

海外第Ⅱ相試験（017006試験/ TRANSCEND-PILOT-017006試験）



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。

【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。

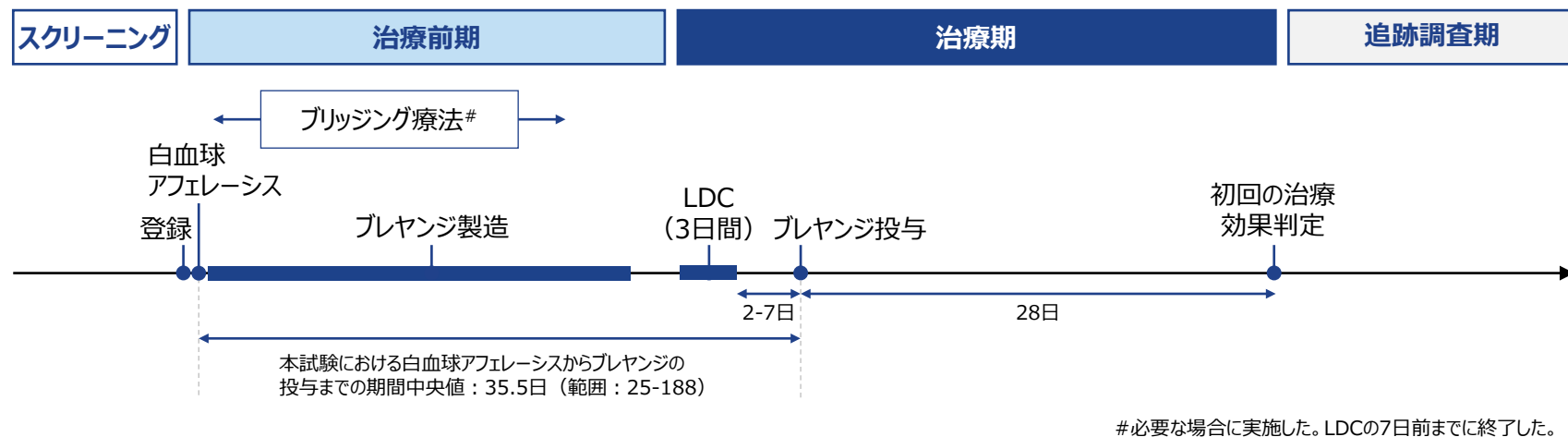
海外第Ⅱ相試験

(017006試験/TRANSCEND-PILOT-017006試験)

海外データ

海外第Ⅱ相試験（017006試験/TRANSCEND-PILOT-017006試験） 試験概要（1）^{1,2)}

海外データ



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非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、プレランジの有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン： 第Ⅱ相、オープンラベル、単群、多施設共同試験

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非適応*のアグレッシブB細胞NHL患者（18歳以上）61例

- ・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）非特定制（NOS）（*de novo*又は濾胞性リンパ腫からの形質転換 [tFL]）、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]）、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再発した自家造血幹細胞移植非適応患者

* 以下の移植非適応基準のいずれかに1つ以上合致する患者

- ① 70歳以上
- ② 米国東海岸がん臨床試験グループ全身状態スコア（ECOG PS）が2
- ③ 肺機能障害：性別特異的ヘモグロビン濃度で調整した一酸化炭素拡散能（DLCO）が60%以下
- ④ 心機能障害：左室駆出率（LVEF）が50%未満（適格性判定後4週間以内に実施した心エコー又はマルチゲート収集法スキャンにより評価）
- ⑤ 腎機能障害：クレアチニンクリアランス（CrCl）が60mL/min未満（Cockcroft-Gault式による推算糸球体ろ過量）
- ⑥ 肝機能障害：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）/アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の2倍超

1) 社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の海外第Ⅱ相試験（017006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) Sehgal A et al.: Lancet Oncol 2022; 23 (8) : 1066-1077
〔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。

試験概要 (2) 1,2)

海外データ

投 与 方 法 : 本試験は治療前期、治療期、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患者は治療前期に移行し、白血球アフェレーシスを実施した。プレランジの製造中は、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（1サイクルの低用量の化学療法又は非治癒的標準化学療法）を実施してよいこととした（リンパ球除去化学療法 [LDC] の7日前までに終了）。プレランジの製造が成功した場合には治療期に移行し、前治療としてLDC（フルダラビン [30mg/m²/日]）及びシクロホスファミド [300mg/m²/日] を3日間静脈内投与）実施後、終了2-7日後にプレランジのCAR発現生T細胞として100×10⁶個（CD8陽性細胞：50×10⁶個、CD4陽性細胞：50×10⁶個）を単回静脈内投与した。プレランジの投与後、最初の治療効果判定を投与28日後に実施し、その後は追跡調査期に移行し、最終投与後2年間、安全性、疾患状態及び生存状況を追跡調査した。

主要評価項目 : 全奏効割合（ORR）

副次評価項目 : 完全奏効割合（CRR）、奏効持続期間（DOR）、CRが認められた患者におけるDOR、無イベント生存期間（EFS）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、安全性、健康関連QOLの変化、細胞動態など

効果判定基準 : ORR、CRR、DOR、CRが認められた患者におけるDOR、EFS、PFSはLugano効果判定基準（2014）³⁾ に基づき独立審査委員会（IRC）が判定した。

解 析 計 画 : 有効性の解析は、ポジトロンコンピュータ断層撮影法（PET）陽性疾患を有しており（プレランジ投与前のIRC評価による）、かつプレランジの投与を受けた全ての患者が含まれるプレランジ投与有効性解析対象集団に基づき実施した。ブリッジング療法終了後及びプレランジ投与前のPET/コンピュータ断層撮影法（CT）検査を実施していない患者は、本解析対象集団から除外した。主要評価項目であるORRの帰無仮説を「ORRが50.2%以下」とし、片側有意水準0.025の正確二項検定を用いて解析した。閾値である50.2%は、リアルワールドデータに基づき設定した。約62例の患者がプレランジによる治療を受け、最初の奏効（CR又はPR）から少なくとも6か月間、あるいは死亡、PD又は試験中止まで追跡調査した後に実施することとした。DOR、CRが認められた患者におけるDOR、EFS、PFS及びOSはKaplan-Meier法を用いて中央値及び95%CIを算出した。また、6、12、18及び24か月時点の奏効持続割合、CRが認められた患者における奏効持続割合、無イベント生存割合、無増悪生存割合及び全生存割合を、95%CIとともに算出した。また、最良治療効果がPRであった患者のDORと最良治療効果がCRであった患者のDORを示した。PFS及びOSに対し、CR、PR、非奏効群（SD、PD、NE）別の解析を実施した。安全性の解析は、出荷規格に適合したプレランジが投与された全ての患者集団であるプレランジ投与解析対象集団に基づき実施した。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。

