

国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-BCM-001試験/ TRANSCEND WORLD試験) (コホート2)



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。

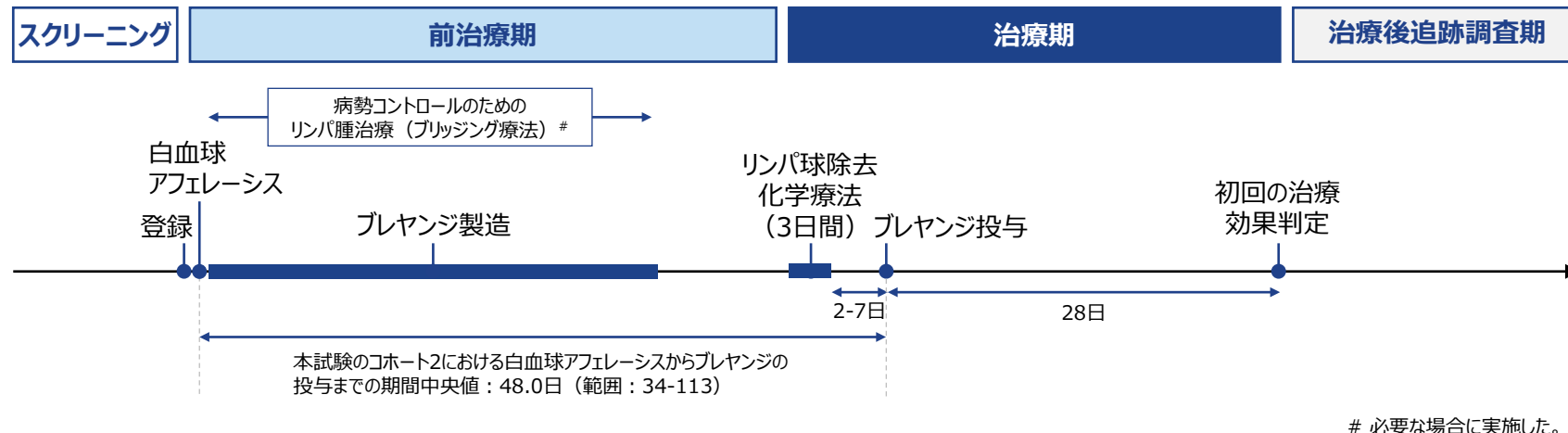
国際共同第Ⅱ相試験

(JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)
(コホート2)

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験）（コホート2）

試験概要（1）

※本試験は、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組み入れた6つのコホートで構成されています。ここでは、製造販売承認事項一部変更承認時評価資料として評価されたコホート2（1つの化学療法歴がある自家造血幹細胞移植非適応患者集団）について紹介します。



目的： 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（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、多施設共同、オープンラベル試験

対象： 以下に該当する再発又は難治性のアグレッシブB細胞NHL患者35例（スクリーニング時）のうちのプレランジ投与例27例（日本人集団：2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の両方が一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、FL Grade 3Bのいずれかと診断され、以下に該当する患者
 - －コホート2（欧州及び日本を対象）：アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他のCD20標的薬）を含む1つの化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した自家造血幹細胞移植非適応患者

* tFLでは、形質転換前の化学療法歴にアントラサイクリン系薬剤を含む場合、形質転換後にアントラサイクリン系薬剤の治療歴がない患者も試験に登録可能とした。

試験概要（2）¹⁾

投 与 方 法： 本試験は前治療期、治療期、治療後追跡調査期の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前治療期に移行し、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リンパ腫治療（ブリッジング療法）を実施してよいこととした。プレランジの製造が成功した場合には治療期に移行し、リンパ球除去化学療法（LDC）としてフルダラビン（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、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日後に行い、その後は治療後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： 安全性、完全奏効割合（CRR）、無イベント生存期間（EFS）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、奏効持続期間（DOR）、健康関連QOL（HRQoL）の変化など

判 定 基 準： 奏効性はLugano効果判定基準（2014）²⁾に基づき独立審査委員会（IRC）が判定した。

解 析 計 画：（主要評価項目・副次評価項目）有効性の解析は、プレランジ投与集団*¹⁾に基づいて実施した。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。プレランジの投与を受けた最後の患者で認められた最初の奏効（CR又はPR）から少なくとも6ヵ月間、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。Kaplan-Meier法を用いてEFS、PFS、OS、DORの中央値及び95%CIを推定した。また、Kaplan-Meier法を用いて規定時点での無イベント生存割合（1、3、6、9、12、18、24ヵ月）、無増悪生存割合（1、3、6、9、12、18、24ヵ月）、全生存割合（1、3、6、9、12、18、24ヵ月）、奏効持続割合（≥3、6、12、18、24ヵ月）を95%CIとともに示した。安全性の解析は、プレランジ投与解析対象集団*²⁾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³⁾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、年齢、ECOG PS（プレランジ投与前、スクリーニング時）、性別、民族、人種、HSCT歴の有無、前治療への反応性、直近の化学療法への反応性、スクリーニング時の中枢神経系（CNS）病変の有無、cell of origin、分子サブタイプ、LDC前の独立審査委員会判定による病変の二方向積和（SPD）、乳酸脱水素酵素（LDH）（LDC前、スクリーニング時）、ベースライン時のCRP、ブリッジング療法の有無、NHLの種類、スクリーニング時の国際予後指標（IPI）、スクリーニング時の節外性病変、スクリーニング時のAnn Arbor分類別のサブグループ解析を実施した。日本人患者におけるサブグループ解析は事前規定されていないが、承認時評価資料のため結果を示した。

データカットオフ： 2022年3月2日

- * 1 プレランジ投与集団は、プレランジが投与された全ての患者とした。
- * 2 プレランジ投与解析対象集団は、プレランジの適合製品が投与された全ての患者とした。

1) 社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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) Cheson BD et al.: J Clin Oncol 2014; 32 (27) : 3059-3068
3) Lee DW et al.: Blood 2014; 124 (2) : 188-195

