

再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫の 二次治療におけるブレヤンジの有効性と安全性

国際共同第Ⅲ相試験

(JCAR017-BCM-003試験/TRANSFORM試験)



ヒト体細胞加工製品

再生医療等製品

薬価基準収載

ブレヤンジ® 静注

Breyanzi

リソカブタゲン マラルユーセル

【警告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る又は生命を脅かす可能性がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」、「4.不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
3. 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」、「4.不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌・禁止】

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

【承認条件及び期限】

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

国際共同第Ⅲ相試験 (JCAR017-BCM-003試験/TRANSFORM試験) 試験概要^{1,2)}

- 1) 社内資料 (承認時評価資料) : JCAR017の国際共同第Ⅲ相試験 (JCAR017-BCM-003試験) (再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫)
2) Kamdar M et al.: Lancet 2022; 399 (10343): 2294-2308 (利益相反) 本研究はBristol-Myers Squibbと関連会社の資金・支援により行われた。
3) Cheson BD et al.: J Clin Oncol 2014; 32 (27): 3059-3068
4) Lee DW et al.: Blood 2014; 124 (2): 188-195

※本中間解析 (2021年3月8日データカットオフ) は、情報分率82%時点 (無イベント生存期間 [EFS] イベントが98件集積した時点) で実施した。主要解析はEFSイベントが119件集積した時点、最終解析はランダム化された最後の患者がイベントを発生した又は試験を終了した時点で実施する計画である。

目的: 一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者を対象に、ブレヤンジの有効性を標準治療 (標準化学療法 [SOC] 及びそれに続く自家造血幹細胞移植 [HSCT] 併用大量化学療法 [HDCT]) と比較する。また、ブレヤンジ及び標準治療の安全性を検討する。

試験デザイン: 第Ⅲ相、ランダム化、多施設共同、オープンラベル、並行群間試験

対象: 以下に該当する一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞 NHL患者 (18歳以上75歳以下) 184例 (日本人9例)
・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 非特定型 (NOS) (*de novo*又は低悪性度NHLからの形質転換)、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫 (ダブルヒットリンパ腫 [DHL] / トリプルヒットリンパ腫 [THL])、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 (PMBCL)、T細胞/組織球豊富大細胞型B細胞リンパ腫 (THRBCL)、濾胞性リンパ腫 (FL) Grade 3Bのいずれかと診断された患者のうち、アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む一次治療の化学療法に難治性又は12ヵ月以内に再発した自家造血幹細胞移植適応患者

投与方法: 本試験はスクリーニング期、治療期 (Day 1-126)、追跡調査期の3期で構成された。スクリーニングで適格と判断された全ての患者に対して、ランダム化前に白血球アフェレーシスを実施した。Day 1に患者を以下のSOC群又はliso-cel群のいずれかに1:1の比でランダムに割り付けた。ランダム化は、一次治療の治療効果 (PD, SD, PR又はCR達成後3ヵ月経過前に再発/CR達成後3ヵ月以上経過後に再発) 及び二次治療における年齢調整国際予後指標 (sAAIPI) (0又は1/2又は3) により層別化した。

・SOC群: Day 1、22及び43に治験責任医師の判断による標準化学療法 (R-DHAP^{*1}、R-ICE^{*2}又はR-GDP^{*3}) を3サイクル実施後 (1サイクル: 3週間)、PET-コンピュータ断層撮影法 (CT) で治療効果を評価し、奏効 (CR又はPR) が認められた患者に対して、Day 71にHSCT併用HDCT^{*4}を実施した。なお、選択された標準化学療法レジメンに対する毒性が認められた、又は治療効果が不十分と治験責任医師に判断された場合は、3種類の標準化学療法レジメンの中で切り替えることが許容され、この切り替えは無イベント生存期間 (EFS) イベントに含めないこととした。治験責任医師からの要請に基づき、独立審査委員会 (IRC) の中央判定によって以下の基準のいずれかに該当した場合は、ブレヤンジの投与 (クロスオーバー) が認められた。クロスオーバーされた患者はブレヤンジの投与後12ヵ月間追跡調査した。

- ランダム化9週間後 (標準化学療法3サイクル実施後) までにCR又はPRを未達成

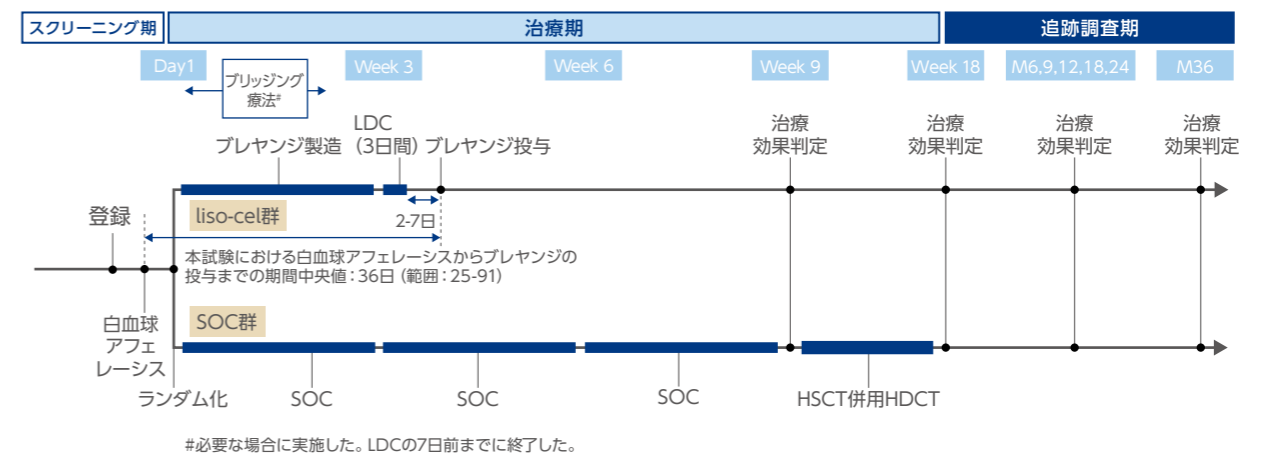
- 時期を問わないPD

- ランダム化18週間後に有効性の懸念 (CR未達成) から新たな抗がん療法の開始が必要

・liso-cel群: Day 22に前治療としてリンパ球除去化学療法 (LDC)^{*5}実施後、終了2-7日後にブレヤンジのCAR発現生T細胞として 100×10^6 個 (CD8陽性細胞: 50×10^6 個、CD4陽性細胞: 50×10^6 個) を単回静脈内投与した。ブレヤンジの製造中は、必要に応じて病勢コントロールのためのブリッジング療法 (SOC群の標準化学療法のいずれか) を実施してよいこととした (LDCの7日前までに終了)。

治療効果判定を、ランダム化9週間後 (SOC群: 標準化学療法3サイクル実施後、liso-cel群: ブレヤンジ投与5週間後) 及び18週間後 (SOC群: HDCT開始8週間後、liso-cel群: ブレヤンジ投与14週間後) に実施した。その後は追跡調査期に移行し、ランダム化の6、9、12、18、24及び36ヵ月後 (試験終了)、又は早期中止時に有効性及び安全性を追跡調査した。

*1 リツキシマブ375mg/m² (Day 1)、デキサメタゾン40mg (Day 1-4)、シタラビン2,000mg/m²×2 (Day 2)、シスプラチン100mg/m² (Day 1)
*2 リツキシマブ375mg/m² (Day 1)、イホスファミド5,000mg/m² (Day 2)、エトポシド100mg/m² (Day 1-3)、カルボプラチン濃度曲線下面積 (AUC) 5 (最大用量800mg) (Day 2)
*3 リツキシマブ375mg/m² (Day 1)、デキサメタゾン40mg (Day 1-4)、ゲムシタピン1,000mg/m² (Day 1及び8)、シスプラチン75mg/m² (Day 1)
*4 標準的HDCTはBEAM (カルムスチン [BCNU] 300mg/m² [Day 1]、エトポシド200mg/m² [Day 2-5]、シタラビン200mg/m² [Day 2-5]、メルファラン140mg/m² [Day 6]) と規定した。日本では静注用BCNUを使用できないため、ラニムスチン (MCNU) をBCNUと同じ用法及び用量、投与スケジュールで使用した。なお、標準化学療法、投与スケジュール、毒性による用量調節及び前投薬は、治験実施医療機関の標準診療、実施国の添付文書及び治験責任医師の判断に従うこととした。
*5 フルダラビン30mg/m²/日 (3日間)、シクロホスファミド300mg/m²/日 (3日間)



主要評価項目: 無イベント生存期間 (EFS)