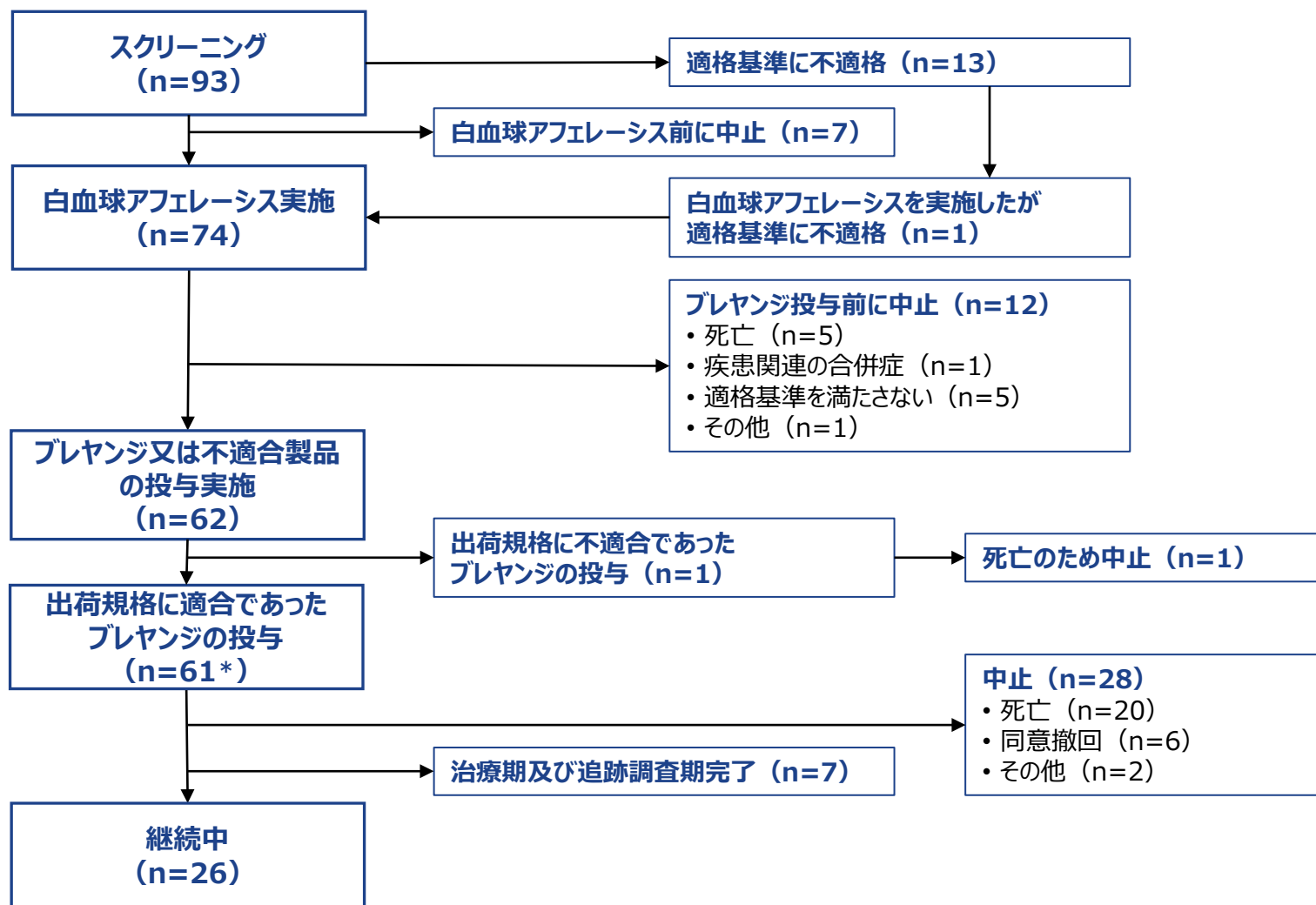
（サブグループ解析） 有効性評価項目に対して、患者の背景因子及び疾患特性因子（年齢、性別、民族、人種、前治療への反応性、直近の化学療法への反応性、中枢神経系 [CNS] 病変の有無、LDC前のIRC判定による病変の二方向積和 [SPD]、LDC前の乳酸脱水素酵素 [LDH]、スクリーニング時の造血細胞移植併存疾患指数 [HCT-CI]、スクリーニング時の年齢調整国際予後指標 [AAIPI]、スクリーニング時のECOG PS、ブリッジング療法、NHLの種類、年齢／臓器機能及び疾患状態によって定義されるサブグループ）に基づくサブグループ解析を実施した。

データカットオフ : 2021年9月24日

- 社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の海外第Ⅱ相試験（017006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）
- Sehgal A et al.: Lancet Oncol 2022; 23 (8) : 1066-1077
〔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。
- Cheson BD et al.: J Clin Oncol 2014; 32 (27) : 3059-3068 4) Lee DW et al.: Blood 2014; 124 (2) : 188-195

患者フロー

海外データ



* liso-celの投与を受けた61例のうち、2例はPDになった後にliso-celの再投与を受けた。

本スライドデッキにおける再投与を受けた症例については、再投与前までの情報のみを含めており、再投与以降の情報は含みません。

ブレヤンジの電子添文では再投与しないことが規定されています。ブレヤンジの投与においては電子添文をご参照ください。

データカットオフ：2021年9月24日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の海外第Ⅱ相試験（017006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）

患者背景及び疾患特性（ブレインジ投与集団）

海外データ

		全体 (n=61)
年齢	中央値、歳（範囲）	74.0 (53-84)
年齢の分布	65歳未満	6 (9.8)
	65歳以上70歳未満	7 (11.5)
	70歳以上75歳未満	20 (32.8)
	75歳以上	28 (45.9)
性別	女性	24 (39.3)
	男性	37 (60.7)
人種	アジア人	2 (3.3)
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	1 (1.6)
	白人	54 (88.5)
	不明	4 (6.6)
スクリーニング時の ECOG PS	0	19 (31.1)
	1	26 (42.6)
	2	16 (26.2)
NHLの種類	DLBCL NOS	33 (54.1)
	tFL	9 (14.8)
	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	18 (29.5)
	FL Grade 3B	1 (1.6)
スクリーニング時の AAIPI	0	10 (16.4)
	1	24 (39.3)
	2	16 (26.2)
	3	10 (16.4)
	欠測	1 (1.6)