患者フロー

	全体 (n = 27)
治療期開始	27 (100.0)
治療期間中	0
治療期完了	24 (88.9)
治療期中止	3 (11.1)
中止の主な理由	
死亡	1 (3.7)
同意撤回	1 (3.7)
医師判断	1 (3.7)
治療後追跡調査期へ移行せず	3 (11.1)
治療後追跡調査期へ移行	24 (88.9)
治療後追跡調査期中	10 (37.0)
治療後追跡調査期を完了	3 (11.1)
治療後追跡調査期を中止	11 (40.7)
中止の主な理由	
死亡	7 (25.9)
同意撤回	2 (7.4)
医師判断	1 (3.7)
その他	1 (3.7)

n (%)

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）

全体 (n=27)			全体 (n=27)		
年齢	中央値、歳（範囲）	74.0 (49-81)	前治療への反応性	難治性	12 (44.4)
				再発	15 (55.6)
年齢の分布	65歳未満	1 (3.7)		12ヵ月以内に再発	8 (29.6)
	65歳以上	26 (96.3)		12ヵ月を超えて再発	7 (25.9)
	70歳未満	2 (7.4)	直近の化学療法への反応性	化学療法に抵抗性	3 (11.1)
	70歳以上	25 (92.6)		化学療法に感受性	24 (88.9)
	75歳未満	14 (51.9)	HSCT歴	あり	0
	75歳以上	13 (48.1)		なし	27 (100.0)
性別	女性	12 (44.4)	過去の最良治療効果	完全奏効 (CR)	15 (55.6)
	男性	15 (55.6)		部分奏効 (PR)	9 (33.3)
人種	アジア人	2 (7.4)		病勢安定 (SD)	1 (3.7)
	日本人	2 (7.4)		病勢進行 (PD)	2 (7.4)
	白人	18 (66.7)	B細胞NHLの初回診断からブレインジ投与開始までの期間	n	27
	不明	7 (25.9)		中央値、月（範囲）	12.6 (6-52)
スクリーニング時のECOG PS	0	7 (25.9)	LDC前のLDH	500U/L以上	6 (22.2)
	1	11 (40.7)		500U/L未満	21 (77.8)
	2	9 (33.3)	LDC前のIRC判定によるSPD	50cm ² 以上	3 (11.1)
B細胞NHLの種類 (治験実施医療機関での判定)	DLBCL NOS	18 (66.7)		50cm ² 未満	22 (81.5)
	tFL	0		欠測	2 (7.4)
	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	8 (29.6)	AAIPI	0	2 (7.4)
				1	10 (37.0)
	FL Grade 3B	1 (3.7)		2	8 (29.6)
				3	7 (25.9)

特に指定のない限り、n (%)

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）

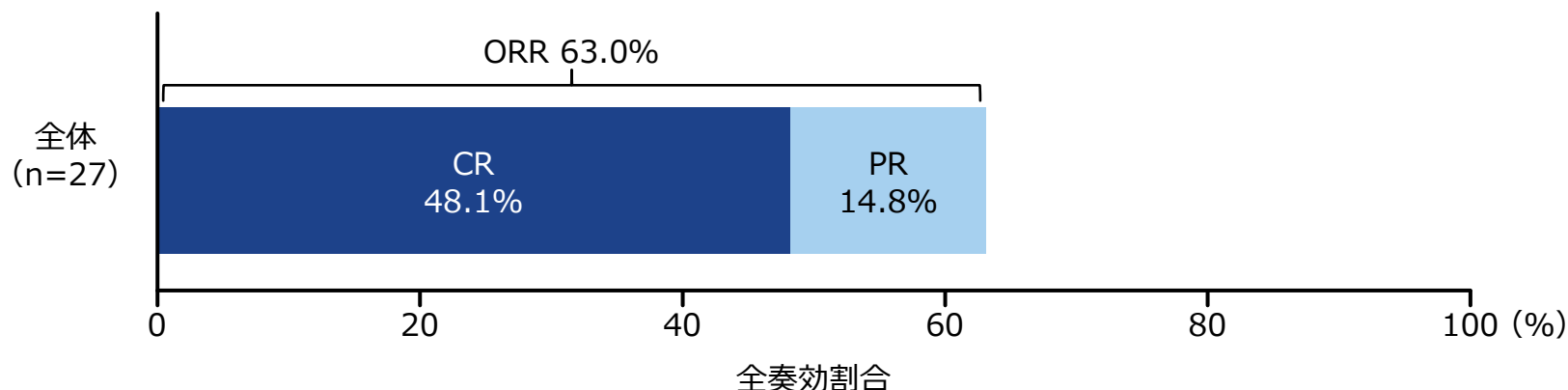
ブリッジング療法の内訳

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験）（コホート2）
におけるブリッジング療法の内訳

		全体 (n=27)	日本人集団 (n=2)
ブリッジング療法、n（%）	あり	23（85.2）	1（50.0）
	なし	4（14.8）	1（50.0）
治療の種類、n（%）	全身療法のみ	20（74.1）	1（50.0）
	放射線療法のみ	1（3.7）	0
	全身療法及び放射線療法	2（7.4）	0

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）（ブレインジ投与集団）**

ORRは63.0%（95%CI：42.4-80.6）であり、閾値を50.2%とした帰無仮説を棄却できませんでした（ $p=0.128$ 、片側正確二項検定）。CRRは48.1%（95%CI：28.7-68.1）でした。



		全体 (n = 27)
ORR *1	CR + PR	17 (63.0)
	(95%CI) *2	(42.4-80.6)
	p値 *3	0.128
CRR *4	CR	13 (48.1)
	(95%CI) *2	(28.7-68.1)
最良治療効果	CR	13 (48.1)
	PR	4 (14.8)
	SD	3 (11.1)
	PD	6 (22.2)
	評価不能 (NE)	1 (3.7)

