

再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019更新版)を参考に、独自に作成

ヒト体細胞加工製品
リソカブタゲン マラルユーセル
再生医療等製品
ブレヤンジ® 静注

剤形	注射剤
規制区分	再生医療等製品
規格・含量	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 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
一般的名称	和名：リソカブタゲン マラルユーセル 洋名：lisocabtagene maraleucel (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年3月22日 薬価基準収載年月日：2021年5月19日 販売開始年月日：2021年5月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）： ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL：0120-093-507 (9:00～17:30/土日祝日および当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ URL https://www.bmshealthcare.jp

本IFは2024年8月改訂の電子化された添付文書（第8版）の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品 情報検索ページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiSearch/>) で確認してください。

目次

用語一覧	4	(2)包装	12
I. 概要に関する項目		(3)予備容量	12
1. 開発の経緯	5	(4)容器の材質	12
2. 製品の治療学的特性	6	11. 別途提供される資材類	13
3. 製品の製剤学的特性	8	12. その他	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項		V. 治療に関する項目	
(1)承認条件	8	1. 効能、効果又は性能	14
(2)流通・使用上の制限事項	8	2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意	14
6. RMPの概要	8	3. 用法及び用量又は使用方法	
		(1)用法及び用量又は使用方法の解説	15
		(2)用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠	15
		4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意	16
		5. 臨床成績	
		(1)臨床データパッケージ	19
		(2)臨床薬理試験	21
		(3)用量反応探索試験	21
		(4)検証的試験	25
		(5)患者・病態別試験	45
		(6)治療的使用	45
		(7)その他	45
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	46
(1)和名	9	2. 薬理作用	
(2)洋名	9	(1)原理・メカニズム	46
(3)名称の由来	9	(2)薬効を裏付ける試験成績	47
2. 一般的名称		(3)作用発現時間・持続時間	56
(1)和名(命名法)	9		
(2)洋名(命名法)	9	VII. 体内動態に関する項目	
(3)ステム	9	1. 細胞動態パラメータの推移	
3. 構造式又は示性式	9	(1)治療上有効な血中レベル	57
4. 分子式及び分子量	9	(2)臨床試験で確認された細胞動態パラメータ	57
5. 化学名(命名法)又は本質	9	(3)細胞動態と有効性の関連性	62
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9	(4)中毒域	63
		(5)食事・併用薬の影響	63
		2. 速度論的パラメータ	
		(1)解析方法	63
		(2)吸収速度定数	63
		(3)消失速度定数	63
		(4)クリアランス	63
		(5)分布容積	63
		(6)その他	63
		3. 母集団細胞動態解析	
		(1)解析方法	63
		(2)パラメータ変動要因	63
		4. 吸収	64
		5. 分布	
		(1)血液-脳関門通過性	64
		(2)血液-胎盤関門通過性	64
		(3)乳汁への移行性	64
		(4)髄液への移行性	64
		(5)その他の組織への移行性	64
		(6)血漿蛋白結合率	64
		6. 代謝	
		(1)代謝部位及び代謝経路	64
		(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	64
III. 構成細胞に関する項目			
1. 物理化学的性質			
(1)外観・性状	10		
(2)溶解性	10		
(3)吸湿性	10		
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	10		
(5)酸塩基解離定数	10		
(6)分配係数	10		
(7)その他の主な示性値	10		
2. 構成細胞の各種条件下における安定性	10		
3. 構成細胞の確認試験法、定量法	10		
IV. 製品に関する項目			
1. 剤形			
(1)剤形の区別	11		
(2)製品の外観及び性状	11		
(3)識別コード	11		
(4)製品の物性	11		
(5)その他	11		
2. 製品の組成			
(1)構成細胞の含量及び副成分	11		
(2)電解質等の濃度	11		
(3)熱量	11		
3. 添付溶解液の組成及び容量	12		
4. 力価	12		
5. 混入する可能性のある夾雑物	12		
6. 製品の各種条件下における安定性	12		
7. 調製法及び解凍後の安定性	12		
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12		
9. 溶出性	12		
10. 容器・包装			
(1)注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	12		

目次

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	64	5. 患者向け資材	86
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	64	6. 同一成分・同効薬	86
7. 排泄	65	7. 国際誕生年月日	86
8. トランスポーターに関する情報	65	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	86
9. 透析等による除去率	65	9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は 使用方法変更追加等の年月日及びその内容	86
10. 特定の背景を有する患者		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	87
(1) 年齢及び疾患特性による細胞動態：海外第I相試験 (O17001試験/TRANSCEND NHL 001試験)	65	11. 再審査期間	87
11. その他	65	12. 投薬期間制限に関する情報	87
		13. 各種コード	87
		14. 保険給付上の注意	87
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		XI. 文献	
1. 警告内容とその理由	66	1. 引用文献	88
2. 禁忌・禁止内容とその理由	66	2. その他の参考文献	89
3. 効能、効果又は性能に関連する 使用上の注意とその理由	66	XII. 参考資料	
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する 使用上の注意とその理由	67	1. 主な外国での発売状況	90
5. 使用注意内容とその理由	67	2. 海外における臨床支援情報	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	67	(1) 妊婦への投与に関する海外情報	92
7. 相互作用		(2) 小児等への投与に関する海外情報	93
(1) 併用禁忌とその理由	68	XIII. 備考	
(2) 併用注意とその理由	69	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	
8. 不具合・副作用		(1) 粉砕	93
(1) 副作用の概要	70	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	93
(2) 重大な副作用と初期症状	71	2. その他の関連資料	93
(3) その他の副作用	72		
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	73		
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等 背景別の副作用発現頻度	81		
(6) アレルギーに対する注意及び試験法	81		
9. 高齢者	82		
10. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用	82		
11. 臨床検査結果に及ぼす影響	82		
12. 過剰使用	82		
13. 適用上の注意	82		
14. その他の注意	83		
15. その他	83		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験			
(1) 薬効薬理試験	84		
(2) 安全性薬理試験	84		
(3) その他の薬理試験(参考情報)	84		
2. 毒性試験			
(1) 単回投与毒性試験	84		
(2) 反復投与毒性試験	84		
(3) 遺伝毒性試験	85		
(4) がん原性試験	85		
(5) 生殖発生毒性試験	85		
(6) 局所刺激性試験	85		
(7) その他の特殊毒性	85		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	86		
2. 有効期間	86		
3. 包装状態での貯法	86		
4. 取扱い上の注意点	86		