		全体 (n=61)
LDC前のIRC判定に よるSPD	50cm ² 未満	51 (83.6)
	50cm ² 以上	10 (16.4)
LDC前のLDH	500U/L未満	50 (82.0)
	500U/L以上	11 (18.0)
直近の化学療法への 反応性*1	化学療法に抵抗性	18 (29.5)
	化学療法に感受性あり	43 (70.5)
難治性又は再発*2	難治性	33 (54.1)
	再発	28 (45.9)
	12ヵ月以内に再発	13 (21.3)
	12ヵ月を超えて再発	15 (24.6)
過去の治療歴での 最良治療効果	完全奏効（CR）	28 (45.9)
	部分奏効（PR）	15 (24.6)
	病勢安定（SD）	5 (8.2)
	病勢進行（PD）	13 (21.3)
診断からブレインジ 初回投与までの期間	n	61
	中央値、月（範囲）	13.60 (2.3-183.4)

特に指定のない限り、n（％）

*1 一次治療でSD又はPDを示した患者を化学療法に抵抗性、CR又はPRを示した患者を化学療法に感受性ありとした。

*2 一次治療でCRに至らなかった患者を難治性とし、それ以外の患者を再発とした（CR達成後の期間は問わない）。

ブリッジング療法の内訳

海外データ

海外第Ⅱ相試験（017006試験/TRANSCEND-PILOT-017006試験）における
ブリッジング療法の内訳

		全体 (n=61)
ブリッジング療法、n（%）	あり	32（52.5）
	なし	29（47.5）
治療の種類、n（%）	全身療法のみ	30（49.2）
	放射線療法のみ	1（1.6）
	全身療法及び放射線療法	1（1.6）
全身療法の種類、n（%）	プラチナ製剤* 1	21（34.4）
	非プラチナ製剤* 2	10（16.4）

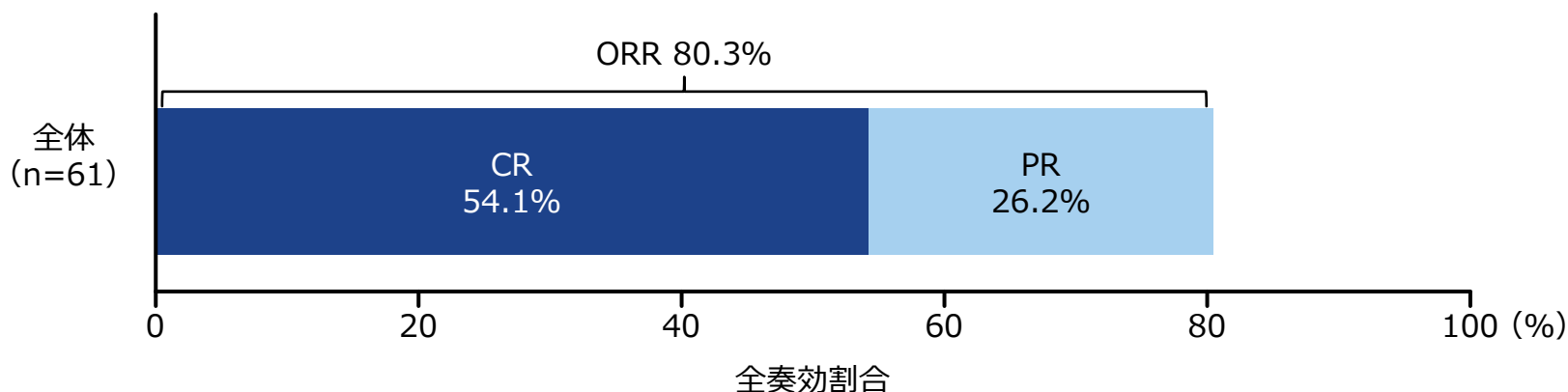
* 1：R-ICE、R-DHAP、R-GDP等。プラチナ製剤に基づくレジメン及び非プラチナ製剤に基づくレジメンの両方の治療を受けた患者は、プラチナ製剤に含めた。

* 2：ステロイドのみ又はその他の治療。

主要評価項目：全奏効割合（ORR）、副次評価項目：完全奏効割合（CRR） （ブレヤンジ投与有効性解析対象集団）

海外データ

ORRは80.3%（95%CI：68.2-89.4）であり、閾値を50.2%とした帰無仮説を棄却しました（ $p < 0.0001$ 、片側正確二項検定）。CRRは54.1%（95%CI：40.8-66.9）でした。



		全体 (n=61)
ORR*1	CR+PR	49 (80.3)
	95%CI*2	68.2-89.4
	p値*3	<0.0001
CRR*4	CR	33 (54.1)
	95%CI*2	40.8-66.9
最良治療効果*5	CR	33 (54.1)
	PR	16 (26.2)
	SD	3 (4.9)
	PD	8 (13.1)
	評価不能 (NE)	1 (1.6)

特に指定のない限り、n (%)