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。

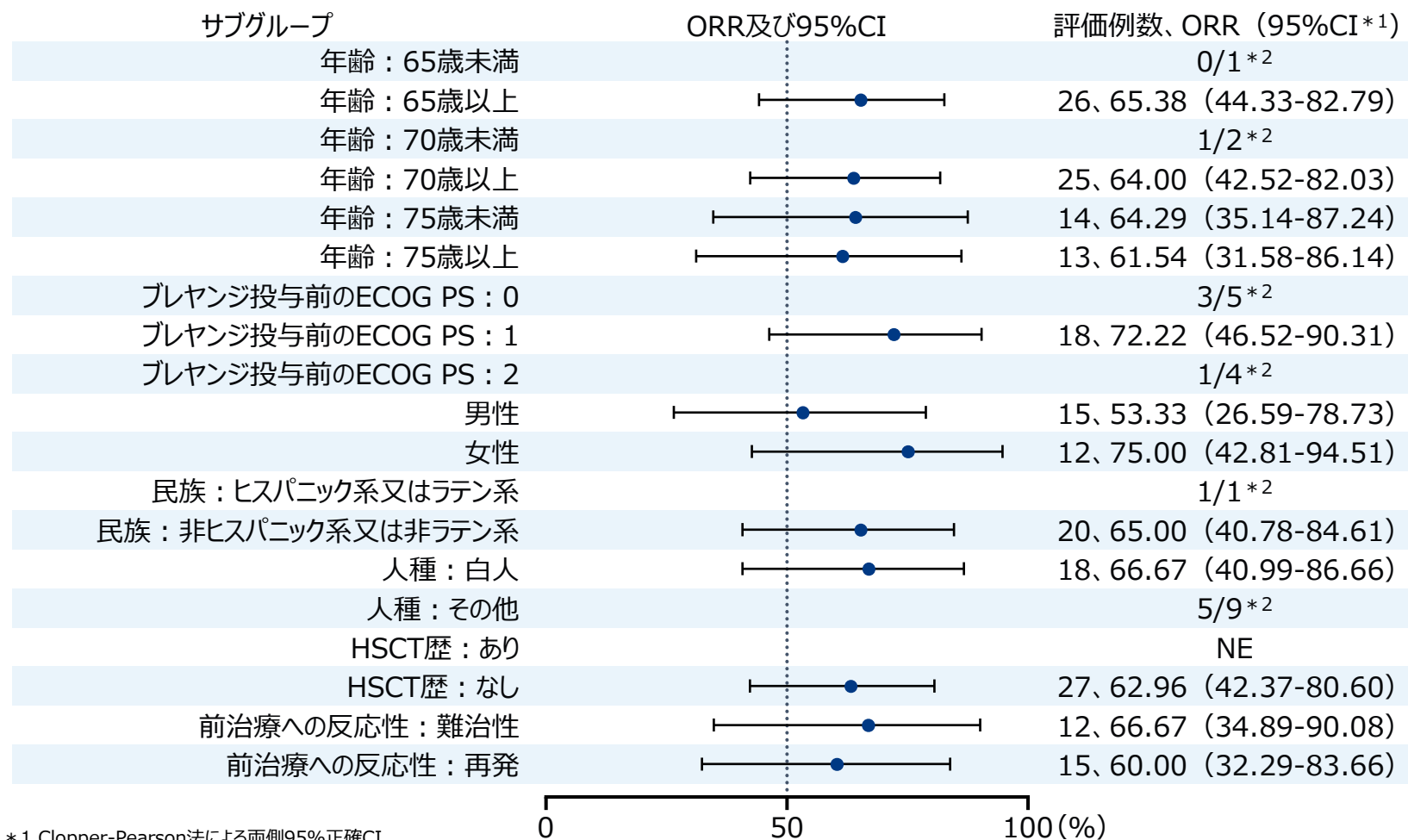
* 4 Lugano効果判定基準（2014）に基づくIRCの判定による最良治療効果がCRであった患者の割合