用語一覧

略語	英語表記	日本語表記
AUC	Area under the concentration-time curve	時間-濃度曲線下面積
CAR	Chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response	完全奏効
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	Duration of response	奏効持続期間
EFS	Event-free survival	無イベント生存期間
FL	Follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires	-
GVHD	Graft versus host disease	移植片対宿主病
HDCT	High-dose chemotherapy	大量化学療法
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IFN γ	Interferon-gamma	インターフェロン γ
IgG4	Immunoglobulin G4	免疫グロブリン G4
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン-2
IRC	Independent Review Committee	独立審査委員会
LBCL	Large B-cell lymphoma	大細胞型B細胞リンパ腫
LDC	Lymphodepleting chemotherapy	リンパ球除去化学療法
MCL	Mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MZL	Marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NHL	Non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NOS	Not otherwise specified	非特定型
ORR	Overall response rate	全奏効割合
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	病勢進行
PET	Positron emission tomography	ポジトロンコンピュータ断層撮影法
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PMBCL	Primary mediastinal B-cell lymphoma	原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
POD24	Progression of disease within 24 months of initiation of first-line chemoimmunotherapy with anti CD20 and alkylating agent	抗CD20抗体及びアルキル化剤の投与開始から24ヵ月以内に認められた病勢進行
PR	Partial response	部分奏効
sAAIPI	Secondary age adjusted international prognostic index	二次治療における年齢調整国際予後指標
SD	Stable disease	病勢安定
SLL	Small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
THRBCL	T cell rich/histiocyte rich large B-cell lymphoma	T細胞／組織球豊富大細胞型B細胞リンパ腫

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブレヤンジ®静注(一般的名称:リソカブタゲン マラルユーセル/以下、本品)は、患者の白血球アフェレーシス産物から選別したCD4陽性T細胞及びCD8陽性T細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて、CD19を標的とするキメラ抗原受容体(CAR)をコードする遺伝子を導入した再生医療等製品である。本品は、腫瘍性又は正常なB細胞の細胞表面に発現しているCD19をCARが認識し結合すると、当該CARを発現するT細胞自身の活性化及び増殖、炎症性サイトカインの放出、並びに標的細胞に対する細胞傷害作用を誘導する¹⁾。

本品の治療対象である再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫(LBCL)に対する治療法は組織型により異なり、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対しては、大量化学療法(HDCT)の適応患者は、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法(ASCT/HDCT)が実施されている。しかし、適応患者は限られる上に、移植患者のうち約50%が再発する^{2,3)}。一方、初期治療後の再発又は難治性のHDCT不適応患者や、ASCT/HDCT後に再発した患者に対しては、標準的治療法がなかった。また、DLBCL以外のLBCLに対する標準治療も確立していなかったため、新たな治療法が望まれていた。

本品の臨床開発として、米国で再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)患者を対象とした海外第I相試験(017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)が開始され、欧州及び日本で再発又は難治性のアグレッシブB細胞NHL患者を対象とした国際共同第II相試験(JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)のコホート1及びコホート3を実施した。これらの臨床試験の結果に基づき、2021年2月に米国で「CD19を標的とした遺伝子改変自家T細胞免疫療法であり、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)非特定型(低悪性度リンパ腫から形質転換したDLBCLを含む)、高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫Grade 3Bを含む、2回以上の全身療法後の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫の成人患者の治療」を適応として、2022年4月に欧州で「2回以上の全身療法後の、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫(PMBCL)、Grade 3Bの濾胞性リンパ腫(FL3B)の成人患者の治療」を適応として承認された。前治療歴が1つの再発又は難治性のLBCLに対しては、一次治療後に再発又は難治性のアグレッシブB細胞NHL患者を対象とした国際共同第III相試験(JCAR017-BCM-003試験/TRANSFORM試験)、海外第II相試験(017006試験/TRANSCEND-PILOT-017006試験)及び国際共同第II相試験(JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)のコホート2を実施した。これらの臨床試験の結果から、一次治療後に再発又は難治性のアグレッシブB細胞NHL患者において、自家造血幹細胞移植適応の有無にかかわらず、二次治療としての本品の有効性と安全性が示されたことから、米国では製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022年6月に「CD19を標的とした遺伝子改変自家T細胞免疫療法であり、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)非特定型(低悪性度リンパ腫から形質転換したDLBCLを含む)、高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫Grade 3Bを含む、大細胞型B細胞リンパ腫(LBCL)の成人患者で、以下のいずれかを満たす場合の治療(一次治療の化学免疫療法に難治性又は12ヵ月以内に再発/一次治療の化学免疫療法に難治性又は再発で、併存疾患あるいは年齢のために造血幹細胞移植(HSCT)の適応がない/2回以上の全身療法後の再発又は難治性)」への適応追加が承認された。