*1 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

*2 Clopper-Pearson法による両側95%正確CI

*3 帰無仮説を「ORRが50.2%以下」とし、片側有意水準0.025の正確二項検定を用いて解析した。

*4 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

*5 ブレヤンジ投与から病勢進行、試験終了、他の抗がん治療までの間の最良治療効果

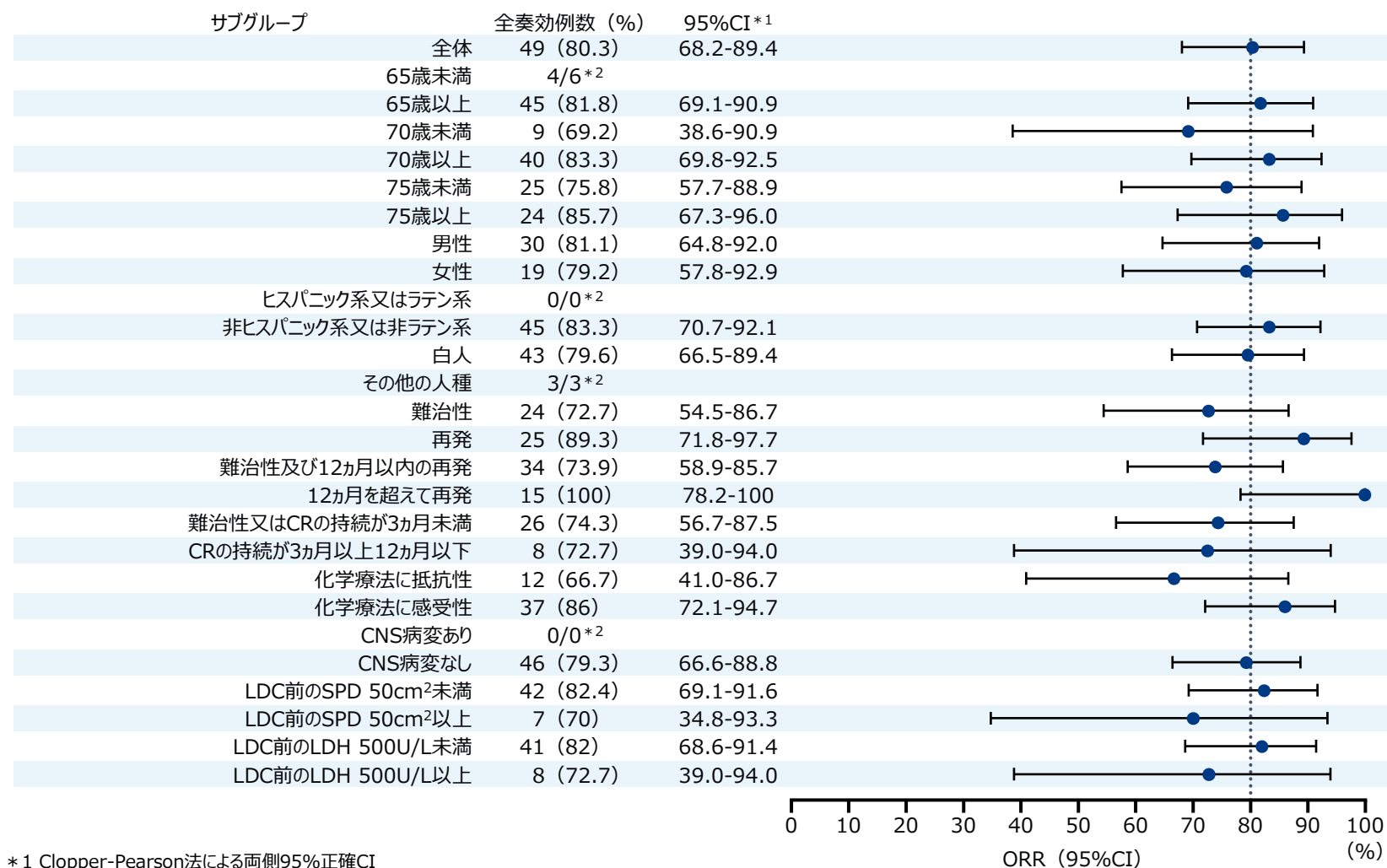
データカットオフ：2021年9月24日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の海外第Ⅱ相試験（017006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）

主要評価項目のサブグループ解析：サブグループ別の全奏効割合（ORR） （ブレヤンジ投与有効性解析対象集団）（1）

海外データ

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



* 1 Clopper-Pearson法による両側95%正確CI

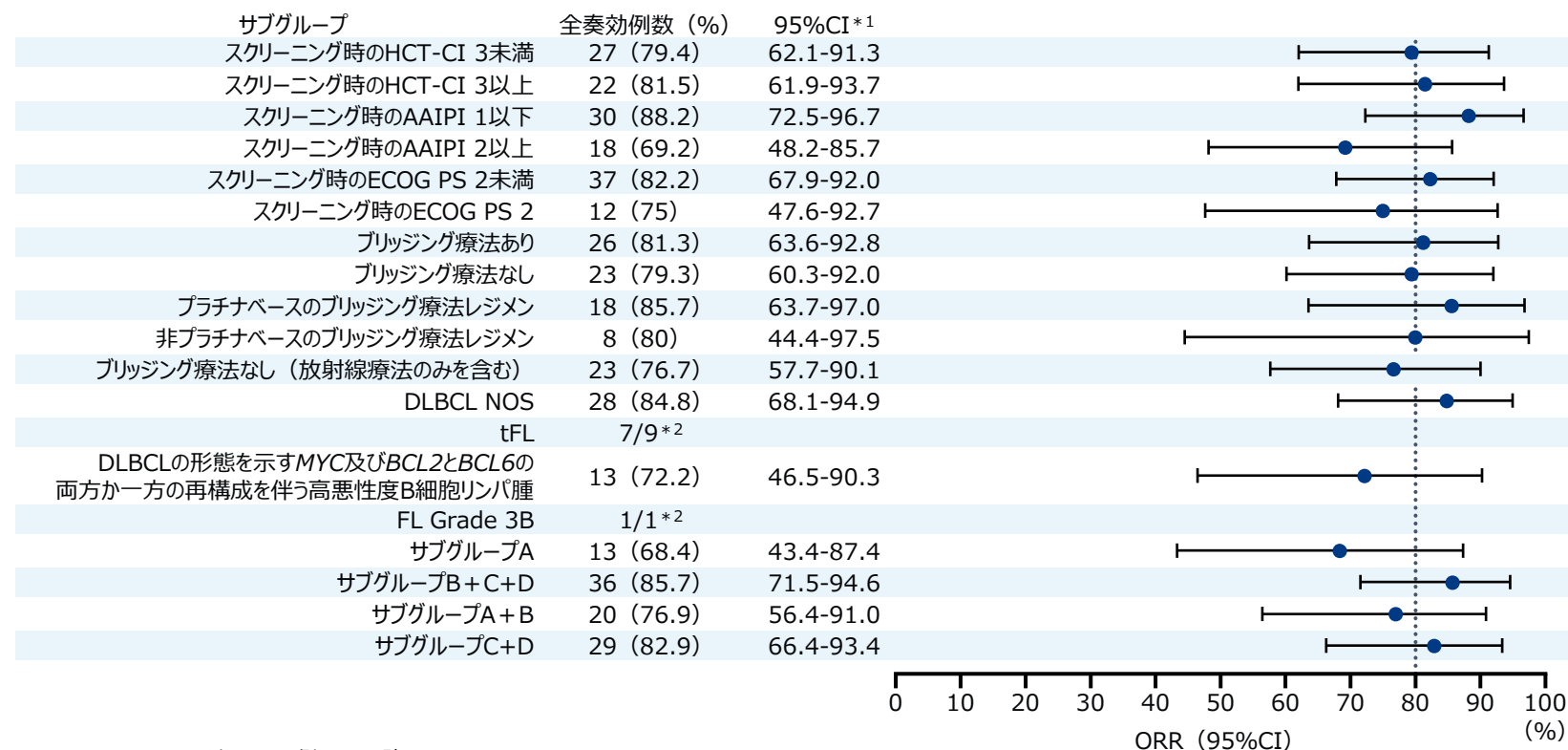
* 2 全奏効例数/評価例数

データカットオフ：2021年9月24日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の海外第Ⅱ相試験（017006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）