副次評価項目: 完全奏効割合 (CRR)、全奏効割合 (ORR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、奏効持続期間 (DOR)、安全性

効果判定基準: EFS、CRR、ORR、PFS、DORはLugano効果判定基準 (2014)³⁾に基づきIRCが判定した。

解析計画: 有効性の解析は、ランダム化された全ての患者が含まれたITT解析対象集団に基づき実施した。O'Brien-Fleming法及び階層検定手順 (固定順序法) を用いて、EFS、CRR、PFS及びOSの第一種の過誤確率を制御した。有効性の主要評価項目であるEFSの帰無仮説が棄却された場合に、CRR、PFS及びOSの順で階層的に仮説検定を実施した。帰無仮説が棄却されず、検定手順が中断された場合は、それ以上の検定は認めないこととした。帰無仮説は検定のp値が0.012以下の場合に棄却することとした。

EFS、PFS及びOSは、以下の仮説に基づき群間比較を行った。

・Ho: $HR (liso-cel vs SOC) \geq 1$ versus H₁: $HR (liso-cel vs SOC) < 1$

HR (liso-cel vs SOC)は、liso-cel群のハザードとSOC群のハザードの比である。EFS、PFS、OS及びDORは、層別Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比を算出した。EFS、PFS及びOSは、層別Cox比例ハザードモデルを用いてp値を算出した。

CRRは、層別因子で調整した後に群間比較を行った。帰無仮説を「CRRが両群で同等又はSOC群で高い」、対立仮説を「CRRがliso-cel群で高い」とした。CRRの解析及びp値の算出には、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。

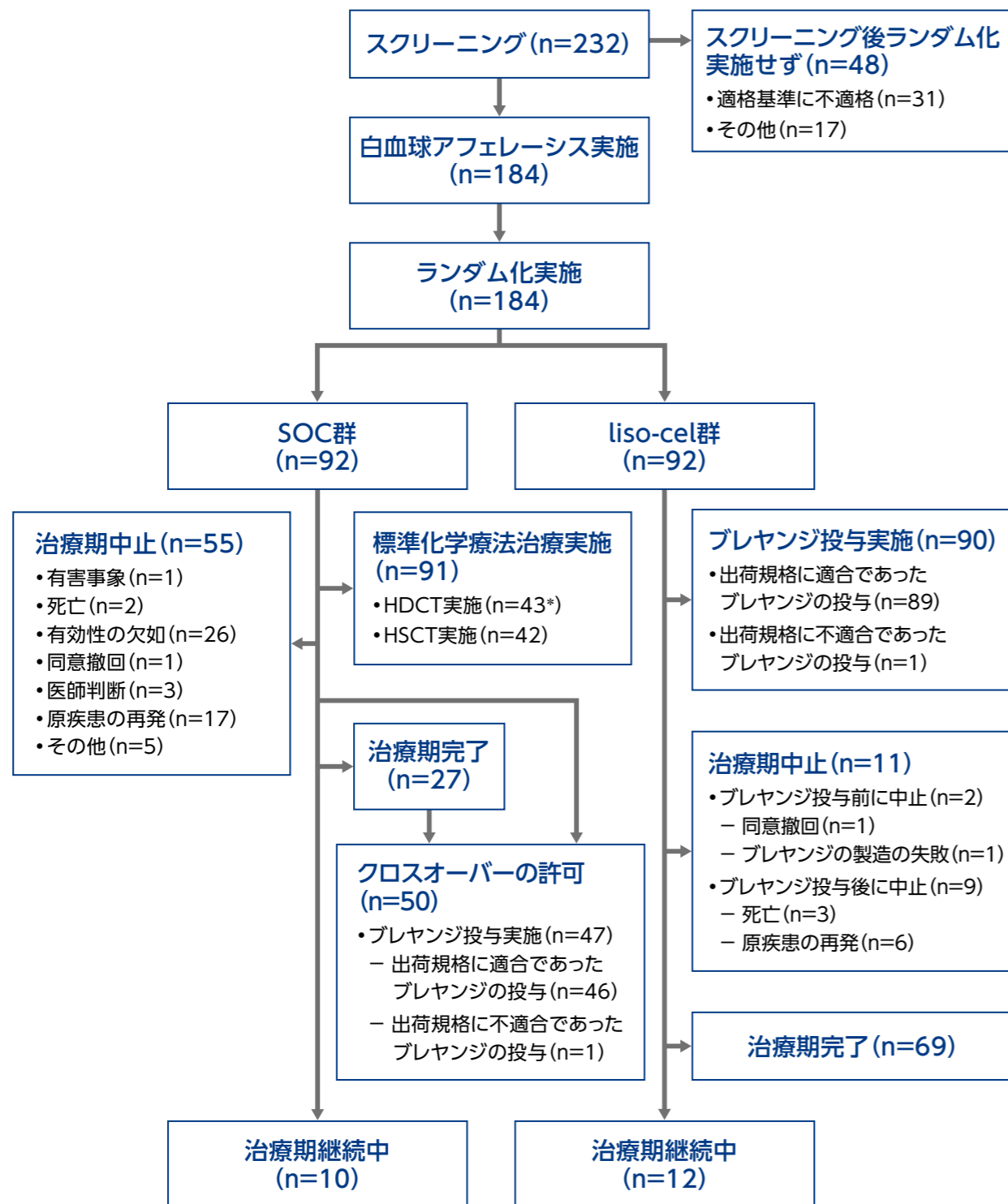
EFS、PFS、OS及びDORはKaplan-Meier法を用いて中央値及び95%CIを算出した。また、6、12、24及び36ヵ月時点の無イベント生存割合、無増悪生存割合、全生存割合及び奏効持続割合を、標準誤差及び両側95%CIとともに算出した (Greenwood式)。

安全性の解析は、試験治療を1回以上受けた全ての患者である安全性解析対象集団に基づき実施した。また、安全性解析対象集団のうち、ブレヤンジの適合製品が投与された全ての患者をブレヤンジ投与解析対象集団とした。サイトカイン放出症候群を除いた有害事象はNCI CTCAE v4.03、サイトカイン放出症候群はLee基準⁴⁾に従いGrade分類した。サイトカイン放出症候群、神経系事象、持続性血球減少症、Grade 3以上の感染症、低γグロブリン血症、注入に伴う反応、二次発がん、自己免疫障害、腫瘍崩壊症候群及びマクロファージ活性化症候群を特に注目すべき有害事象として事前に特定し、評価した。

(サブグループ解析) 有効性評価項目に対して、患者の背景因子及び疾患特性因子 (sAAIPI、前治療に対する反応性 [難治性又は再発]、年齢、性別、民族、地域、人種、スクリーニング時のECOG PS、病変の二方向積和 [SPD]、乳酸脱水素酵素 [LDH]、直近の化学療法への反応性、中枢神経系 [CNS] 病変の有無、組織学的サブタイプ及び分子サブタイプ、ブリッジング療法の有無) に基づくサブグループ解析を実施した。また、EFS、CRR、PFS、OS、DORについて、日本人患者に対する解析結果を示した。

データカットオフ: 2021年3月8日

患者フロー



* 43例中42例はHDCT完了後にHSCTを受け、残りの1例は本試験のカットオフ日である2021年3月8日にHDCTの最終投与を受けた。
データカットオフ：2021年3月8日

患者背景及び疾患特性 (ITT解析対象集団)

		SOC群 (n=92)	liso-cel群 (n=92)
年齢*1	中央値、歳 (範囲)	58.0 (26-75)	60.0 (20-74)
年齢の分布	65歳未満	67 (72.8)	56 (60.9)
	65歳以上75歳未満	23 (25.0)	36 (39.1)
	75歳以上	2 (2.2)	0
性別	女性	31 (33.7)	48 (52.2)
	男性	61 (66.3)	44 (47.8)
人種	アジア人	8 (8.7)	10 (10.9)
	日本人	4 (4.3)	5 (5.4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (3.3)	4 (4.3)
	白人	55 (59.8)	54 (58.7)
	記載なし	25 (27.2)	22 (23.9)
	その他	1 (1.1)	2 (2.2)
スクリーニング時の ECOG PS	0	57 (62.0)	48 (52.2)
	1	35 (38.0)	44 (47.8)
NHLの種類	DLBCL	57 (62.0)	60 (65.2)
	FL Grade 3B	0	1 (1.1)
	DLBCLの形態を示すMYC及び BCL2とBCL6の両方か一方の再構成 を伴う高悪性度B細胞リンパ腫	21 (22.8)	22 (23.9)
	PMBCL	10 (10.9)	8 (8.7)
	THRBCCL	4 (4.3)	1 (1.1)
DLBCLサブタイプ	DLBCL NOS <i>de novo</i>	49 (53.3)	53 (57.6)
	インドレントNHLから形質転換した DLBCL	8 (8.7)	7 (7.6)
sAAIPI	0又は1	55 (59.8)	56 (60.9)
	2又は3	37 (40.2)	36 (39.1)
SPD	50cm ² 超	10 (10.9)	10 (10.9)
	50cm ² 以下	76 (82.6)	77 (83.7)
LDH	欠測	6 (6.5)	5 (5.4)
	500U/L未満	81 (88.0)	79 (85.9)
	500U/L以上	11 (12.0)	10 (10.9)
直近の化学療法への 反応性*2	欠測	0	3 (3.3)
	抵抗性	18 (19.6)	25 (27.2)
難治性又は再発*3	感受性	74 (80.4)	67 (72.8)
	難治性	68 (73.9)	67 (72.8)
	再発	24 (26.1)	25 (27.2)
一次治療での 最良治療効果	完全奏効 (CR)	28 (30.4)	30 (32.6)
	部分奏効 (PR)	45 (48.9)	36 (39.1)
	病勢安定 (SD)	5 (5.4)	7 (7.6)
	病勢進行 (PD)	13 (14.1)	18 (19.6)
	評価不能 (NE)	1 (1.1)	1 (1.1)
初回診断から ランダム化までの期間	n	92	92
	中央値、月 (範囲)	7.90 (2.5-63.5)	7.57 (2.0-21.5)