なお、本品は2016年12月に、米国食品医薬品局(FDA)よりBreakthrough Therapyに指定され、欧州医薬品庁(EMA)によりPRIMEに指定されている。

本邦においては、2020年6月に、海外第I相試験(017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)、国際共同第II相試験(JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)(コホート1及びコホート3)の成績に基づき、承認申請を行い、2021年3月に三次治療以降の再発又は難治性のLBCL及び再発又は難治性のFL(Grade 3B)に対する製造販売承認を取得した。

その後、2022年3月に、国際共同第III相試験(JCAR017-BCM-003試験/TRANSFORM試験)、海外第II相試験(017006試験/TRANSCEND-PILOT-017006試験)、国際共同第II相試験(JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)(コホート2)の成績に基づき、一部変更承認申請を行い、2022年12月に二次治療の再発又は難治性のLBCL及び再発又は難治性のFL(Grade 3B)に対する一部変更承認を取得した。2023年11月に、日本人を含む再発又は難治性のインドレント(低悪性度)B細胞NHL患者を対象とした国際共同第II相試験(JCAR017-FOL-001試験/TRANSCEND FL試験)(コホート1、コホート2及びコホート3)の成績に基づき、再発又は難治性のFL(Grade 1、2、3A)の適応追加に係る一部変更承認申請を行い、2024年8月に二次治療の再発又は難治性のLBCL及び再発又は難治性のFLに対する一部変更承認を取得した。

なお、本品は2018年10月に「アグレッシブB細胞性非ホジキンリンパ腫」を対象疾患として、2023年3月に「濾胞性リンパ腫(Grade 1、2、3A)及び辺縁帯リンパ腫」を対象疾患として、希少疾病用再生医療等製品に指定された。

本邦における本品の承認された効能、効果又は性能は以下のとおりである。

【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。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本品は、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。

(15ページ参照)

(2) *in vitro*試験及びマウスを用いた試験において、本品に含まれるCAR T細胞成分は、抗CD19モノクローナル抗体由来の一本鎖可変フラグメントによりヒトCD19発現細胞を特異的に認識し、本品細胞の活性化、細胞増殖、炎症性サイトカインの放出、及び細胞傷害作用を誘導することが示された。

(46～56ページ参照)

(3) 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(JCAR017-BCM-003試験/TRANSFORM試験)の有効性評価集団(ITT解析対象集団)184例(日本人9例を含む)について、主要評価項目とされた無イベント生存期間中央値(95%CI)は、本品群10.1ヵ月(6.1-NE)、標準治療群2.3ヵ月(2.2-4.3)であり、標準治療群に対する本品群の有意な延長が検証された(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)。

詳細は「V. 5. 臨床成績」の項参照。

(25～29ページ参照)

(4) 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(017006試験/TRANSCEND-PILOT-017006試験)における全奏効割合は、有効性評価集団(本品投与有効性解析対象集団)61例において80.3%(95%CI:68.2-89.4)であった。詳細は「V. 5. 臨床成績」の項参照。

(30～33ページ参照)

(5) 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(017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)のDLBCLコホートにおける全奏効割合は、主たる有効性評価集団(PAS集団)133例で74.4%(95%CI:66.2-81.6)であった。詳細は「V. 5. 臨床成績」の項参照。

(21～24ページ参照)

(6) 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(JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)(コホート1及びコホート3)の本品が投与された34例(日本人10例を含む)について、主要評価項目とされた全奏効割合(95%CI)は58.8%(40.7-75.4)であり、閾値40%に対して統計的に有意であった。また、コホート3の日本人集団10例の全奏効割合(95%CI)は70.0%(34.8-93.3)であった。

なお、2020年6月19日データカットオフ時点における全体集団46例及び日本人集団10例の全奏効割合(95%CI)はそれぞれ63.0%(47.5-76.8)及び70.0%(34.8-93.3)であった。

詳細は「V. 5. 臨床成績」の項参照。

(34～40ページ参照)

(7) 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国際共同第Ⅱ相試験(JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)(コホート2)の本品が投与された27例(日本人2例を含む)について、主要評価項目とされた全奏効割合(95%CI)は63.0%(42.4-80.6)であった。

詳細は「V. 5. 臨床成績」の項参照。

(34～40ページ参照)

(8) 再発又は難治性のインドレント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(JCAR017-FOL-001試験/TRANSCEND FL試験)において、三次治療以降で本品が投与された濾胞性リンパ腫患者(コホート1及びコホート2)の有効性解析対象集団101例(日本人8例を含む)について、主要評価項目とされた全奏効割合(95%CI)は97.0%(91.6-99.4)であり、閾値60%に対して統計的に有意であった。また、コホート1及びコホート2の日本人集団8例の全奏効割合(95%CI)は100%(63.1-100)であった。本試験において、二次治療で本品が投与された高リスク濾胞性リンパ腫患者(コホート3)の有効性解析対象集団23例(日本人1例を含む)について、主要評価項目とされた全奏効割合(95%CI)は95.7%(78.1-99.9)であり、閾値50%に対して統計的に有意であった。また、日本人1例でも奏効が認められた。なお、コホート1及び2における主要評価項目の解析とコホート3における主要評価項目の解析の間で仮説検定の多重性の調整はなされていない。