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）（ブレヤンジ投与集団）（1）

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

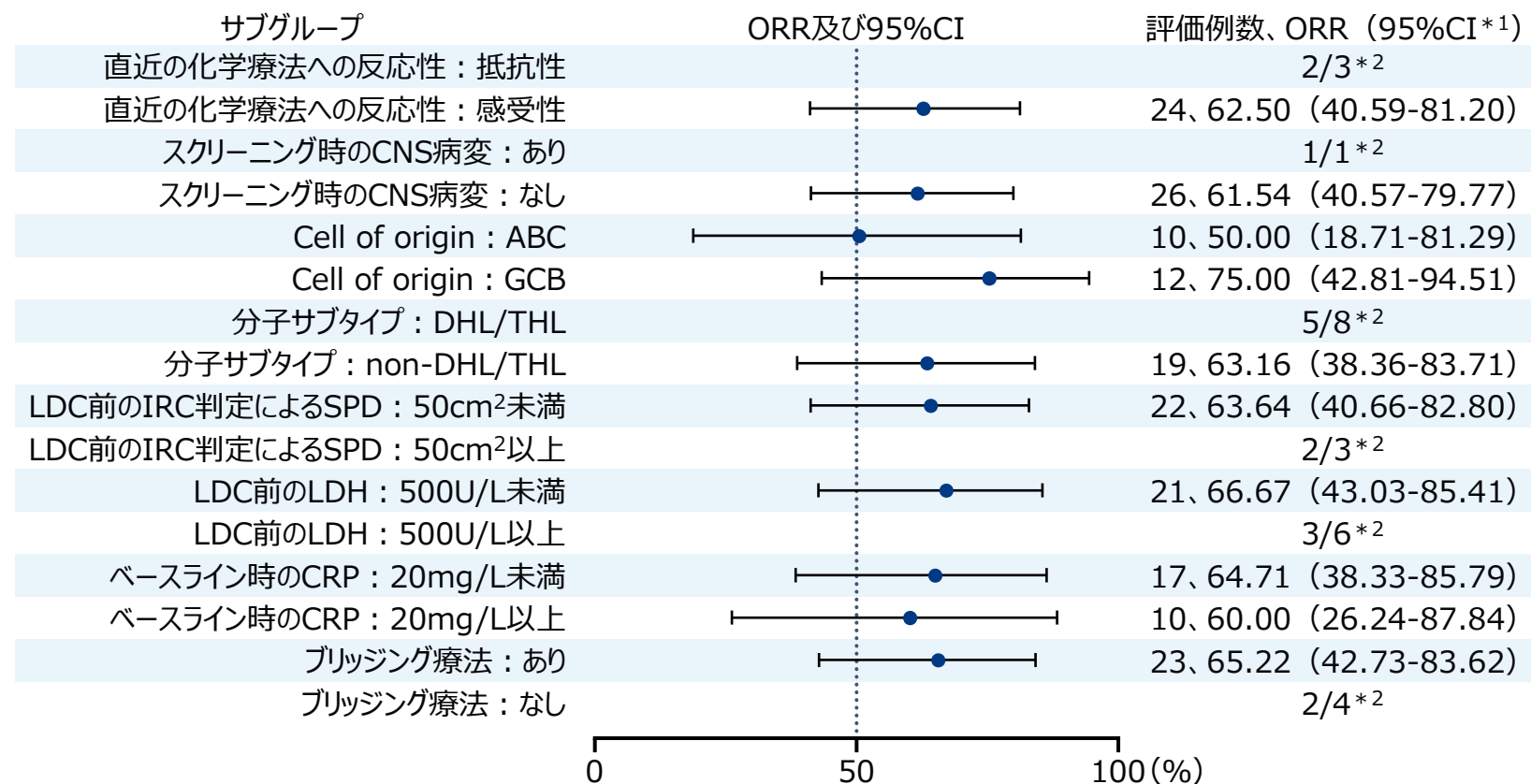
* 2 全奏効例数/評価例数

NE：評価不能

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）（ブレヤンジ投与集団）（2）



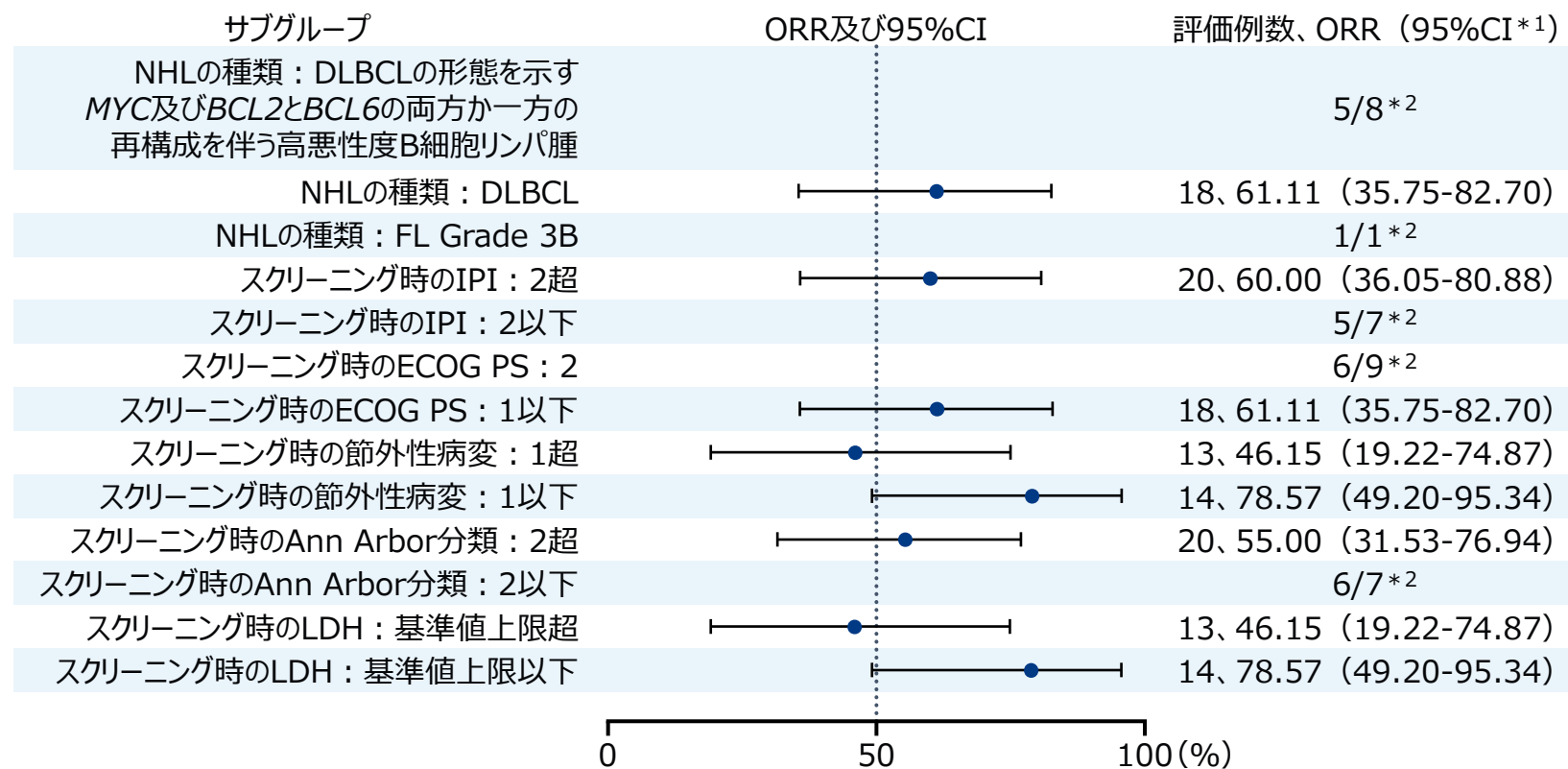
* 1 Clopper-Pearson法による両側95%正確CI

* 2 全奏効例数/評価例数

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）（ブレヤンジ投与集団）（3）



* 1 Clopper-Pearson法による両側95%正確CI

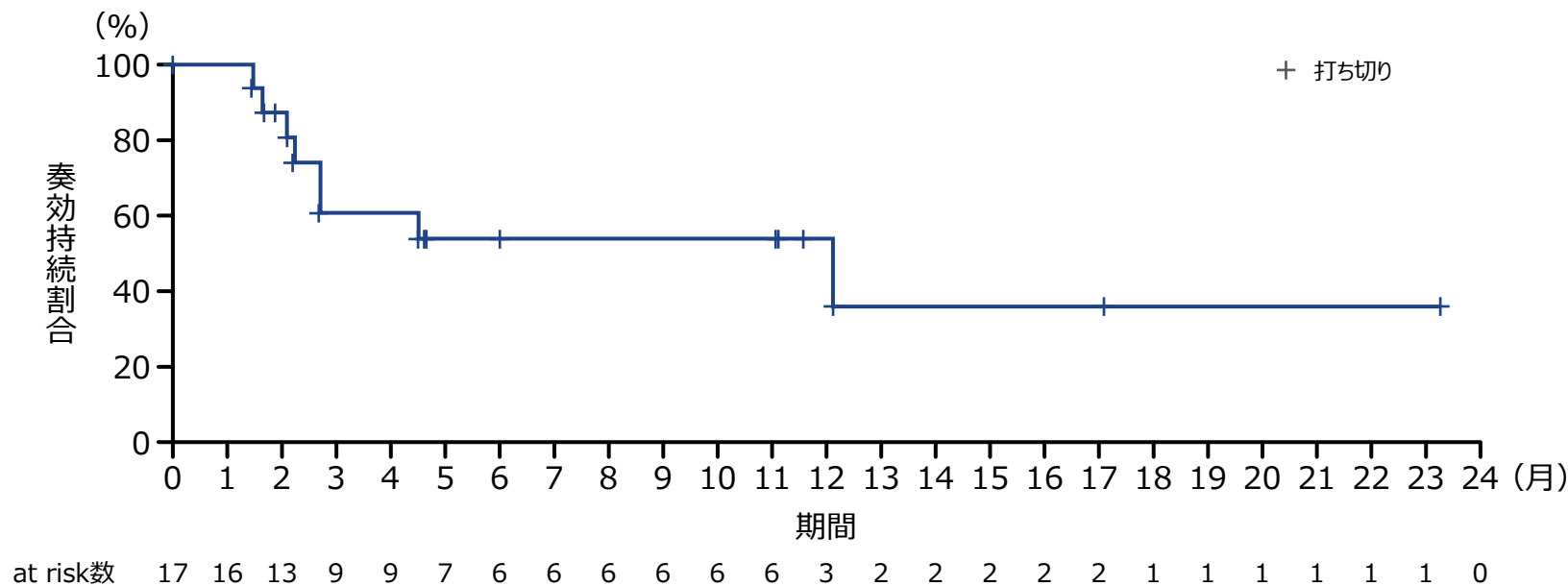
* 2 全奏効例数/評価例数

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）（ブレインジ投与集団）

奏効が認められた患者（17例）におけるDOR中央値は12.12ヵ月（95%CI：2.23-NE）でした。