特に指定のない限り、n (%)

*1 年齢 (歳) : (ランダム化日-生年月日+1) / 365.25 (小数点以下第一位を切り捨て)

*2 直近の化学療法を含むレジメンでSD又はPDを示した患者を化学療法に抵抗性とし、それ以外の患者を化学療法に感受性ありとした。

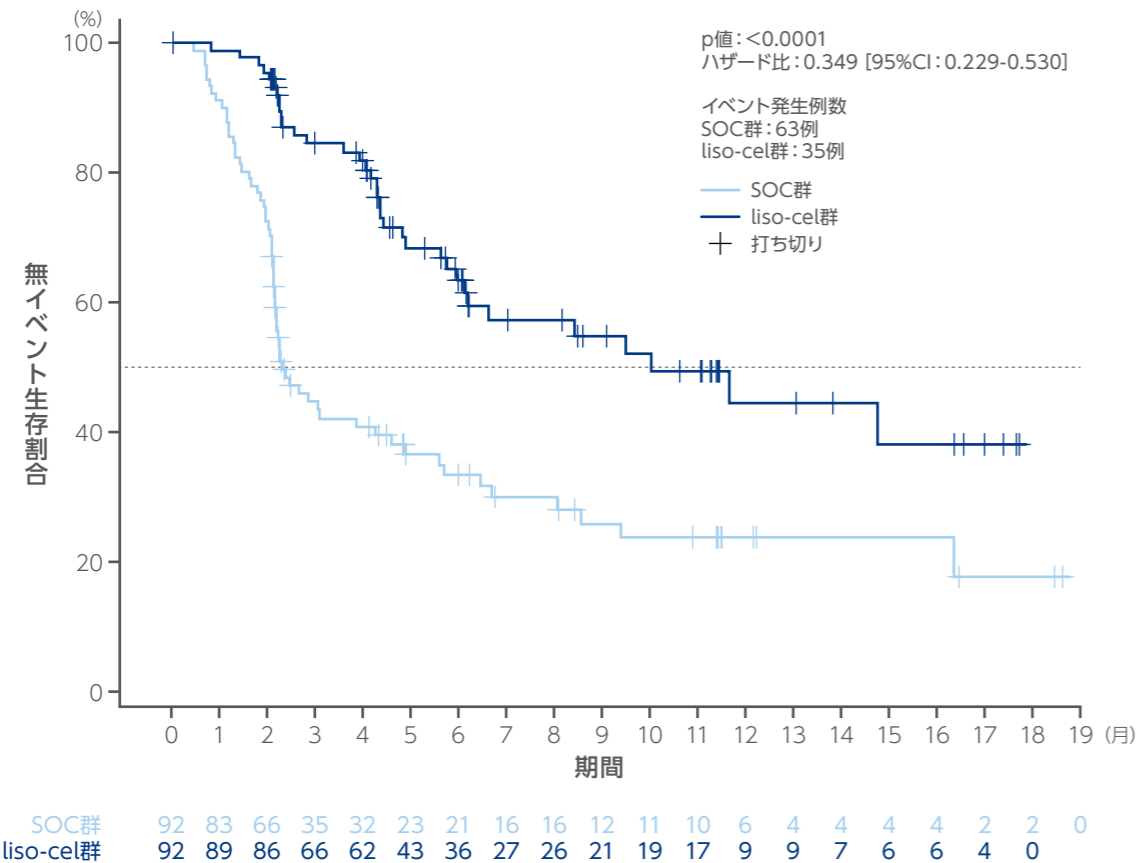
*3 一次治療でPD、SD、PR又はCR達成後3カ月経過前に再発した患者を難治性、CR達成後3カ月以上経過後かつ12カ月以内に再発した患者を再発とした。

データカットオフ：2021年3月8日

EFS (主要評価項目)

EFS中央値は、liso-cel群で10.1ヵ月(95%CI:6.1-NE)、SOC群で2.3ヵ月(95%CI:2.2-4.3)であり、SOC群に対するliso-cel群の優越性が検証されました(ハザード比[95%CI]:0.349[0.229-0.530]、 $p < 0.0001$ 、層別Cox比例ハザードモデル、有意水準 $\alpha = 0.012$)。6ヵ月時点の無イベント生存割合は、liso-cel群で63.3%(95%CI:52.0-74.7)、SOC群で33.4%(95%CI:23.0-43.8)でした。

無イベント生存期間(EFS)のKaplan-Meier曲線(主要評価項目)(ITT解析対象集団)



無イベント生存期間(EFS) (主要評価項目) (ITT解析対象集団)

	SOC群 (n=92)	liso-cel群 (n=92)
EFS*1中央値、月 (95%CI)*2	2.3 (2.2-4.3)	10.1 (6.1-NE)
ハザード比 (95%CI)*3,4	0.349 (0.229-0.530)	
片側p値*4	<math>p < 0.0001</math>	
無イベント生存割合、% (SE)		
6ヵ月	33.4 (5.30)	63.3 (5.77)
95%CI*5	23.0-43.8	52.0-74.7
12ヵ月	23.7 (5.28)	44.5 (7.72)
95%CI*5	13.4-34.1	29.4-59.6

*1 ランダム化から死因を問わない死亡、PD、ランダム化9週間後までCRあるいはPRを未達成、又は有効性の懸念による新たな抗がん療法の開始までのいずれか早い日までの期間 (SOC群における3種類の標準化学療法レジメン間での切り替えはEFSイベントに含まない) (Lugano効果判定基準 [2014] に基づくIRC判定)

*2 Kaplan-Meier法によるproduct-limit推定値から算出した。

*3 SOC群のハザードに対するliso-cel群のハザードの比

*4 ランダム化に用いた層別因子 (一次治療の治療効果 [PD、SD、PR又はCR達成後3ヵ月経過前に再発/CR達成後3ヵ月以上経過後に再発] 及びsAAIPI [0又は1/2又は3]) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。