主要評価項目のサブグループ解析：サブグループ別の全奏効割合（ORR） （ブレヤンジ投与有効性解析対象集団）（2）

海外データ



*1 Clopper-Pearson法による両側95%正確CI

*2 全奏効例数/評価例数

サブグループA～Dは以下の表のとおり定義した。

一次治療に対してPD/SD/PR又はCRの持続が12ヵ月以下

スクリーニング時、以下の基準を全て満たす

- ・ 75歳以下
- ・ ECOG PS 0-1
- ・ 絶対好中球数1,000/ul以上かつ血小板数50,000/ul以上
- ・ ALTが正常値上限の5倍以下かつ総ビリルビンが2.0mg/dL未満
（又はシルベール症候群若しくはリンパ腫肝浸潤がある患者では3.0mg/dL未満）
- ・ 酸素飽和度が92%以上かつ呼吸困難のGradeが1以下
- ・ LVEFが40%以上
- ・ CrCLが45mL/min超（又はクレアチニンが正常値上限の1.5倍未満）

	はい	いいえ
はい	A	B
いいえ	C	D

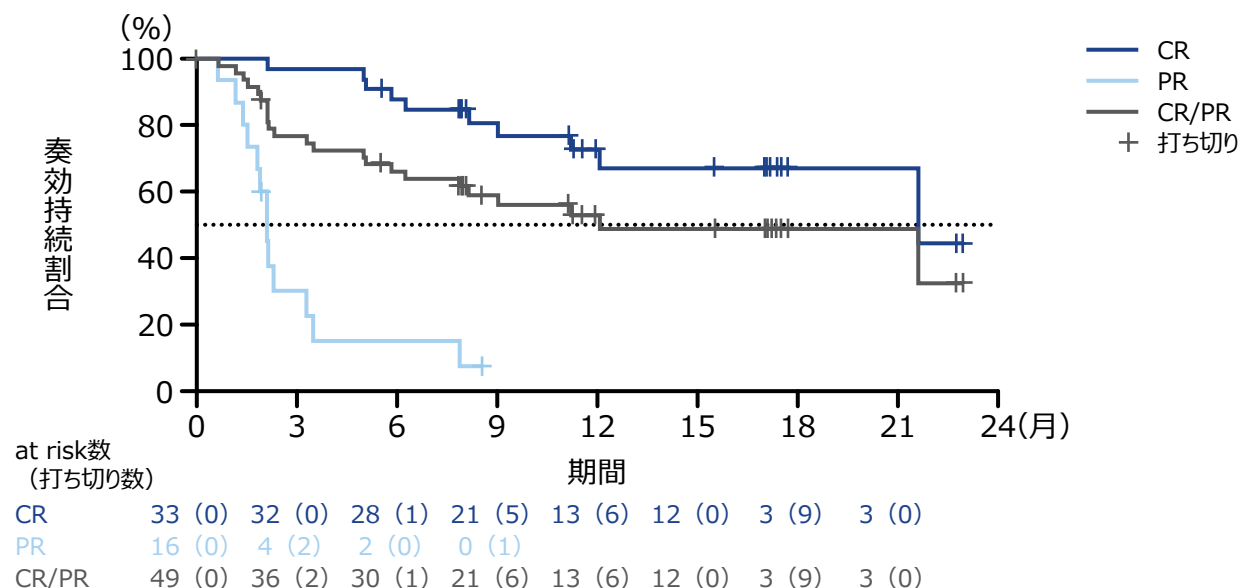
データカットオフ：2021年9月24日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の海外第Ⅱ相試験（017006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）

副次評価項目：奏効持続期間（DOR）及びCRが認められた患者におけるDOR（ブレヤンジ投与有効性解析対象集団）

海外データ

奏効が認められた患者（49例）におけるDOR中央値は12.09ヵ月（95%CI：6.24-NR）でした。
CRが認められた患者（33例）におけるDOR中央値は21.65ヵ月（95%CI：12.09-NR）でした。



	奏効患者 (n=49)	CRの患者 (n=33)	PRの患者 (n=16)
DOR*¹中央値、月 (95%CI) *²	12.09 (6.24-NR)	21.65 (12.09-NR)	2.10 (1.38-3.29)
奏効持続割合、%			
6ヵ月以上	66.1	87.8	15.0
95%CI* ²	50.7-77.7	70.6-95.2	2.5-37.8
12ヵ月以上	53.1	72.7	—
95%CI* ²	37.1-66.7	52.2-85.5	—
18ヵ月以上	49.0	67.1	—
95%CI* ²	32.5-63.6	45.1-81.9	—