詳細は「V. 5. 臨床成績」の項参照。

(41～45ページ参照)

(9) 安全性

重大な副作用として、サイトカイン放出症候群(46.1%)、神経系事象(32.6%)、感染症(5.8%)、血球減少(34.1%)、低γグロブリン血症(6.1%)、infusion reaction(0.6%)、腫瘍崩壊症候群(0.2%)が報告されている。

詳細は「Ⅷ. 8. 不具合・副作用」の項参照。

(70～81ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本品は、投与を受ける患者のT細胞に、ヒトCD19を標的とするキメラ抗原受容体 (CAR) を遺伝子導入した遺伝子改変自家T細胞製剤であり、投与されるCD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の細胞数の不均一性を低減させる目的で、予め規定された細胞成分比で構成される。

(11ページ参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
最適使用推進ガイドライン	有	リソカブタゲン マラルユーセルの最適使用推進ガイドラインの一部改正について (医薬機審発0816第1号：令和6年8月16日) (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品情報検索ページ参照)
保険適用上の留意事項通知	有	リソカブタゲン マラルユーセル製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について (保医発0518第4号：令和3年5月18日) 使用薬剤の薬価 (薬価基準)の一部改正等について (保医発0518第3号：令和3年5月18日) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2024年8月16日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

本品は、承認条件、最適使用推進ガイドラインの施設要件、医師要件に基づき使用の制限をしている。
(「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ブレヤンジ®静注

(2) 洋 名

Breyanzi

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般的名称

(1) 和 名(命名法)

リソカブタゲン マラルユーセル

(2) 洋 名(命名法)

lisocabtagene maraleucel (INN)

(3) ステム

cell expressed antibody and T cell activation: -cabta-

gene therapy substances: -gene

lymphocytes/monocytes/APC (white cells): -leu-

substances for cell therapies: -cel

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名(命名法)又は本質

本品は患者の末梢血単核球からCD4陽性T細胞及びCD8陽性T細胞を選別し、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入によってCD19を標的とするキメラ抗原受容体を発現させた遺伝子改変自己T細胞製品である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

liso-cel

開発コード: JCAR017

Ⅲ. 構成細胞に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当しない

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 構成細胞の各種条件下における安定性

該当しない

3. 構成細胞の確認試験法、定量法

該当しない

IV. 製品に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製品の外観及び性状

無色～黄色又は黄褐色のわずかに半透明～不透明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製品の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製品の組成

(1) 構成細胞の含量及び副成分

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
副成分	凍結保存液	75vol% (7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有)
	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
副成分	凍結保存液	75vol% (7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有)
	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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的外細胞、ビーズ等

6. 製品の各種条件下における安定性

長期保存試験：液体窒素気相下（-130℃以下）で12ヵ月間安定であった。

7. 調製法及び解凍後の安定性

調製法

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。

室温で完全に融解してから本品を投与すること。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。

解凍後の安定性

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。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

バイアル2種（CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞）を別々の内箱に入れ、内箱を1つの外箱に入れる。

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：環状オレフィンコポリマー

11. 別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

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。

V. 治療に関する項目

1. 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。

【解説】

本品の効能、効果又は性能は、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(JCAR017-BCM-003試験/TRANSFORM試験)^{4,5)}、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(017006試験/TRANSCEND-PILOT-017006試験)^{6,7)}及び国際共同第Ⅱ相試験(JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)のコホート2⁸⁾、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(017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)^{9,10)}、2つ以上の化学療法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国際共同第Ⅱ相試験(JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)のコホート1及びコホート3¹¹⁾、再発又は難治性のインドレント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(JCAR017-FOL-001試験/TRANSCEND FL試験)のコホート1及び2(2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者)、コホート3(1レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の高リスク濾胞性リンパ腫患者)¹²⁾における対象患者、有効性及び安全性の結果に基づき設定した。

2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

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。

【解説】

本品の使用に際しては、適切な患者を選択するとともに、有効性及び安全性に基づくベネフィットとリスクを十分理解しておく必要があることから、《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》として付記した。

3. 用法及び用量又は使用方法

(1) 用法及び用量又は使用方法の解説

〈医療機関での白血球アフレーシス～製造施設への輸送〉

1. 白血球アフレーシス

白血球アフレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフレーシス産物の輸送

採取した白血球アフレーシス産物を、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。

(2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠¹³⁾

〈医療機関での白血球アフレーシス～製造施設への輸送〉

本品は患者のT細胞より製造するCAR T細胞療法であるため、医療機関での白血球アフレーシス、白血球アフレーシス産物の製造施設への輸送等が必要となる。また、一連の手順では、厳密な温度管理が必要となることから明記した。

〈医療機関での受入れ～投与〉

3. 本品の受領及び保存

本品の医療機関での受入れ及び保存の際は、温度管理が必要となることから明記した。

4. 投与前の前処置

下記①～③の設定根拠に基づき、リンパ球除去化学療法（LDC）として、「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。」を設定した。