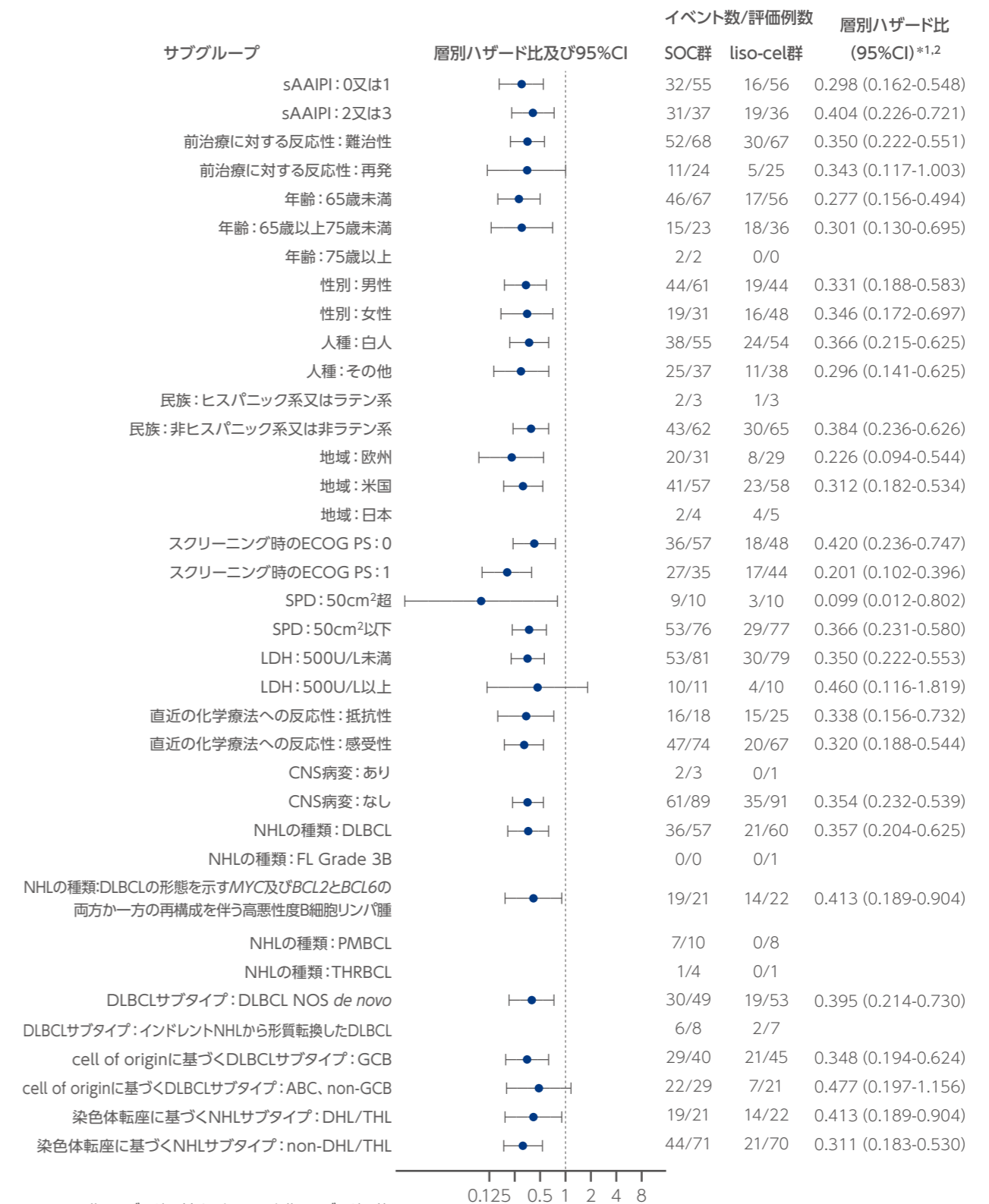
*5 Greenwood式による両側95%CI

データカットオフ: 2021年3月8日

サブグループ別のEFS (主要評価項目のサブグループ解析)

患者の背景因子及び疾患特性因子別のEFSのサブグループ解析は以下のとおりでした。

無イベント生存期間(EFS)のサブグループ解析(主要評価項目のサブグループ解析)(ITT解析対象集団)



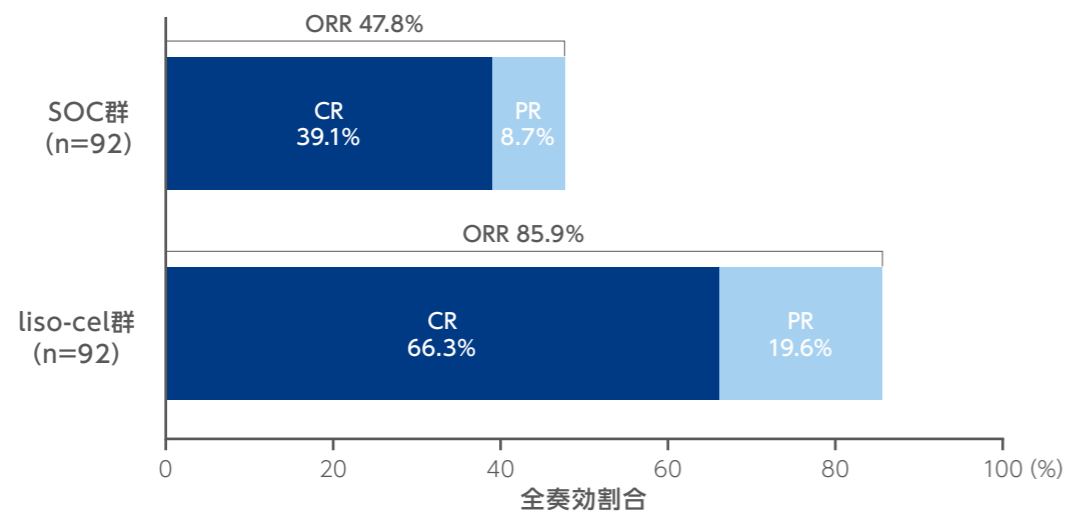
*1 SOC群のハザードに対するliso-cel群のハザードの比

*2 ランダム化に用いた層別因子 (一次治療の治療効果 [PD、SD、PR又はCR達成後3ヵ月経過前に再発/CR達成後3ヵ月以上経過後に再発] 及びsAAIPI [0又は1/2又は3]) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。

データカットオフ: 2021年3月8日

CRR (副次評価項目) 及び ORR (副次評価項目)

CRRはliso-cel群で66.3% (95%CI: 55.7-75.8)、SOC群で39.1% (95%CI: 29.1-49.9) であり、SOC群に対するliso-cel群の優越性が検証されました ($p < 0.0001$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準 $\alpha = 0.012$)。ORRはliso-cel群で85.9% (95%CI: 77.0-92.3)、SOC群で47.8% (95%CI: 37.3-58.5) でした。



完全奏効割合 (CRR) (副次評価項目) 及び全奏効割合 (ORR) (副次評価項目) (ITT解析対象集団)

	SOC群 (n=92)	liso-cel群 (n=92)
CRR*1	CR	36 (39.1)
	両側95%CI	29.1-49.9
	片側p値*2	<0.0001
ORR*3	CR+PR	44 (47.8)
	両側95%CI	37.3-58.5
最良治療効果	CR	36 (39.1)
	PR	8 (8.7)
	SD	21 (22.8)
	PD	24 (26.1)
	NE*4	3 (3.3)

特に指定のない限り、n (%)

有効性の懸念から新たな抗がん療法を開始した後の奏効は考慮しない。

*1 ランダム化からランダム化3年後までにLugano効果判定基準 (2014) に基づくIRCの判定による最良治療効果がCRであった患者の割合

*2 ランダム化に用いた層別因子 (一次治療の治療効果 [PD、SD、PR又はCR達成後3ヵ月経過前に再発/CR達成後3ヵ月以上経過後に再発] 及びsAAIPI [0又は1/2又は3]) を層別因子とした層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。

*3 ランダム化からランダム化3年後までにLugano効果判定基準 (2014) に基づくIRCの判定による最良治療効果がCR又はPRであった患者の割合

*4 効果判定結果が不明又は欠測の患者を含む。

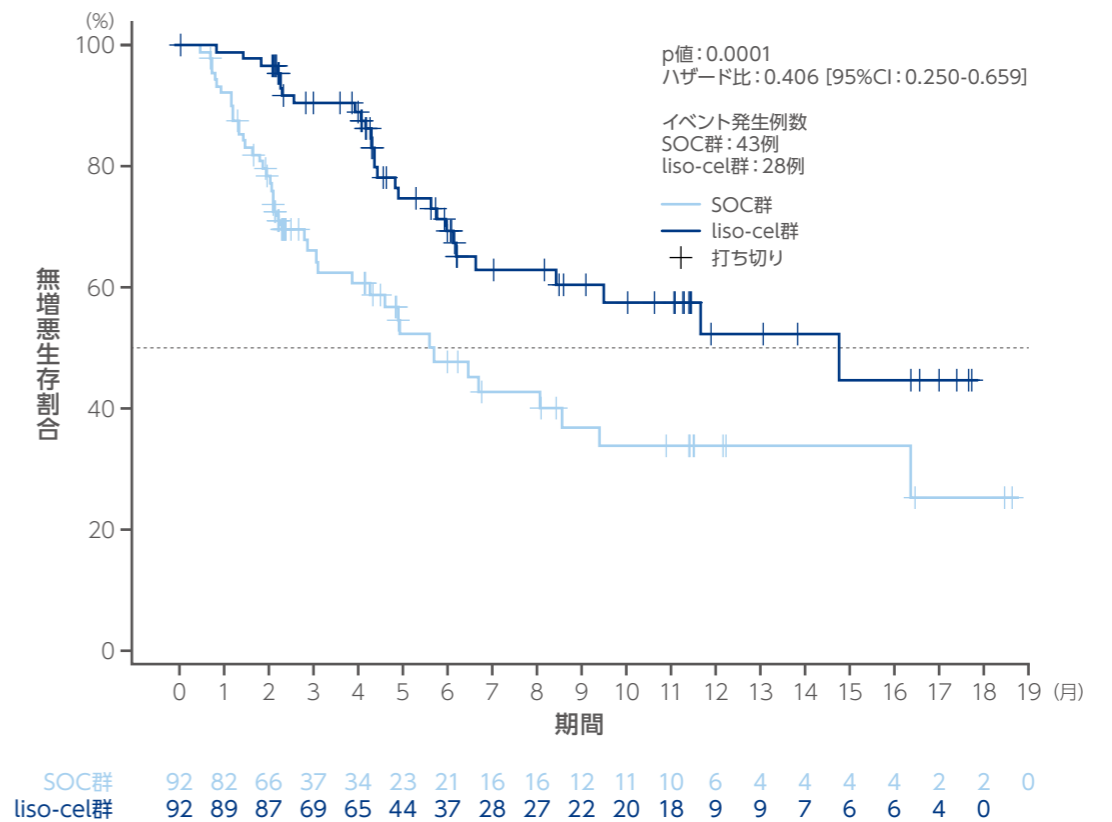
データカットオフ: 2021年3月8日

PFS (副次評価項目)