* 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又は死因を問わない死亡までの期間

* 2 Kaplan-Meier法による両側95%CI

NR：到達せず

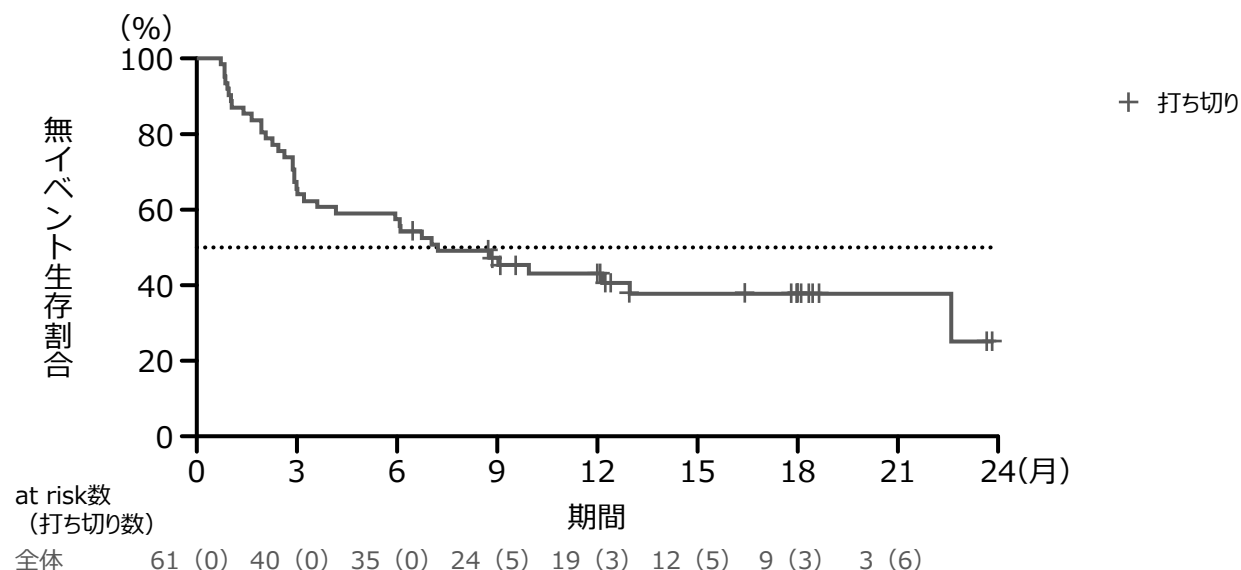
データカットオフ：2021年9月24日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の海外第Ⅱ相試験（017006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）

副次評価項目：無イベント生存期間（EFS） （ブレヤンジ投与有効性解析対象集団）

海外データ

EFS中央値は7.23ヵ月（95%CI：3.22-22.60）でした。



	全体 (n=61)
EFS*1中央値、月 (95%CI) *2	7.23 (3.22-22.60)
無イベント生存割合、%	
6ヵ月以上	57.4
95%CI*2	44.0-68.6
12ヵ月以上	43.1
95%CI*2	30.2-55.3
18ヵ月以上	37.7
95%CI*2	24.7-50.5

*1 ブレヤンジの投与日から死因を問わない死亡、Lugano効果判定基準（2014）に基づくIRCの判定によるPD又は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

*2 Kaplan-Meier法による両側95%CI

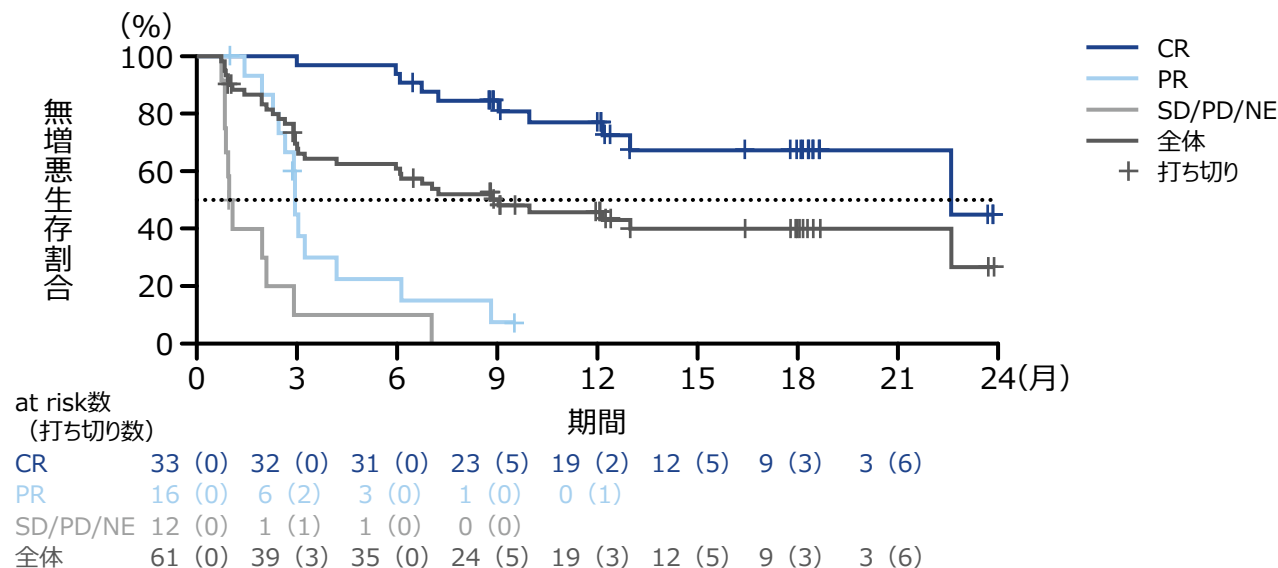
データカットオフ：2021年9月24日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の海外第Ⅱ相試験（017006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）

副次評価項目：無増悪生存期間（PFS） （ブレヤンジ投与有効性解析対象集団）

海外データ

PFS中央値は9.03ヵ月（95%CI：4.17-NR）でした。



全体 (n=61)	
PFS*1中央値、月 (95%CI) *2	9.03 (4.17-NR)
無増悪生存割合、%	
6ヵ月以上	61.0
95%CI*2	47.3-72.1
12ヵ月以上	45.8
95%CI*2	32.3-58.2
18ヵ月以上	40.0
95%CI*2	26.4-53.3

