘍剤との併用	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	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ません。
-----------------	-----------------------------	------------------------------	--

合併症・既往歴等のある患者さん

感染症を合併している患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	血球減少により感染症が悪化するおそれがあります。
生殖能を有する者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	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及び適切な避妊法について説明してください。
妊婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
授乳婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	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よう指導してください。
小児	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	小児等に対する本剤の安全性及び有効性を指標とした臨床試験は実施していません。

本剤投与中に併用を注意する薬剤

生ワクチン又は弱毒生ワクチン	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	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。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。
----------------	------------------------------	-----------------------------	---