PFS中央値は、liso-cel群で14.8ヵ月 (95%CI: 6.6-NE)、SOC群で5.7ヵ月 (95%CI: 3.9-9.4) であり、SOC群に対するliso-cel群の優越性が検証されました (ハザード比 [95%CI]: 0.406 [0.250-0.659]、 $p = 0.0001$ 、層別Cox比例ハザードモデル、有意水準 $\alpha = 0.012$)。

6ヵ月時点の無増悪生存割合は、liso-cel群で69.4% (95%CI: 58.1-80.6)、SOC群で47.8% (95%CI: 35.0-60.6) でした。

無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線 (副次評価項目) (ITT解析対象集団)



無増悪生存期間 (PFS) (副次評価項目) (ITT解析対象集団)

	SOC群 (n=92)	liso-cel群 (n=92)
PFS*1中央値、月 (95%CI)*2	5.7 (3.9-9.4)	14.8 (6.6-NE)
ハザード比 (95%CI)*3,4	0.406 (0.250-0.659)	
片側p値*4	0.0001	
無増悪生存割合、% (SE)		
6ヵ月	47.8 (6.53)	69.4 (5.74)
95%CI*5	35.0-60.6	58.1-80.6
12ヵ月	33.9 (7.03)	52.3 (7.96)
95%CI*5	20.1-47.7	36.7-67.9

*1 ランダム化からLugano効果判定基準 (2014) に基づくIRCの判定によるPD又は死因を問わない死亡までの期間

*2 Kaplan-Meier法によるproduct-limit推定値から算出した。

*3 SOC群のハザードに対するliso-cel群のハザードの比

*4 ランダム化に用いた層別因子 (一次治療の治療効果 [PD、SD、PR又はCR達成後3ヵ月経過前に再発/CR達成後3ヵ月以上経過後に再発] 及びsAAIPI [0又は1/2又は3]) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。

*5 Greenwood式による両側95%CI

NE: 評価不能

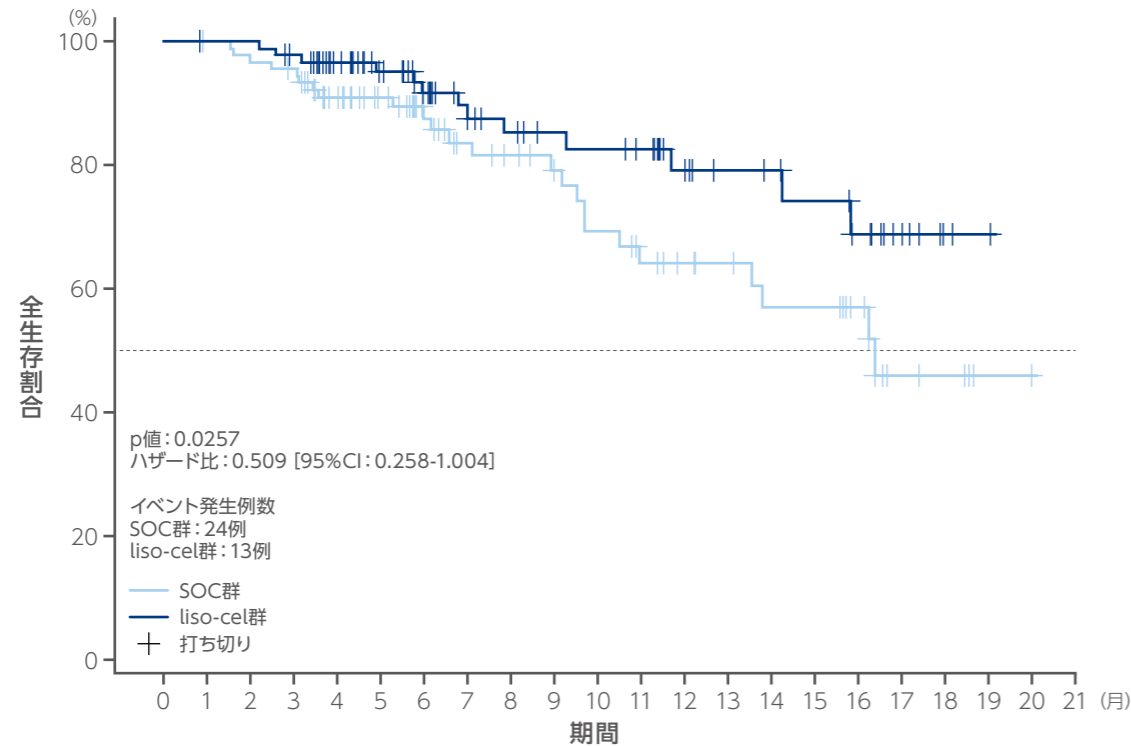
データカットオフ: 2021年3月8日

OS (副次評価項目)

OS中央値は、liso-cel群でNE (95%CI: 15.8-NE)、SOC群で16.4ヵ月 (95%CI: 11.0-NE) であり、SOC群に対するliso-cel群の優越性は検証されませんでした (ハザード比 [95%CI]: 0.509 [0.258-1.004]、 $p=0.0257$ 、層別Cox比例ハザードモデル、有意水準 $\alpha=0.012$)。

6ヵ月時点の全生存割合は、liso-cel群で91.8% (95%CI: 85.4-98.2)、SOC群で89.4% (95%CI: 82.9-96.0) でした。

全生存期間 (OS) のKaplan-Meier曲線 (副次評価項目) (ITT解析対象集団)



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
SOC群	92	91	89	86	72	59	48	40	37	33	28	24	21	19	16	16	12	5	4	1	1	0
liso-cel群	92	91	91	87	75	64	53	42	37	34	33	31	22	18	17	15	12	7	2	1	0	0

全生存期間 (OS) (副次評価項目) (ITT解析対象集団)

	SOC群 (n=92)	liso-cel群 (n=92)
OS*1中央値、月 (95%CI)*2	16.4 (11.0-NE)	NE (15.8-NE)
ハザード比 (95%CI)*3,4	0.509 (0.258-1.004)	
片側p値*4	0.0257	
全生存割合、% (SE)		
6ヵ月	89.4 (3.36)	91.8 (3.29)
95%CI*5	82.9-96.0	85.4-98.2
12ヵ月	64.2 (6.99)	79.1 (6.13)
95%CI*5	50.5-77.9	67.1-91.1
24ヵ月	NE (NE)	NE (NE)
95%CI*5	NE-NE	NE-NE
36ヵ月	NE (NE)	NE (NE)
95%CI*5	NE-NE	NE-NE