*1 ブレヤンジの投与日から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法による両側95%CI

NR：到達せず

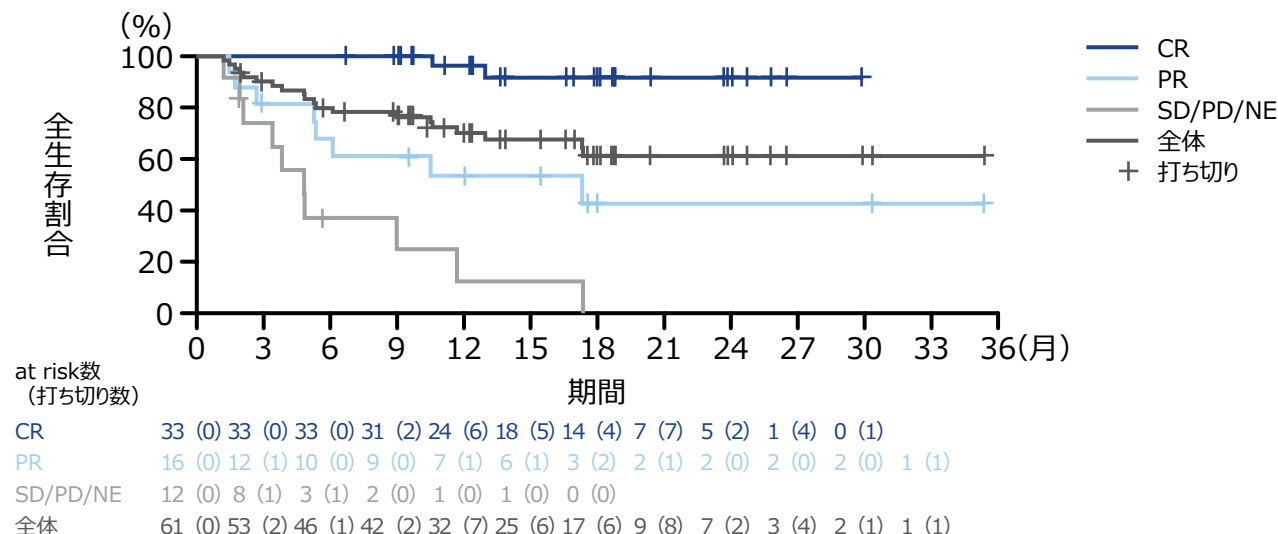
データカットオフ：2021年9月24日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の海外第Ⅱ相試験（017006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）

副次評価項目：全生存期間（OS） （ブレヤンジ投与有効性解析対象集団）

海外データ

OS中央値はNR（95%CI：17.28-NR）でした。



全体 (n=61)	
OS*1中央値、月 (95%CI) *2	NR (17.28-NR)
全生存割合、%	
6ヵ月以上	79.9
95%CI*2	67.3-88.1
12ヵ月以上	70.0
95%CI*2	56.1-80.3
18ヵ月以上	61.1
95%CI*2	45.4-73.5
24ヵ月以上	61.1
95%CI*2	45.4-73.5

*1 ブレヤンジの投与日から死因を問わない死亡までの期間

*2 Kaplan-Meier法による両側95%CI

NR：到達せず

データカットオフ：2021年9月24日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の海外第Ⅱ相試験（017006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）

安全性（1）

海外データ

有害事象はブレインジ投与解析対象集団61例中59例（96.7%）に認められました。主な有害事象（発現割合30%以上）は、好中球減少症31例（50.8%）、疲労24例（39.3%）、サイトカイン放出症候群23例（37.7%）、貧血19例（31.1%）でした。

主な有害事象（発現割合30%以上）（ブレインジ投与解析対象集団）

	全体 (n = 61)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	59 (96.7)	48 (78.7)
血液およびリンパ系障害	44 (72.1)	37 (60.7)
好中球減少症	31 (50.8)	29 (47.5)
貧血	19 (31.1)	7 (11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (55.7)	1 (1.6)
疲労	24 (39.3)	0
免疫系障害	27 (44.3)	1 (1.6)
サイトカイン放出症候群	23 (37.7)	1 (1.6)

n (%)
MedDRA/J (ver. 23.0)

安全性（2）

海外データ

重篤な有害事象は20例（32.8％）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、サイトカイン放出症候群8例（13.1％）、錯乱状態3例（4.9％）、上部消化管出血、筋力低下、肺塞栓症各2例（3.3％）でした。

死亡に至った有害事象は2例（3.3％）に認められ、内訳は、COVID-19肺炎、COVID-19各1例（1.6％）でした。

主な重篤な有害事象（発現割合2％以上） （ブレインジ投与解析対象集団）

	全体 (n=61)
重篤な有害事象	20 (32.8)
免疫系障害	8 (13.1)
サイトカイン放出症候群	8 (13.1)
胃腸障害	3 (4.9)
上部消化管出血	2 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.9)
筋力低下	2 (3.3)
精神障害	3 (4.9)
錯乱状態	3 (4.9)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	2 (3.3)
肺塞栓症	2 (3.3)

n (%)
MedDRA/J (ver. 23.0)

死亡に至った有害事象（ブレインジ投与解析対象集団）

	全体 (n=61)
死亡に至った有害事象	2 (3.3)
COVID-19肺炎	1 (1.6)
COVID-19	1 (1.6)

n (%)
MedDRA/J (ver. 23.0)

安全性（3）

海外データ

サイトカイン放出症候群（CRS）

CRSは61例中23例（37.7%）に認められました。

CRSの発現状況（ブレヤンジ投与解析対象集団）¹⁾

	全体 (n=61)
全Grade	23 (37.7)
最大Grade	
Grade 1-2	22 (36.1)
Grade 3-4	1 (1.6)
Grade 5	0
ブレヤンジ投与からCRSの初回発現までの期間*1	
中央値、日（範囲）	(n=23) 4.0 (1-12)
初回のCRSの消失までの期間*2	
中央値、日（範囲）	(n=23) 4.0 (1-12)

特に指定のない限り、n（%）

*1 発現までの期間は、ブレヤンジ投与からCRSの初回発現までの期間とした。

*2 7日以内に発現消失（発現日-消失日≤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。CRSはLee基準²⁾に従いGrade分類した。

※ 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すが、安全性の注意喚起のため紹介します。

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（ブレヤンジ投与解析対象集団）¹⁾

	全体 (n=61)
CRSに対する対処法	
トシリズマブのみ	6 (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	10 (16.4)
トシリズマブ及び／又は副腎皮質ステロイド	16 (26.2)
トシリズマブの投与回数*1	
中央値、回（範囲）	(n=16) 1.0 (1-2)
1回	15 (24.6)
2回	1 (1.6)
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=10) 3.0 (1-9)

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 初めて薬剤を使用した開始日から、最後に薬剤を使用した終了日まで、薬剤の使用がない日を除いてカウントした、薬剤の使用期間の合計。

1) 社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の海外第Ⅱ相試験（017006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) Lee DW et al.: Blood 2014; 124 (2) : 188-195

安全性（4）

海外データ

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は61例中19例（31.1%）に認められました。

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 （ブレヤンジ投与解析対象集団）

	全体 (n=61)
全Grade	19 (31.1)
最大Grade	
Grade 1-2	16 (26.2)
Grade 3-4	3 (4.9)
Grade 5	0