全体 (n=27)	
奏効例数	17
DOR*1中央値、月 (95%CI) *2	12.12 (2.23-NE)
奏効持続割合、% (SE)	
3ヵ月	60.6 (12.58)
6ヵ月	53.8 (12.86)
12ヵ月	53.8 (12.86)
18ヵ月	35.9 (16.98)
24ヵ月	NR (NR)

* 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product-limit推定値から算出した。

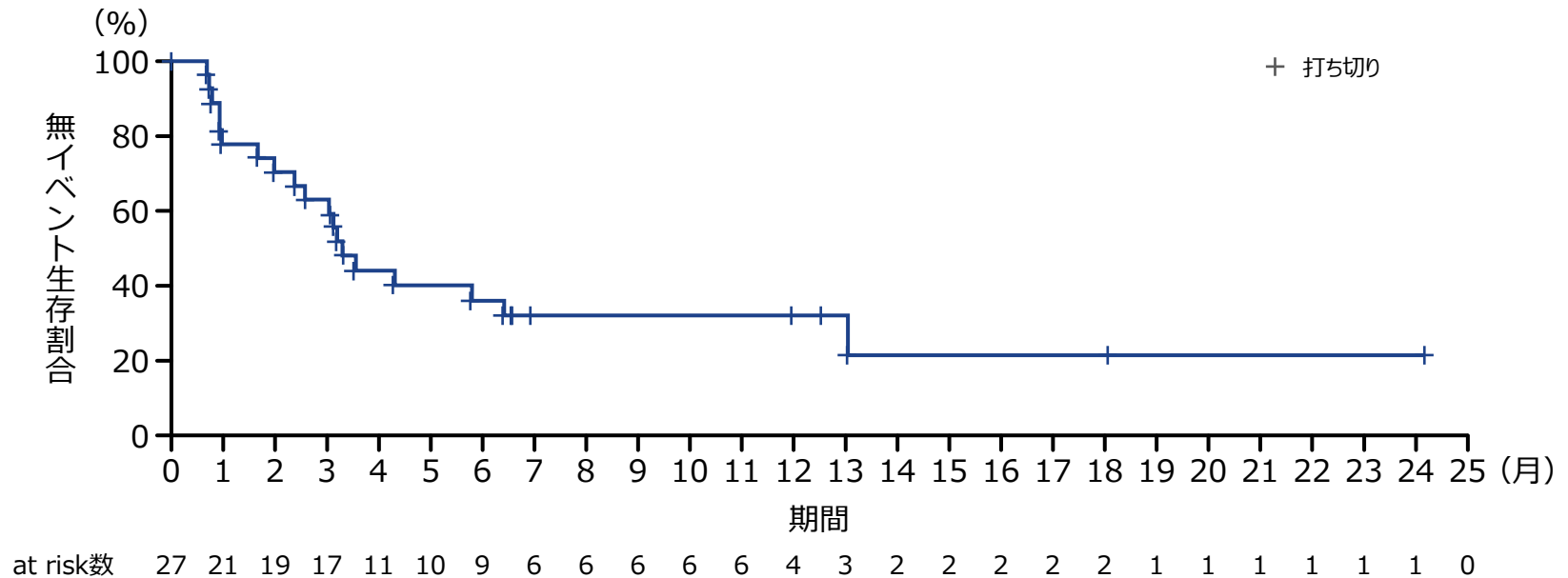
NE：評価不能、NR：到達せず

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）（ブレヤンジ投与集団）

EFS中央値は3.29ヵ月（95%CI：1.97-6.41）でした。



全体 (n=27)	
EFS* ¹ 中央値、月（95%CI）* ²	3.29 (1.97-6.41)
無イベント生存割合、%（SE）	
1ヵ月	77.8 (8.00)
3ヵ月	63.0 (9.29)
6ヵ月	36.1 (9.39)
9ヵ月	32.1 (9.17)
12ヵ月	32.1 (9.17)
18ヵ月	21.4 (10.66)
24ヵ月	21.4 (10.66)