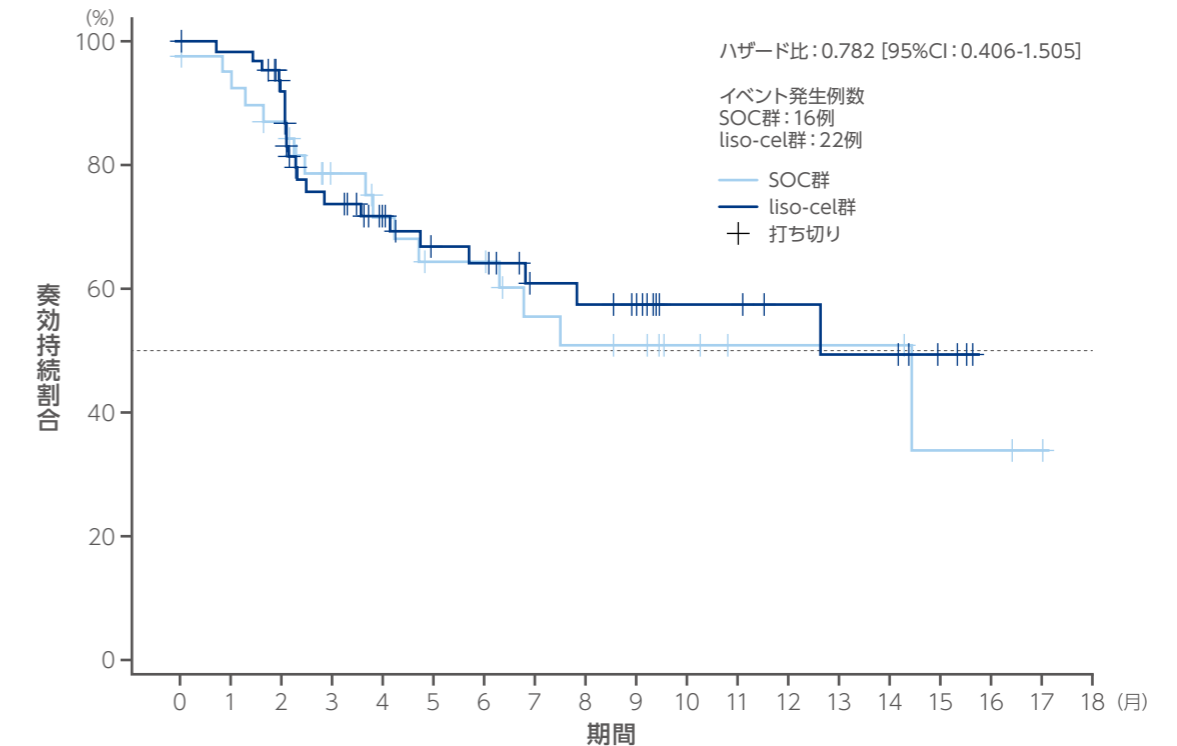
*1 ランダム化から死因を問わない死亡までの期間
 *2 Kaplan-Meier法によるproduct-limit推定値から算出した。
 *3 SOC群のハザードに対するliso-cel群のハザードの比
 *4 ランダム化に用いた層別因子 (一次治療の治療効果 [PD、SD、PR又はCR達成後3ヵ月経過前に再発/CR達成後3ヵ月以上経過後に再発] 及びsAAIPI [0又は1/2又は3]) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。
 *5 Greenwood式による両側95%CI
 NE: 評価不能
 データカットオフ: 2021年3月8日

DOR (副次評価項目)

奏効が認められた患者 (liso-cel群: 79例、SOC群: 44例) におけるDOR中央値は、liso-cel群で12.6ヵ月 (95%CI: 5.7-NE)、SOC群で14.5ヵ月 (95%CI: 4.2-NE) でした。

6ヵ月時点の奏効持続割合は、liso-cel群で64.1% (95%CI: 50.7-77.5)、SOC群で64.4% (95%CI: 47.8-81.1) でした。

奏効持続期間 (DOR) のKaplan-Meier曲線 (副次評価項目) (ITT解析対象集団)



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
SOC群	44	36	32	23	20	16	16	12	11	10	6	4	4	4	4	2	2	1	0
liso-cel群	79	64	54	39	31	25	24	18	17	15	9	9	7	6	6	3	0	0	0

奏効持続期間 (DOR) (副次評価項目) (ITT解析対象集団)

	SOC群 (n=92)	liso-cel群 (n=92)
奏効例数	44	79
DOR*1中央値、月 (95%CI)*2	14.5 (4.2-NE)	12.6 (5.7-NE)
ハザード比 (95%CI)*3,4	0.782 (0.406-1.505)	
奏効持続割合、% (SE)		
6ヵ月	64.4 (8.48)	64.1 (6.83)
95%CI*5	47.8-81.1	50.7-77.5
12ヵ月	50.9 (9.66)	57.5 (7.56)
95%CI*5	32.0-69.8	42.7-72.4

*1 Lugano効果判定基準 (2014) に基づくIRCの判定による最初の奏効 (CR又はPR) からPD、有効性の懸念による新たな抗がん療法の開始又は死因を問わない死亡までのいずれか早い日までの期間
 *2 Kaplan-Meier法によるproduct-limit推定値から算出した。
 *3 SOC群のハザードに対するliso-cel群のハザードの比
 *4 ランダム化に用いた層別因子 (一次治療の治療効果 [PD、SD、PR又はCR達成後3ヵ月経過前に再発/CR達成後3ヵ月以上経過後に再発] 及びsAAIPI [0又は1/2又は3]) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。
 *5 Greenwood式による両側95%CI
 NE: 評価不能
 データカットオフ: 2021年3月8日

安全性 (副次評価項目)

■ 主な有害事象

有害事象は安全性解析対象集団において、liso-cel群92例全例(100.0%)、SOC群91例中90例(98.9%)に認められました。主な有害事象(発現割合30%以上)は、liso-cel群で、好中球減少症75例(81.5%)、貧血58例(63.0%)、血小板減少症53例(57.6%)、悪心49例(53.3%)、サイトカイン放出症候群45例(48.9%)、頭痛39例(42.4%)、疲労36例(39.1%)、便秘31例(33.7%)、SOC群で、血小板減少症62例(68.1%)、貧血58例(63.7%)、悪心52例(57.1%)、好中球減少症49例(53.8%)、下痢38例(41.8%)、疲労35例(38.5%)、食欲減退28例(30.8%)でした。

主な有害事象 (いずれかの群で発現割合30%以上) (安全性解析対象集団)

	SOC群 (n=91)		liso-cel群 (n=92)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	90 (98.9)	79 (86.8)	92 (100)	85 (92.4)
血液およびリンパ系障害	75 (82.4)	71 (78.0)	84 (91.3)	82 (89.1)
好中球減少症	49 (53.8)	46 (50.5)	75 (81.5)	74 (80.4)
貧血	58 (63.7)	45 (49.5)	58 (63.0)	45 (48.9)
血小板減少症	62 (68.1)	58 (63.7)	53 (57.6)	45 (48.9)
胃腸障害	74 (81.3)	12 (13.2)	73 (79.3)	8 (8.7)
悪心	52 (57.1)	3 (3.3)	49 (53.3)	3 (3.3)
下痢	38 (41.8)	3 (3.3)	23 (25.0)	0
便秘	22 (24.2)	0	31 (33.7)	2 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	65 (71.4)	9 (9.9)	67 (72.8)	5 (5.4)
疲労	35 (38.5)	2 (2.2)	36 (39.1)	0
代謝および栄養障害	63 (69.2)	18 (19.8)	45 (48.9)	13 (14.1)
食欲減退	28 (30.8)	3 (3.3)	21 (22.8)	1 (1.1)
神経系障害	45 (49.5)	4 (4.4)	53 (57.6)	10 (10.9)
頭痛	20 (22.0)	1 (1.1)	39 (42.4)	4 (4.3)
免疫系障害	7 (7.7)	2 (2.2)	50 (54.3)	2 (2.2)
サイトカイン放出症候群	0	0	45 (48.9)	1 (1.1)

n (%)
MedDRA/J (ver. 23.0)
データカットオフ: 2021年3月8日

■ 重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象

重篤な有害事象は、liso-cel群44例(47.8%)、SOC群44例(48.4%)に認められました。2%以上に認められた重篤な有害事象は、liso-cel群で、サイトカイン放出症候群12例(13.0%)、発熱性好中球減少症、好中球減少症各7例(7.6%)、発熱6例(6.5%)、血小板減少症4例(4.3%)、貧血、敗血症、COVID-19、末梢腫脹、頭痛、失語症、肺塞栓症各2例(2.2%)、SOC群で、発熱性好中球減少症9例(9.9%)、発熱7例(7.7%)、急性腎障害5例(5.5%)、好中球減少症4例(4.4%)、貧血、肺炎、大腸菌性敗血症、錯乱状態各2例(2.2%)でした。

投与中止に至った有害事象は、SOC群4例(4.4%)に認められ、内訳は、錯乱状態、物質誘発性精神病性障害、血小板減少症、耳鳴、急性腎障害各1例(1.1%)でした。

死亡に至った有害事象は、liso-cel群1例(1.1%)、SOC群2例(2.2%)に認められました。内訳は、liso-cel群で発育不全1例(1.1%)、SOC群で敗血症、急性呼吸窮迫症候群各1例(1.1%)でした。

主な重篤な有害事象 (いずれかの群で発現割合2%以上) (安全性解析対象集団)