- ①LDCとしてフルダラビン及びシクロホスファミドを投与した場合、CAR T細胞の増殖、持続性及び抗腫瘍活性の改善がみられたことが報告されている。
- ②当該用量及び用法のLDCにより、CAR T細胞の投与により認められる心毒性及び神経系事象の回復までの時間が短縮したことが報告されている。

- ③海外第I相試験及び国際共同第II相試験いずれにおいても当該用量及び用法を用いており、投与実績がある。

5. 本品の投与

本品の用量反応性を評価した海外第I相試験における本品の投与量は、CAR発現生T細胞として 50×10^6 個(単回又は2回投与)、 100×10^6 個(単回投与)、 150×10^6 個(単回投与)だった。また、国際共同第II相試験における本品の投与量は、CAR発現生T細胞として 100×10^6 個(単回投与)だった。海外第I相試験及び国際共同第II相試験の結果、本品の有用性が示され、下記①～③の設定根拠から「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。」を用法及び用量とした。

- ①海外第I相試験において最も投与実績が多い用法及び用量であった。
②国際共同第II相試験における用法及び用量であった。
③海外第I相試験の結果、投与量増加や高用量の場合、サイトカイン放出症候群及び治験責任医師によって特定された神経系事象等の発現割合が増加する傾向が認められたことから、本品の安全性を担保するため、当該用量及び用法が適切と考えられた。

なお、海外第I相試験のDLBCL安全性解析対象集団の単回投与の患者に投与した最も少ないCAR T細胞数が 44×10^6 個であったこと等から、製品のCAR T細胞数を $44 \times 10^6 \sim 100 \times 10^6$ 個と設定した。この細胞数の範囲であれば、上述した結果より本品の有用性(良好な有効性及び忍容可能な安全性)が期待できると考えられた。また、本品の組成を標準化するために、CD4細胞とCD8細胞の目標成分比として1(範囲：0.8-1.2)を設定した。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意

《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。

【解説】

本品の使用に際しては、電子添文のみでなく、マニュアル(「製品用MNC採取手順書—日本版」、
「ブレヤンジ®静注投与マニュアル」及び「適正使用ガイド」)等も参照する必要があることから、設定した。

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）

【解説】

リンパ球除去化学療法及び本品投与により、重篤な副作用が発現する可能性がある。投与前の患者の状態を確認し、状態によっては手順を延期する必要があることから設定した。

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、トシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。
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。

【解説】

前処置

CAR T細胞の生着及び増殖・活性化のために、本品投与前の前処置としてリンパ球除去化学療法を行う必要があることから記載した。

本品の投与

- 1～3. 本品は自家細胞療法の製品であり、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てはならない。投与前に本品の患者識別情報が患者と一致していることを確認する必要があるため設定した。
4. infusion reactionのリスクを抑えるため、臨床試験で規定されていた前投薬を参考に設定した。
5. 本品投与後にサイトカイン放出症候群があらわれる可能性があり、緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）の準備が必要であることから設定した。
6. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合は、汚染のリスクが否定できないことから設定した。
- 7～9. 本品の投与を適切に行うために設定した。
10. 放射線照射により本品が失活する可能性があるため設定した。
11. 本品の構成細胞が白血球除去フィルターにより除去される可能性があるため設定した。
12. 本品は自家細胞療法の製品であり、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てはならない。投与前に本品の患者識別情報が患者と一致していることを再度確認する必要があるため設定した。
- 13～14. 本品の臨床試験での投与方法を参考に設定した。
15. 本品の製造ではレンチウイルスベクターを用いた遺伝子操作をしており、医療従事者等の人への影響や環境への影響を配慮し、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 2024年8月承認

試験	試験デザイン	対象	用法・用量	目的	資料区分
国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-FOL-001試験/TRANSCEND FL試験)* ¹ (コホート1、コホート2及びコホート3)	多施設共同、非盲検	再発又は難治性のインドレントB細胞非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者130例* ² 〔コホート1:外国人患者53例 日本人患者6例 コホート2:外国人患者45例 日本人患者3例 コホート3:外国人患者22例 日本人患者1例〕	CAR T細胞 100×10^6 個を単回静脈内投与	有効性 安全性 細胞動態	評価

*1 国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-FOL-001試験/TRANSCEND FL試験) は再発又は難治性のインドレントB細胞NHL患者の組織型及び前治療に応じて4つのコホートで構成されている。申請時の臨床データパッケージにてコホート4 (再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫 [MZL] 患者) の結果は含まれなかったため、記載は割愛した。

*2 本品の適合製品が投与された全ての患者 (本品投与解析対象集団)

2) 2022年12月承認

試験	試験デザイン	対象	用法・用量	目的	資料区分
国際共同第Ⅲ相試験 (JCAR017-BCM-003試験/TRANSFORM試験)	多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間	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184例* ¹ 〔外国人患者: 175例 日本人患者: 9例〕	本品群: CAR T細胞 100×10^6 個を単回静脈内投与 標準治療群: 標準化学療法及びそれに続く自家造血幹細胞移植併用大量化学療法	有効性 安全性	評価
海外第Ⅱ相試験 (017006試験/TRANSCEND-PILOT-017006試験)	多施設共同、非盲検	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61例* ²	CAR T細胞 100×10^6 個を単回静脈内投与	有効性 安全性 細胞動態	評価
国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)* ³ (コホート2)	多施設共同、非盲検	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27例* ² 〔外国人患者: 25例 日本人患者: 2例〕	CAR T細胞 100×10^6 個を単回静脈内投与	有効性 安全性 細胞動態	評価