ブレヤンジ投与から初回の治験責任医師によって特定された 神経系事象発現までの期間*1

中央値、日（範囲）	(n=19) 7.0 (1-63)
-----------	----------------------

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*2

中央値、日（範囲）	(n=19) 6.0 (1-89)
-----------	----------------------

特に指定のない限り、n（%）

- *1 発現までの期間は、ブレヤ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とした。
- *2 7日以内に発現消失（発現日-消失日≤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。

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 （ブレヤンジ投与解析対象集団）

	全体 (n=61)
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	0
副腎皮質ステロイドのみ	8 (13.1)
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	8 (13.1)

副腎皮質ステロイドの投与期間*1

中央値、日（範囲）	(n=8) 5.0 (2-28)
-----------	---------------------

特に指定のない限り、n（%）

*1 初めて薬剤を使用した開始日から、最後に薬剤を使用した終了日まで、薬剤の使用がない日を除いてカウントした、薬剤の使用期間の合計。

※ 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。

安全性（5）

海外データ

持続性血球減少症

- Day 29の来院時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18例（29.5%）に認められ、4例（6.6%）にGrade 3以上のヘモグロビン減少が、15例（24.6%）にGrade 3以上の好中球絶対数減少が、14例（23.0%）にGrade 3以上の血小板数減少が認められました。

Grade 3以上の感染症

- Grade 3以上の感染症は、4例（6.6%）に発現しました。2例（3.3%）に細菌性感染症が報告され、その内訳は、1例はアシネトバクター感染で、残りの1例はステノトロフォモナス性敗血症でした。2例（3.3%）にウイルス性感染症が認められ、その内訳は、1例はCOVID-19で、残りの1例はCOVID-19肺炎でした。この2例のウイルス性感染症の重症度はGrade 5でした。

低γグロブリン血症

- 低γグロブリン血症は、試験治療下で発現した有害事象の収集期間中に4例（6.6%）、試験治療下で発現した有害事象の収集期間後に1例（1.8%）に報告されました。これらの低γグロブリン血症の重症度は、いずれもGrade 3以上ではありませんでした。

二次発がん

- 二次発がんは、試験治療下で発現した有害事象の収集期間中に発現しませんでした。試験治療下で発現した有害事象の収集期間後に計2例で認められました（Grade 4の骨髄異形成症候群、Grade 2の皮膚有棘細胞癌、各1例）。

注入に伴う反応

- 本試験において、注入に伴う反応が報告された患者はいませんでした。

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。

腫瘍崩壊症候群

- 本試験において、腫瘍崩壊症候群が報告された患者はいませんでした。

マクロファージ活性化症候群

- 本試験において、マクロファージ活性化症候群が報告された患者はいませんでした。

まとめ

海外データ

- 本試験では、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NHL患者を対象に、ブレヤンジの有効性及び安全性を検討しました。
- 主要評価項目であるORRは80.3%（95%CI*¹：68.2-89.4）であり、閾値を50.2%とした帰無仮説を棄却しました（ $p < 0.0001$ 、片側正確二項検定）。
- 副次評価項目の有効性は以下のとおりでした。
 - CRR：54.1%（95%CI*¹：40.8-66.9）
 - DOR中央値：12.09ヵ月（95%CI*²：6.24-NR）
 - CRが認められた患者におけるDOR中央値：21.65ヵ月（95%CI*²：12.09-NR）
 - EFS中央値：7.23ヵ月（95%CI*²：3.22-22.60）
 - PFS中央値：9.03ヵ月（95%CI*²：4.17-NR）
 - OS中央値：NR（95%CI*²：17.28-NR）
- 安全性の結果は以下のとおりでした。
 - 有害事象は61例中59例（96.7%）に認められました。
 - 重篤な有害事象は20例（32.8%）に認められました。
 - 死亡に至った有害事象は2例（3.3%）に認められました。

* 1 Clopper-Pearson法による両側95%正確CI

* 2 Kaplan-Meier法による両側95%CI

NR：到達せず

ブレヤンジ製品情報

【警告】、【禁忌・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】

【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。

【効能、効果又は性能】、 《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

* * 【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】

【用法及び用量又は使用方法】

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、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、使用直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。
フルダリ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（ $20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$ 個）及びCD4陽性細胞（ $20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$ 個）を、合計細胞数が体重を問わず 100×10^6 個を目標（範囲： $44 \times 10^6 \sim 100 \times 10^6$ 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》（1）

《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。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》(2)

本品の投与

1. 本品の輸送容器と出荷証明書の患者識別情報が患者と一致していることを確認すること。
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ことを確認すること。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。
4. 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。
5. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。
6. 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。
7. 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。
8. 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。
9. 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ことを確認し、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。
10. 本品への放射線照射は行わないこと。
11. 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。
12. 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ことを確認すること。
13. 本品は、CD8陽性細胞から投与すること。
14. 本品は、約0.5mL/分の速度で静脈内投与すること。
15. 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】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- 1) 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）

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

2. 重要な基本的注意

- 1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
- 2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上的必要性を十分に検討すること。
- 3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使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）
- 5) 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、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）
- 6) 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、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）
- 7) 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。
- 8) 本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髓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）
- 10) 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。

【使用上の注意】

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）

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）

併用注意（併用に注意すること）

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、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（EGFRt）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。

【使用上の注意】

4. 不具合・副作用

* * 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（55.6%）、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。

【使用上の注意】

4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用

* * 1) 重大な副作用

- (1) **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。
- (2) **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。
- (3) **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。
- (4) **血球減少** (37.2%) : 本品投与後28日目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。

【使用上の注意】

4. 不具合・副作用 2) その他の副作用

* * 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

【使用上の注意】

5. 高齢者への適用、6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用、
7. 臨床検査結果に及ぼす影響、8. その他の注意

5. 高齢者への適用

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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。
- 2) 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7. 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

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

【貯蔵方法及び有効期間等】

【貯蔵方法及び有効期間等】

<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。

【承認条件及び期限】

【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。

- 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、電子添文の改訂に十分ご留意ください。

＜文献請求先及び問い合わせ先＞

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1
TEL : 0120-093-507
受付時間 9 : 00～17 : 30（土日・祝日・会社休日を除く）

販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口

TEL : 0120-487-200
受付時間 9 : 00～17 : 30（土日・祝日・会社休日を除く）

医療関係者向けホームページ URL <https://www.bmshealthcare.jp>