	SOC群 (n=91)	liso-cel群 (n=92)
重篤な有害事象	44 (48.4)	44 (47.8)
血液およびリンパ系障害	14 (15.4)	15 (16.3)
発熱性好中球減少症	9 (9.9)	7 (7.6)
好中球減少症	4 (4.4)	7 (7.6)
血小板減少症	1 (1.1)	4 (4.3)
貧血	2 (2.2)	2 (2.2)
感染症および寄生虫症	13 (14.3)	12 (13.0)
肺炎	2 (2.2)	1 (1.1)
敗血症	1 (1.1)	2 (2.2)
COVID-19	0	2 (2.2)
大腸菌性敗血症	2 (2.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (14.3)	8 (8.7)
発熱	7 (7.7)	6 (6.5)
末梢腫脹	0	2 (2.2)
免疫系障害	2 (2.2)	12 (13.0)
サイトカイン放出症候群	0	12 (13.0)
腎および尿路障害	7 (7.7)	1 (1.1)
急性腎障害	5 (5.5)	0
神経系障害	2 (2.2)	5 (5.4)
頭痛	1 (1.1)	2 (2.2)
失語症	0	2 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.2)	3 (3.3)
肺塞栓症	0	2 (2.2)
精神障害	2 (2.2)	0
錯乱状態	2 (2.2)	0

n (%)
MedDRA/J (ver. 23.0)
データカットオフ: 2021年3月8日

死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団)

	SOC群 (n=91)	liso-cel群 (n=92)
死亡に至った有害事象	2 (2.2)	1 (1.1)
発育不全	0	1 (1.1)
敗血症	1 (1.1)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.1)	0

n (%)
MedDRA/J (ver. 23.0)
データカットオフ: 2021年3月8日

安全性 (副次評価項目)

■ 特に注目すべき有害事象：サイトカイン放出症候群

CRSの発現状況 (安全性解析対象集団)

	liso-cel群 (n=92)
全Grade	45 (48.9)
最大Grade	
Grade 1	34 (37.0)
Grade 2	10 (10.9)
Grade 3	1 (1.1)
Grade 4	0
Grade 5	0
プレランジ投与からCRSの初回発現までの期間	
中央値、日 (範囲)	(n=45) 5.0 (1-63)
初回のCRSの消失までの期間*1	
中央値、日 (範囲)	(n=45) 4.0 (1-16)

特に指定のない限り、n (%)

*1 消失日-発現日+1

CRSはLee基準⁴⁾に従いGrade分類した。

7日以内に発現消失 (発現日-消失日 \leq 7日) したCRSの事象は全て1件の事象とみなした。CRSの消失までの期間は初回のCRSの最後の事象が消失した時点までの期間と定義した。事象が消失していない患者は消失の集計から除外した。

データカットオフ：2021年3月8日

CRSの対処として用いたトシリズマブ及び副腎皮質ステロイドの使用状況 (安全性解析対象集団)

	liso-cel群 (n=92)
CRSに対する対処法	
トシリズマブのみ	9 (9.8)
副腎皮質ステロイドのみ	0
トシリズマブ及び副腎皮質ステロイドの両方	12 (13.0)
トシリズマブ及び/又は副腎皮質ステロイド	21 (22.8)
トシリズマブの投与回数*1	
中央値、回 (範囲)	(n=21) 1.0 (1-4)
1回	11 (12.0)
2回	4 (4.3)
3回	3 (3.3)
3回超	3 (3.3)
副腎皮質ステロイドの投与期間*2	
中央値、日 (範囲)	(n=12) 3.5 (1-7)

特に指定のない限り、n (%)

*1 投与回数は投薬頻度から算出した。投与回数=(頻度×投薬日数)の合計。

*2 全ての対象患者の薬剤記録について、各薬剤記録の投薬開始日から投薬終了日までの合計を投薬期間とした。データカットオフ時に継続中の薬剤については、カットオフ日、死亡日、試験終了日のいずれか早い日を基準として、終了日までの期間を算出した。

※CRSの対処として用いたトシリズマブ及び副腎皮質ステロイドの使用状況の解析は事前規定されていませんが、安全性の注意喚起のため紹介します。データカットオフ：2021年3月8日

■ 特に注目すべき有害事象：治験責任医師によって特定された神経系事象

治験責任医師によって特定された神経系事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	liso-cel群 (n=92)
全Grade	11 (12.0)
最大Grade	
Grade 1	5 (5.4)
Grade 2	2 (2.2)
Grade 3	4 (4.3)
Grade 4	0
Grade 5	0
プレランジ投与から治験責任医師によって特定された神経系事象の初回発現までの期間	
中央値、日 (範囲)	(n=11) 11.0 (7-25)
初回の治験責任医師によって特定された神経系事象の消失までの期間*1	
中央値、日 (範囲)	(n=11) 6.0 (1-30)

特に指定のない限り、n (%)

*1 7日以内に発現消失 (発現日-消失日 \leq 7日) した神経系事象は全て1件の事象とみなした。神経系事象の消失までの期間は初回の神経系事象の最後の事象が消失した時点までの期間と定義した。事象が消失していない患者は消失の集計から除外した。

データカットオフ：2021年3月8日

治験責任医師によって特定された神経系事象の対処として用いたトシリズマブ及び副腎皮質ステロイドの使用状況 (安全性解析対象集団)

	liso-cel群 (n=92)
治験責任医師によって特定された神経系事象に対する対処法	
トシリズマブのみ	1 (1.1)
副腎皮質ステロイドのみ	6 (6.5)
トシリズマブ及び副腎皮質ステロイドの両方	0
トシリズマブ及び/又は副腎皮質ステロイド	7 (7.6)
トシリズマブの投与回数*1	
中央値、回 (範囲)	(n=1) 1.0 (1-1)
1回	1 (1.1)
2回	0
3回	0
3回超	0
副腎皮質ステロイドの投与期間*2	
中央値、日 (範囲)	(n=6) 6.5 (2-16)

特に指定のない限り、n (%)

*1 投与回数は投薬頻度から算出した。投与回数=(頻度×投薬日数)の合計。

*2 全ての対象患者の薬剤記録について、各薬剤記録の投薬開始日から投薬終了日までの合計を投薬期間とした。データカットオフ時に継続中の薬剤については、カットオフ日、死亡日、試験終了日のいずれか早い日を基準として、終了日までの期間を算出した。

※治験責任医師によって特定された神経系事象の対処として用いたトシリズマブ及び副腎皮質ステロイドの使用状況の解析は事前規定されていませんが、安全性の注意喚起のため紹介します。

神経系事象に対するトシリズマブの投与は、国内未承認です。トシリズマブの投与にあたっては、適正使用ガイド及びトシリズマブの最新の添付文書等をご参照ください。

データカットオフ：2021年3月8日

安全性（副次評価項目）

■ その他の特に注目すべき有害事象

持続性血球減少症

- liso-cel群では、Day 64の来院時（ブレヤンジ投与後35日）の臨床検査値に基づく持続性のGrade 3以上の血球減少症が40例（43.5%）、Grade 3以上の好中球減少症が34例（37.0%）、Grade 3以上の血小板減少症が34例（37.0%）、Grade 3以上のヘモグロビン減少（貧血）が11例（12.0%）に認められました。

Grade 3以上の感染症

- Grade 3以上の感染症は、liso-cel群の14例（15.2%）及びSOC群の19例（20.9%）に認められました。

低γグロブリン血症

- 低γグロブリン血症は、liso-cel群の8例（8.7%）及びSOC群の2例（2.2%）に認められました。

注入に伴う反応

- 注入に伴う反応は、liso-cel群の6例（6.5%）及びSOC群の3例（3.3%）に認められました。

腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍崩壊症候群は、SOC群の2例（2.2%）に認められました。本試験において、liso-cel群では腫瘍崩壊症候群は報告されませんでした。

マクロファージ活性化症候群

- マクロファージ活性化症候群がliso-cel群の1例（1.1%）に認められました。当該患者では、Grade 2の血球貪食性リンパ組織球症がDay 42に発現しました。本事象は無処置でDay 47に回復しましたが、CRSと同時に発現し、本患者はCRSの治療を受けました。本試験において、SOC群ではマクロファージ活性化症候群は報告されませんでした。

二次発がん

- 二次発がんは2例に認められ、その内訳はSOC群の1例（カポジ肉腫）及びSOCクロスオーバー群の1例（骨髄異形成症候群）でした。骨髄異形成症候群は試験治療下で発現した有害事象でしたが、カポジ肉腫は試験治療下で発現した有害事象ではありませんでした。

自己免疫障害

- 本試験において、自己免疫障害が報告された患者はいませんでした。

データカットオフ：2021年3月8日

ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品 薬価基準収載

ブレヤンジ® 静注

Breyanzi リソカプタゲン マラルユーセル

最適使用推進ガイドライン対象品目 ®：登録商標

再使用禁止

【警告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る又は生命を脅かす可能性がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
3. 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌・禁止】