*1 ランダム化された全ての患者 (ITT解析対象集団)

*2 本品の適合製品が投与された全ての患者 (本品投与解析対象集団)

*3 国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験) は再発又は難治性のアグレッシブB細胞NHL患者を組み入れた6つのコホートで構成されている。

3) 2021年3月承認

試験	試験デザイン	対象	用法・用量	目的	資料区分
海外第Ⅰ相試験 (017001試験/ TRANSCEND NHL 001試験) ^{*1} (びまん性大細胞 型B細胞リンパ腫 [DLBCL] コホート)	多施設共同、 非盲検	再発又は難治性のB細胞 NHL患者269例 ^{*2}	以下のいずれかの用量 を静脈内投与 ・CAR T細胞 50×10^6 個を単回投与 ・CAR T細胞 100×10^6 個を単回投与 ・CAR T細胞 150×10^6 個を単回投与 ・CAR T細胞 50×10^6 個を2回投与(投与間隔 は14日間)	安全性 有効性 細胞動態	評価
国際共同第Ⅱ相 試験(JCAR017- BCM-001試験/ TRANSCEND WORLD試験) ^{*3} (コホート1及び コホート3 [日本人集団])	多施設共同、 非盲検	再発又は難治性のアグ レッシブB細胞NHL 患者46例 ^{*4} 〔コホート1:36例 コホート3[日本人 集団]:10例〕	CAR T細胞 100×10^6 個を単回静脈内投与	有効性 安全性 細胞動態	評価

- *1 海外第Ⅰ相試験(017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)はDLBCLコホートとマントル細胞リンパ腫(MCL)コホートで構成されている。
 *2 DLBCLコホートで本品の適合製品が1回以上投与された全ての患者(安全性解析対象集団)
 *3 国際共同第Ⅱ相試験(JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)は再発又は難治性のアグレッシブB細胞NHL患者を組み入れた6つのコホートで構成されている。
 *4 本品の適合製品が投与された全ての患者(本品投与集団)

注) 本品の【効能、効果又は性能】及び【用法及び用量又は使用方法】(抜粋)は、以下のとおりである。

【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。

【用法及び用量又は使用方法】(抜粋)

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。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

(海外第I相試験(017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)(DLBCLコホート))^{9,10)}

※本試験は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)コホートとマントル細胞リンパ腫(MCL)コホートで構成されている。
ここでは、承認時評価資料として評価されたDLBCLコホートについて示す。

試験デザイン	第I相、非盲検、多施設共同試験
対象	再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)患者 ・主解析対象集団(PAS集団):133例(2019年4月12日データカットオフ) ・有効性解析対象集団:255例(2019年4月12日データカットオフ)/256例(2019年8月12日データカットオフ) ・安全性解析対象集団:269例(2019年8月12日データカットオフ)
主な選択基準	・18歳以上 ・以下に適合する患者 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)非特定型(NOS)(インドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLを含む)、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、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫(PMBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)Grade 3Bのいずれかを有し、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)による治療を受けており、かつ2つ以上の化学療法又は自家造血幹細胞移植(HSCT)実施後に再発又は難治性疾患と診断された患者 ・「ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫の初期評価、病期分類及び治療効果判定に関する推奨:Lugano分類 ¹⁴⁾ 」に従い、ポジトロンコンピュータ断層撮影法(PET)陽性疾患を有する患者 ・直近の再発で組織学的に診断が確認されている、又はスクリーニング時に1ヵ所以上の腫瘍病変部位に生検到達可能と判断された場合、確定診断するために治療前に生検(可能であれば切除)を受ける意思がある患者 ・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0又は1の患者(治験実施計画書第5版改訂までECOG PSが2の患者も登録可能) ・臓器の機能が適切な患者
主な除外基準	・悪性腫瘍による病変が中枢神経系(CNS)のみの患者(注:続発性CNS病変を有する患者は本試験に参加可能) ・他の原発性悪性腫瘍の既往歴があり、2年間未満しか寛解が維持されていない患者(黒色腫以外の皮膚癌、完全に治療した再発リスクの低いステージ1の固形腫瘍、根治している限局性前立腺癌、生検で確認された子宮頸部上皮内癌、パパニコロウ[PAP]塗抹検査で確認された扁平上皮内病変を除く) ・白血球アフェレーシスの実施前6ヵ月以内にアテムツズマブを投与されたか、白血球アフェレーシスの実施前3ヵ月以内にフルダラビン又はクラドリビンを投与された患者 ・スクリーニング時に活動性B型肝炎、C型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス(HIV)に罹患中の患者 ・白血球アフェレーシスの実施時又は本品の投与時に、適切な抗生物質投与又はその他の治療にもかかわらず、真菌、細菌、ウイルス又はその他の病原体によるコントロールできない全身性感染症がある患者 ・急性又は慢性的移植片対宿主病(GVHD)がある患者 ・過去6ヵ月以内に以下のいずれかの心血管系の既往歴・手術歴がある患者 - ニューヨーク心臓協会(NYHA)分類Ⅲ又はⅣの心不全 - 心血管形成術又は心臓ステント留置術 - 心筋梗塞 - 不安定狭心症 - その他の臨床的に重大な心疾患 ・てんかん、痙攣発作、不全麻痺、失語症、脳卒中、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、精神病等の臨床的に重大なCNS病態の既往歴又は現病がある患者