* 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

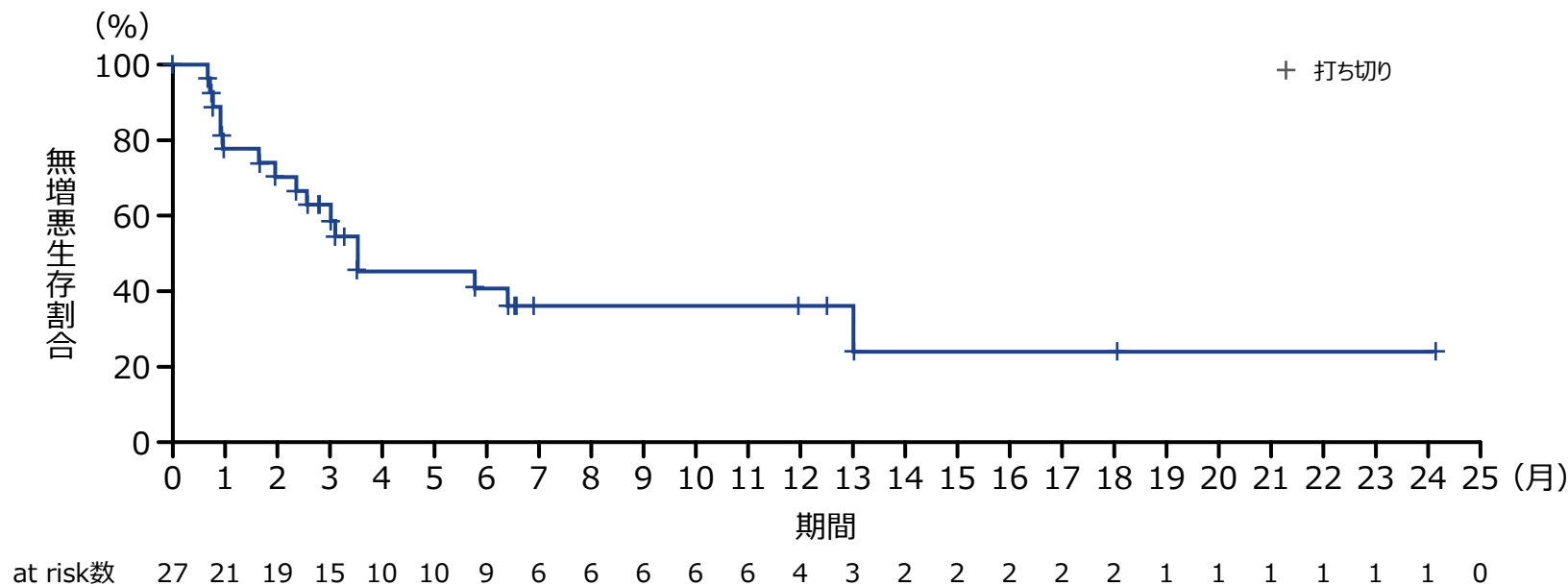
* 2 Kaplan-Meier法によるproduct-limit推定値から算出した。

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）（ブレヤンジ投与集団）

PFS中央値は3.55ヵ月（95%CI：1.97-13.04）でした。



全体 (n=27)	
PFS* ¹ 中央値、月 (95%CI) * ²	3.55 (1.97-13.04)
無増悪生存割合、% (SE)	
1ヵ月	77.8 (8.00)
3ヵ月	63.0 (9.29)
6ヵ月	40.9 (10.01)
9ヵ月	36.4 (9.88)
12ヵ月	36.4 (9.88)
18ヵ月	24.3 (11.89)
24ヵ月	24.3 (11.89)

* 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

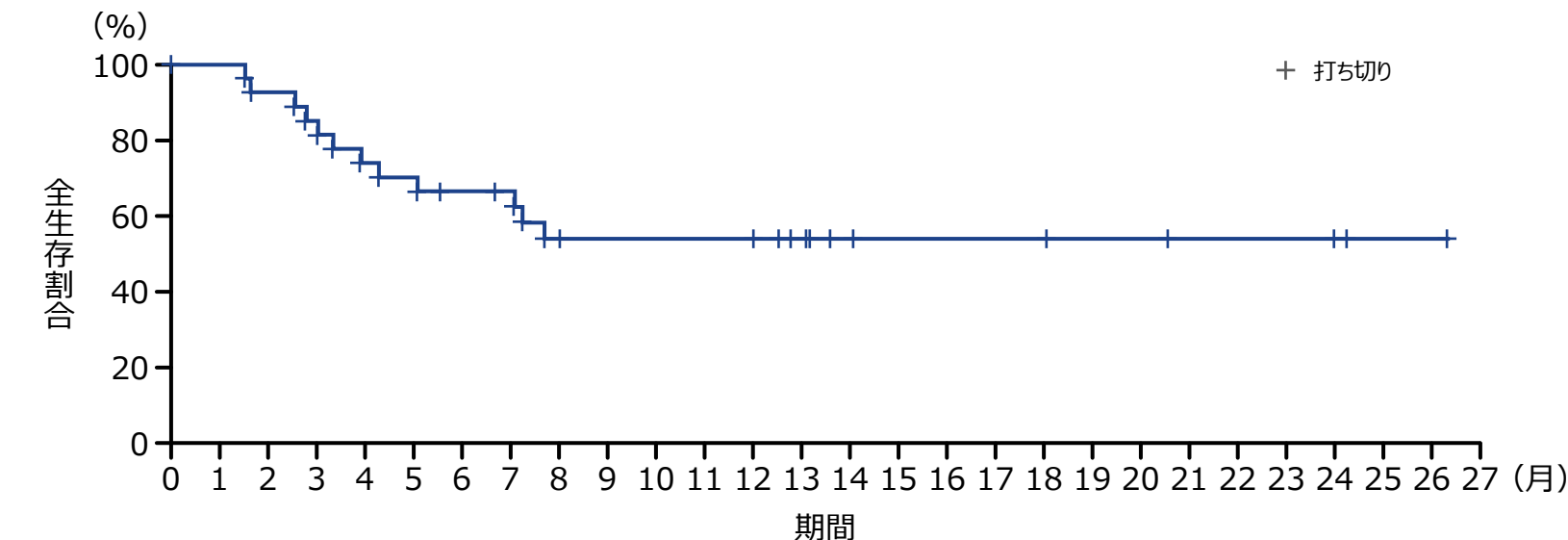
* 2 Kaplan-Meier法によるproduct-limit推定値から算出した。