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

形状、構造、成分、分量又は本質

本品は以下の2種類のバイアルから構成される。

CD8陽性細胞バイアル

成分		含量
構成細胞	CD8陽性細胞成分	CAR発現生T細胞として 1.1×10 ⁶ 個/mL以上
	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
副成分	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液 （採血国：米国、採血方法：非献血）	1.2vol%

CD4陽性細胞バイアル

成分		含量
構成細胞	CD4陽性細胞成分	CAR発現生T細胞として 1.1×10 ⁶ 個/mL以上
	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
副成分	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液 （採血国：米国、採血方法：非献血）	1.2vol%

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ胎児血清、ウシ乳由来酵素、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

承認番号	30300FZX00002000
承認年月	2021年3月
薬価基準収載年月	2021年5月
販売開始年月	2021年5月
国際誕生年月	2021年2月
貯蔵方法	液体窒素気相下（-130℃以下）
使用期限	直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

** 効能、効果又は性能

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫
・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

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。

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

- ** 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3Bと診断された患者に投与すること。
- ** 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

用法及び用量又は使用方法

<医療機関での白血球アフエーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフエーシス
白血球アフエーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。
 2. 白血球アフエーシス産物の輸送
採取した白血球アフエーシス産物を、1～10℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。
- <医療機関での受入れ～投与>
3. 本品の受領及び保存
凍結した状態で本品を受領し、使用前まで液体窒素気相下（-130℃以下）で凍結保存する。
 4. 投与前の前処置
血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の2日前から7日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。
フルダラビンリン酸エステルとして30mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として300mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR発現生T細胞としてCD8陽性細胞（20×10⁶～50×10⁶個）及びCD4陽性細胞（20×10⁶～50×10⁶個）を、合計細胞数が体重を問わず100×10⁶個を目標（範囲：44×10⁶～100×10⁶個）に、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の細胞数の比が1（範囲：0.8～1.2）となるよう、CD8陽性細胞を静脈内投与した後にCD4陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。
また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。
・先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
・コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患
・活動性の移植片対宿主病（GVHD）

前処置

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

本品の投与

1. 本品の輸送容器と出荷証明書との患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
2. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
3. 本品の解凍時に、外箱及び全てのバイアルの患者識別情報が患者と一致して

- いるかを確認すること。また、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の2種のバイアル（最大各4本）を同時に解凍すること。
- 本品の投与約30～60分前に、infusion reactionのリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
- サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズムブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。
- 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
- 室温で完全に融解してから本品を投与すること。また、凍結保存条件下からバイアルを取り出してから2時間以内に本品の投与を完了させること。融解後の再凍結は行わないこと。
- CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の2種のバイアルは、別々に扱うこと。
- CD8陽性細胞のシリンジから調製すること。各バイアルの出荷証明書に記載されている量を確認し、各バイアル用の適切なサイズのシリンジを準備する。シリンジラベルとバイアルラベルの患者識別情報が一致しているかを確認し、それぞれのシリンジにシリンジラベルを貼付する。各バイアルの内容物を各シリンジで採取し、採取した量が出荷証明書に記載されている量と一致していることを確認すること。
- 本品への放射線照射は行わないこと。
- 本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
- 本品の投与時には、シリンジの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
- 本品は、CD8陽性細胞から投与すること。
- 本品は、約0.5mL/分の速度で静脈内投与すること。
- 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

使用上の注意

- 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）**
 - 感染症を合併している患者〔骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2)B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者〔ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
- 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の用途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。

- ** 4) サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行う等、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
- 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
- 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状等を確認し、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
- B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。また、HIV感染者においてウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス及びHIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- 本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）

- ** 9) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）

- 精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には、自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等）	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。
抗EGFRモノクローナル抗体（セツキシマブ〔遺伝子組換え〕、パニツムマブ〔遺伝子組換え〕、ネシツムマブ〔遺伝子組換え〕等）	本品投与後に抗EGFRモノクローナル抗体を投与すると、本品が除去され、本品の抗腫瘍効果が減弱するおそれがある。	本品は、生物活性を惹起しない部分型ヒト上皮増殖因子受容体（EGFR）を細胞表面上でCD19特異的CARと共発現しているため、本品投与後に抗EGFRモノクローナル抗体を投与することにより、本品が除去されるおそれがある。

** 4. 不具合・副作用

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本品が投与された89例（日本人患者5例を含む）中77例（86.5％）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（52.8％）、サイトカイン放出症候群（49.4％）、血小板減少症（40.4％）、貧血（36.0％）、発熱（18.0％）、頭痛（12.4％）、疲労（11.2％）、リンパ球減少症（10.1％）等であった。（承認時までの集計）

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本品が投与された61例中48例（78.7％）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（37.7％）、好中球減少症（31.1％）、疲労（27.9％）、貧血（16.4％）、振戦（16.4％）、白血球減少症（13.1％）、錯乱状態（13.1％）、血小板減少症（11.5％）、リンパ球減少症（11.5％）等であった。（承認時までの集計）

2つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴がある再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験において、本品が投与された269例中201例（74.7％）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（42.0％）、疲労（17.8％）、好中球減少症（16.4％）、貧血（13.8％）、頭痛（13.4％）、血小板減少症（11.5％）、錯乱状態（11.5％）、振戦（11.2％）、低血圧（10.4％）等であった。（承認時までの集計）

再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、2つ以上の化学療法歴がある患者で本品が投与された46例（日本人患者10例を含む）中42例（91.3％）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症（52.2％）、サイトカイン放出症候群（41.3％）、貧血（39.1％）、血小板減少症（39.1％）、発熱（39.1％）、白血球減少症（23.9％）、錯乱状態（15.2％）、疲労（13.0％）、発熱性好中球減少症（13.0％）等であった。また、一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者で本品が投与された27例（日本人2例を含む）中24例（88.9％）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（56.6％）、サイトカイン放出症候群（48.1％）、発熱（29.6％）、血小板減少症（25.9％）、貧血（18.5％）、白血球減少症（14.8％）等であった。（承認時までの集計）

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、上記の臨床試験を併合した結果に基づき記載した。

** 1) 重大な副作用

- サイトカイン放出症候群**（43.1％）：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、血球貪食性リンパ組織球症（0.8％）が報告されている。
- 神経系事象**（35.2％）：錯乱状態（10.0％）、脳症（4.5％）、失語症（6.7％）、振戦（10.2％）、譫妄（1.6％）、浮動性めまい（7.1％）、頭痛（10.4％）、痙攣発作（0.6％）等の神経系事象があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。
- 感染症**（6.7％）：細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、発熱性好中球減少症（5.1％）があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査（脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等）を行うこと。
- 血球減少**（37.2％）：本品投与後28日までに回復しない重度の血小板減少（29.7％）、好中球減少（22.6％）、貧血（7.3％）等があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（5）**低γグロブリン血症**（6.9％）：低γグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

（6）**Infusion reaction**（0.8％）：ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（7）**腫瘍崩壊症候群**（0.2％）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うこと。

** 2) その他の副作用

	10％以上	1～10％	1％未満
血液及びリンパ球障害		白血球減少、リンパ球減少、低フィブリノゲン血症	凝血異常
代謝及び栄養障害		食欲減退、脱水、低リン酸血症、低ナトリウム血症	
精神障害		激越、精神状態変化、失見当識	不眠症、不安
神経系障害		傾眠、嗜眠、運動失調、構語障害、記憶障害、認知障害、意識レベルの低下、健忘、注意力障害	味覚異常、小脳症候群、顔面麻痺、脳浮腫、末梢性ニューロパチー、脳血管発作
心臓障害		洞性頻脈、頻脈、動悸	心筋症、不整脈
血管障害		低血圧、起立性低血圧	高血圧、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、低酸素症	
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、胃腸出血
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋力低下、関節痛	背部痛、運動機能障害
腎及び尿路障害			腎機能障害、尿失禁
その他	疲労、発熱	悪寒、無力症、発疹、疼痛、体重減少	歩行障害、浮腫、視覚障害

●その他の詳細につきましては、製品電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。

***2022年12月改訂（第5版）

＊2022年7月改訂

5. 高齢者への適用

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
- 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響 血清学的検査への影響

本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターにはHIV-1の遺伝子配列（RNA）が一部含まれるため、HIV核酸増幅検査（NAT）で偽陽性になるおそれがある。

8. その他の注意

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

承認条件及び期限

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。

- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

＊製造販売元（輸入）

Bristol-Myers Squibb 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1
文献請求先及び問い合わせ先
メディカル情報グループ
TEL:0120-093-507
販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口
TEL:0120-487-200

製造販売元(輸入)



プリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口 TEL:0120-487-200