<p>試験方法</p>	<p>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。</p> <p><u>前治療期</u>:スクリーニングで適格と判断された患者に対して、白血球アフェレーシスを実施した。本品の製造中は、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。</p> <p><u>治療期</u>:前治療としてリンパ球除去化学療法(LDC)^{注)}を行い、LDC終了2~7日後に本品を静脈内投与した。</p> <p>本試験は用量設定試験として計画されたため、安全性及び抗腫瘍効果に必要な本品の用量及び投与スケジュールを評価する用量設定(DF)パート、有効性及び安全性をさらに評価する用量拡大(DE)パート、推奨用量及び投与スケジュールで投与したときの安全性及び有効性をさらに評価する用量確認(DC)パートが設定された。本品は以下の用量レベル1-3を設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・用量レベル1(DL1):CAR T細胞50×10^6個(CD8細胞25×10^6個、CD4細胞25×10^6個)[単回投与(DL1S)、2回投与(DL1D)] ・用量レベル2(DL2):CAR T細胞100×10^6個(CD8細胞50×10^6個、CD4細胞50×10^6個)[単回投与(DL2S)] ・用量レベル3(DL3):CAR T細胞150×10^6個(CD8細胞75×10^6個、CD4細胞75×10^6個)[単回投与(DL3S)] <p>本品を2回投与する場合には、2回目の投与前にLDCは実施せず、1回目の本品投与の約14日後に2回目を投与した。DL1Sから割り付けを開始し、その後DL1D、DL2S、最終的にDL3Sに割り付けた。DFパート及びDEパートにおけるDL1S、DL2Sでの有効性、安全性及び細胞動態データに基づきDCパートでの推奨用量は100×10^6個と決定された。</p> <p>最初の治療効果判定を、単回投与では本品投与28日後に実施し、2回投与では2回目の本品投与28日後に実施した。</p> <p><u>治療後追跡調査期</u>: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。</p> <p>注)生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のLDCを行い、LDCの終了から2~7日後に本品を投与することとされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シクロホスファミド300mg/m^2及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m^2をいずれも1日1回、3日間点滴静脈内投与。また、患者の状態(腎機能障害等)に応じてフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。 <p>なお、3日間のLDC実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>安全性(重篤な有害事象及び臨床検査値異常を含む有害事象の種類、発現割合、重症度)、修正連続的評価法(mCRM)を用いて推定した用量制限毒性の確率(p[DLT])、全奏効割合(ORR)</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>完全奏効割合(CRR)、奏効持続期間(DOR)、無増悪生存期間(PFS)、PFS比、全生存期間(OS)、健康関連QOLの変化、細胞動態</p>
<p>データカットオフ日</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・PAS集団:2019年4月12日 ・有効性解析対象集団:2019年4月12日/2019年8月12日 ・安全性解析対象集団:2019年8月12日

結果

患者背景 (安全性解析対象集団):

	DL2S (n=177)	DL1S (n=45)	DL1D (n=6)	DL3S (n=41)	全体 (n=269)
B細胞NHLの種類					
DLBCL NOS	94 (53.1)	21 (46.7)	2 (33.3)	20 (48.8)	137 (50.9)
DLBCLの形態を示す <i>MYC</i> 及び <i>BCL2</i> と <i>BCL6</i> の両方か一方 の再構成を伴う高悪 性度B細胞リンパ腫*1	26 (14.7)	6 (13.3)	1 (16.7)	3 (7.3)	36 (13.4)
インドレトリンパ腫 から形質転換した DLBCL	41 (23.2)	16 (35.6)	3 (50.0)	18 (43.9)	78 (29.0)
FL	34 (19.2)	12 (26.7)	1 (16.7)	13 (31.7)	60 (22.3)
MZL	4 (2.3)	2 (4.4)	1 (16.7)	3 (7.3)	10 (3.7)
CLL/SLL	2 (1.1)	1 (2.2)	1 (16.7)	1 (2.4)	5 (1.9)
その他*2	1 (0.6)	1 (2.2)	0	1 (2.4)	3 (1.1)
FL Grade 3B	2 (1.1)	1 (2.2)	0	0	3 (1.1)
PMBCL	14 (7.9)	1 (2.2)	0	0	15 (5.6)
難治性又は再発*3					
難治性	143 (80.8)	37 (82.2)	5 (83.3)	28 (68.3)	213 (79.2)
再発	34 (19.2)	8 (17.8)	1 (16.7)	13 (31.7)	56 (20.8)
化学療法への反応性*4					
化学療法に難治性	123 (69.5)	31 (68.9)	6 (100)	21 (51.2)	181 (67.3)
auto-HSCT後 12ヵ月未満の再発	29 (16.4)	12 (26.7)	2 (33.3)	3 (7.3)	46 (17.1)
直近の化学療法 に難治性	94 (53.1)	19 (42.2)	4 (66.7)	18 (43.9)	135 (50.2)
化学療法に感受性 あり	54 (30.5)	14 (31.1)	0	20 (48.8)	88 (32.7)
過去の全身療法レジメン数*5					
1レジメン*6	6 (3.4)	1 (2.2)	1 (16.7)	1 (2.4)	9 (3.3)
2レジメン	80 (45.2)	14 (31.1)	1 (16.7)	26 (63.4)	121 (45.0)
3レジメン	45 (25.4)	12 (26.7)	1 (16.7)	10 (24.4)	68 (25.3)
4レジメン	26 (14.7)	11 (24.4)	2 (33.3)	4 (9.8)	43 (16.0)
5レジメン以上	20 (11.3)	7 (15.6)	1 (16.7)	0	28 (10.4)

n (%)