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）（ブレヤンジ投与集団）

OS中央値はNE（95%CI：4.27-NE）でした。



at risk数 27 27 25 23 20 19 17 16 13 12 12 12 12 9 6 5 5 5 5 4 4 3 3 3 2 1 1 0

全体 (n=27)	
OS*1中央値、月 (95%CI) *2	NE (4.27-NE)
全生存割合、% (SE)	
1ヵ月	100.0 (0.00)
3ヵ月	85.2 (6.84)
6ヵ月	66.7 (9.07)
9ヵ月	54.2 (9.83)
12ヵ月	54.2 (9.83)
18ヵ月	54.2 (9.83)
24ヵ月	54.2 (9.83)

* 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product-limit推定値から算出した。

NE：評価不能

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）

有害事象は全体27例中26例（96.3%）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22例（81.5%）、サイトカイン放出症候群13例（48.1%）、血小板減少症11例（40.7%）、発熱10例（37.0%）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 = 27)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	26 (96.3)	25 (92.6)
血液およびリンパ系障害	25 (92.6)	25 (92.6)
好中球減少症	22 (81.5)	22 (81.5)
血小板減少症	11 (40.7)	6 (22.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (59.3)	0
発熱	10 (37.0)	0
免疫系障害	14 (51.9)	1 (3.7)
サイトカイン放出症候群	13 (48.1)	0

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

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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（2）

重篤な有害事象は8例（29.6%）に認められ、内訳は、腹水、便秘、胃出血、サイトカイン放出症候群、血球貪食性リンパ組織球症、結膜炎、サイトメガロウイルス感染、敗血症性ショック、健忘、失語症、構語障害、嗜眠、傾眠、振戦、血小板減少症、心不全、潰瘍性角膜炎、筋力低下、頭頸部扁平上皮癌、錯乱状態各1例（3.7%）でした。

死亡に至った有害事象は血球貪食性リンパ組織球症が1例（3.7%）に認められました。

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=27)		全体 (n=27)
重篤な有害事象	8 (29.6)	傾眠	1 (3.7)
胃腸障害	3 (11.1)	振戦	1 (3.7)
腹水	1 (3.7)	血液およびリンパ系障害	1 (3.7)
便秘	1 (3.7)	血小板減少症	1 (3.7)
胃出血	1 (3.7)	心臓障害	1 (3.7)
免疫系障害	2 (7.4)	心不全	1 (3.7)
サイトカイン放出症候群	1 (3.7)	眼障害	1 (3.7)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (3.7)	潰瘍性角膜炎	1 (3.7)
感染症および寄生虫症	2 (7.4)	筋骨格系および結合組織障害	1 (3.7)
結膜炎	1 (3.7)	筋力低下	1 (3.7)
サイトメガロウイルス感染	1 (3.7)	良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.7)
敗血症性ショック	1 (3.7)	頭頸部扁平上皮癌	1 (3.7)
神経系障害	2 (7.4)	精神障害	1 (3.7)
健忘	1 (3.7)	錯乱状態	1 (3.7)
失語症	1 (3.7)		
構語障害	1 (3.7)		
嗜眠	1 (3.7)		

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

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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（3）

サイトカイン放出症候群（CRS）

CRSは27例中13例（48.1%）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 = 27)
全Grade	13 (48.1)
最大Grade	
Grade 1-2	13 (48.1)
Grade 3-4	0
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=13) 3.0 (1-8)
初回のCRSの消失までの期間* ²	
中央値、日（範囲）	(n=13) 4.0 (1-7)

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（ブレヤンジ投与解析対象集団）¹⁾

	全体 (n = 27)
トシリズマブの投与回数* ¹	
中央値、回（範囲）	(n=7) 1.0 (1-4)
1回	4 (14.8)
2回	1 (3.7)
3回	1 (3.7)
3回超	1 (3.7)
副腎皮質ステロイドの投与期間* ²	
中央値、日（範囲）	(n=4) 3.5 (1-16)

特に指定のない限り、n（%）

- * 1 投与回数は投与頻度から算出した。投与回数＝（頻度×投与日数）の合計。
- * 2 全ての対象患者の薬剤記録について、各薬剤記録の投与開始日から投与終了日までの合計を投与期間とした。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：2022年3月2日

1) 社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）

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27例中4例（14.8%）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 = 27)
全Grade	4 (14.8)
最大Grade	
Grade 1-2	3 (11.1)
Grade 3-4	1 (3.7)
Grade 5	0

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*1

中央値、日（範囲）	(n=4) 8.0 (2-11)
-----------	---------------------

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=4) 3.5 (2-7)
-----------	--------------------

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。

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）

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 = 27)
副腎皮質ステロイドの投与期間*1	
中央値、日（範囲）	(n=1) 8.0 (8-8)

*1 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。

安全性（5）

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27例中5例（18.5%）に認められ、1例（3.7%）にGrade 3以上のヘモグロビン減少が、4例（14.8%）にGrade 3以上の好中球数減少が、3例（11.1%）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、27例中3例（11.1%）に発現しました。その内訳は、大腸菌性尿路感染、シュードモナス性尿路感染、敗血症性ショックが各1例でした。

低γグロブリン血症

- 低γグロブリン血症は27例中1例（3.7%、Grade 1）に認められました。

注入に伴う反応

- 注入に伴う反応は、27例中1例（3.7%、Grade 2）に認められました。

マクロファージ活性化症候群

- Grade 5のマクロファージ活性化症候群（基本語：血球貪食性リンパ組織球症）が27例中1例（3.7%）に認められました。

二次発がん

- 二次発がんとして、Grade 3の頭頸部扁平上皮癌が27例中1例（3.7%）に認められました。

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。

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）

まとめ

- 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63.0%（95%CI*¹：42.4-80.6）であり、閾値を50.2%とした帰無仮説を棄却できませんでした（ $p=0.128$ 、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：48.1%（95%CI*¹：28.7-68.1）
 - DOR中央値：12.12ヵ月（95%CI*²：2.23-NE）
 - EFS中央値：3.29ヵ月（95%CI*²：1.97-6.41）
 - PFS中央値：3.55ヵ月（95%CI*²：1.97-13.04）
 - OS中央値：NE（95%CI*²：4.27-NE）
- 安全性の結果は以下のとおりでした。
 - 有害事象は27例中26例（96.3%）に認められました。
 - 重篤な有害事象は8例（29.6%）に認められました。
 - 死亡に至った有害事象は1例（3.7%）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product-limit推定値から算出した。

NE：評価不能

データカットオフ：2022年3月2日

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験）（コホート2）：日本人患者

患者背景及び疾患特性（ブレヤンジ投与集団）

		日本人患者 (n=2)			日本人患者 (n=2)
年齢	中央値、歳（範囲）	74.0 (72-76)	直近の化学療法への 反応性	化学療法に抵抗性	0
				化学療法に感受性	2
年齢の分布	65歳未満	0	HSCT歴	あり	0
	65歳以上、75歳未満	1		なし	2
	75歳以上	1	過去の最良治療効果	CR	1
性別	女性	0		PR	1
	男性	2		SD	0
スクリーニング時の ECOG PS	0	1		PD	0
	1	1	B細胞NHLの初回診断 からブレヤンジ投与開始 までの期間	n	2
	2	0		中央値、月（範囲）	12.8 (13-13)
B細胞NHLの種類 （治験実施医療機関 での判定）	DLBCL NOS	2	LDC前のLDH	500U/L以上	0
	tFL	0		500U/L未満	2
	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	0	LDC前のIRCによる SPD	50cm ² 以上	0
	FL Grade 3B	0		50cm ² 未満	1
前治療への反応性	難治性	1		不明	1
	再発	1	AAIPI	0	0
	12か月以内に再発	1		1	1
	12か月を超えて再発	0		2	1
				3	0

特に指定のない限り、n（%）

データカットオフ：2022年3月2日

※日本人患者におけるサブグループ解析は事前規定されていませんが、承認時評価資料のため紹介します。

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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：全奏効割合（ORR）、 副次評価項目のサブグループ解析：完全奏効割合（CRR）（ブレヤンジ投与集団）

日本人患者における奏効は2例中1例に認められ、完全奏効は2例中1例に認められました。

		日本人患者 (n = 2)
奏効例数*1		1
完全奏効例数*2		1
最良治療効果	CR	1
	PR	0
	SD	0
	PD	1
	評価不能（NE）	0

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

* 2 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

データカットオフ：2022年3月2日

※日本人患者におけるサブグループ解析は事前規定されていませんが、承認時評価資料のため紹介します。

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）

副次評価項目のサブグループ解析：奏効持続期間（DOR） （ブレヤンジ投与集団）

奏効が認められた日本人患者（1例）におけるDOR中央値はNE（95%CI：NE-NE）でした。

	日本人患者 (n=2)
奏効例数	1
DOR* ¹ 中央値、月（95%CI）* ²	NE（NE-NE）

* 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product-limit推定値から算出した。

NE：評価不能

データカットオフ：2022年3月2日

※日本人患者におけるサブグループ解析は事前規定されていませんが、承認時評価資料のため紹介します。

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）

副次評価項目のサブグループ解析：無イベント生存期間（EFS） （ブレヤンジ投与集団）

日本人患者におけるEFS中央値はNE（95%CI：0.66-NE）でした。

日本人患者 (n=2)	
EFS* ¹ 中央値、月（95%CI）* ²	NE（0.66-NE）

* 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product-limit推定値から算出した。

NE：評価不能

副次評価項目のサブグループ解析：無増悪生存期間（PFS） （ブレヤンジ投与集団）

日本人患者におけるPFS中央値はNE（95%CI：0.66-NE）でした。

日本人患者 (n=2)	
PFS* ¹ 中央値、月（95%CI）* ²	NE（0.66-NE）

* 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product-limit推定値から算出した。

NE：評価不能

副次評価項目のサブグループ解析：全生存期間（OS）（ブレヤンジ投与集団）

日本人患者におけるOS中央値はNE（95%CI：3.91-NE）でした。

	日本人患者 (n=2)
OS* ¹ 中央値、月（95%CI）* ²	NE（3.91-NE）

* 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product-limit推定値から算出した。

NE：評価不能

データカットオフ：2022年3月2日

※日本人患者におけるサブグループ解析は事前規定されていませんが、承認時評価資料のため紹介します。

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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

有害事象は日本人患者2例全例に認められました。2例以上に認められた主な有害事象は、貧血、好中球減少症、血小板減少症、血中フィブリノゲン減少各2例でした。

重篤な有害事象は1例に認められ、内訳は敗血症性ショック、サイトメガロウイルス感染でした。

本試験において、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

有害事象（ブレインジ投与解析対象集団）

	日本人患者 (n = 2)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	2	2
血液およびリンパ系障害	2	2
貧血	2	2
好中球減少症	2	2
血小板減少症	2	1
低グロブリン血症	1	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	2	0
末梢性浮腫	1	0
発熱	1	0
臨床検査	2	1
血中フィブリノゲン減少	2	1
血中ビリルビン増加	1	0
代謝および栄養障害	2	1
低血糖	1	0
低カリウム血症	1	1
胃腸障害	1	0
肛門直腸障害	1	0
便秘	1	0
口内炎	1	0

	日本人患者 (n = 2)	
	全Grade	Grade 3以上
免疫系障害	1	0
サイトカイン放出症候群	1	0
感染症および寄生虫症	1	1
サイトメガロウイルス感染	1	0
敗血症性ショック	1	1
神経系障害	1	0
末梢性感覚ニューロパチー	1	0
精神障害	1	0
譫妄	1	0
腎および尿路障害	1	0
膀胱障害	1	0

n
MedDRA/J (ver. 23.0)

データカットオフ：2022年3月2日

※日本人患者におけるサブグループ解析は事前規定されていませんが、承認時評価資料のため紹介します。

社内資料（承認時評価資料）：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（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）

まとめ

- ORRについて、日本人患者における奏効は2例中1例に認められました。
- 日本人におけるその他の有効性の結果は以下のとおりでした。
 - CRR：2例中1例
 - DOR中央値：NE（95%CI*¹：NE-NE）
 - EFS中央値：NE（95%CI*¹：0.66-NE）
 - PFS中央値：NE（95%CI*¹：0.66-NE）
 - OS中央値：NE（95%CI*¹：3.91-NE）
- 日本人における安全性の結果は以下のとおりでした。
 - 有害事象は日本人患者2例全例に認められました。
 - 重篤な有害事象は1例に認められました。
 - 本試験において、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

* 1 Kaplan-Meier法によるproduct-limit推定値から算出した。
NE：評価不能

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>