*1 インドレトリンパ腫から形質転換したDLBCLは除外した。

*2 内訳はワルデンストローム・マクログロブリン血症が2例、FL50%及びエプスタイン・バーウイルス (EBV) 陽性50%が1例であった。

*3 直近の全身療法又はHSCTでCRを示した患者は再発、直近の治療でCRに至らなかった患者は難治性とした。

*4 auto-HSCT後12ヵ月未満で再発した患者、直近の化学療法でSD又はPDを示した患者を、化学療法に難治性とした。それ以外の患者を化学療法に感受性ありとした。

*5 HSCT及び単独で実施した髄腔内化学療法は全身療法から除外した。

*6 9例中8例は全身療法歴が1レジメンのみであったが、治験責任医師がNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインに従って2レジメンの治療歴があると判断したため、組み入れられた。1例は治療歴が1レジメンのみであったが、直近の化学免疫療法後の生検で難治性と診断された患者を登録することが可能となった治験実施計画書に基づき適格と判断された。

データカットオフ: 2019年8月12日

結果
(続き)

有効性 (PAS集団) :

2019年4月12日データカットオフ時点において、PAS集団133例について、主要評価項目とされたORR^{*1} [95%CI] ^{*2}は74.4% [66.2-81.6]であり、95%CIの下限が事前に規定された閾値40%を上回った。

有効性 (有効性解析対象集団) :

2019年4月12日データカットオフ時点において、有効性解析対象集団255例におけるORR^{*1} [95%CI] ^{*2}は72.9% [67.0-78.3]であった。

なお、2019年8月12日データカットオフ時点において、有効性解析対象集団256例におけるORR^{*1} [95%CI] ^{*2}は72.7% [66.8-78.0]であった。

全体 (n=255)	
ORR ^{*1} [主要評価項目]	
n (%) [95%CI] ^{*2}	186 (72.9) [67.0-78.3]
CRR ^{*3} [副次評価項目]	
n (%) [95%CI] ^{*2}	135 (52.9) [46.6-59.2]
DOR ^{*4} [副次評価項目]	
中央値、月 [95%CI] ^{*5}	(n=186) 13.3 [8.2-NR]
PFS ^{*6} [副次評価項目]	
中央値、月 [95%CI] ^{*5}	6.8 [3.3-11.8]
OS ^{*7} [副次評価項目]	
中央値、月 [95%CI] ^{*5}	19.9 [10.9-NR]

NR: 到達せず

*1 Lugano効果判定基準2014に基づく独立審査委員会 (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 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。

*4 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又は死亡までのいずれか早い時点までの期間。

*5 Kaplan-Meier法による両側95%CI。

*6 本品の初回投与日からLugano効果判定基準2014に基づくIRCの判定によるPD又は死亡までのいずれか早い時点までの期間。

*7 本品の初回投与日から死亡までの期間。

データカットオフ: 2019年4月12日

安全性 (安全性解析対象集団) :

有害事象は安全性解析対象集団269例中267例 (99.3%) に認められた。主な有害事象 (発現割合30%以上) は、好中球減少症169例 (62.8%)、貧血129例 (48.0%)、疲労119例 (44.2%)、サイトカイン放出症候群113例 (42.0%)、悪心90例 (33.5%)、血小板減少症84例 (31.2%)であった。

このうち、本品と因果関係ありと判定された有害事象は201例 (74.7%) に認められた。主な副作用 (発現割合10%以上) は、サイトカイン放出症候群113例 (42.0%)、疲労48例 (17.8%)、好中球減少症44例 (16.4%)、貧血37例 (13.8%)、頭痛36例 (13.4%)、血小板減少症、錯乱状態各31例 (11.5%)、振戦30例 (11.2%)、低血圧28例 (10.4%)等であった。

重篤な有害事象は122例 (45.4%) に認められた。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44例 (16.4%)、脳症14例 (5.2%)、好中球減少症11例 (4.1%)、発熱性好中球減少症、血小板減少症、発熱各10例 (3.7%)、失語症9例 (3.3%)、肺炎、錯乱状態、低血圧各8例 (3.0%)、精神状態変化7例 (2.6%)であった。

死亡に至った有害事象は7例 (2.6%) に認められた。内訳は、進行性多巣性白質脳症、敗血症ショック、びまん性肺胞障害、肺出血、心筋症、多臓器機能不全症候群、白質脳症各1例 (0.4%)であった。

データカットオフ: 2019年8月12日

その他:

白血球アフェレーシスが実施された患者344例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は27例であった。

注) 本品の【用法及び用量又は使用方法】(抜粋)は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈国際共同第Ⅲ相試験 (JCAR017-BCM-003試験/TRANSFORM試験)〉^{4,5)}

※本中間解析 (2021年3月8日データカットオフ) は、情報分数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。

試験デザイン	第Ⅲ相、ランダム化、非盲検、並行群間、多施設共同試験
対象	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性の解析対象集団 (ITT解析対象集団) : 184例 (標準治療群 : 92例、本品群 : 92例) (2021年3月8日データカットオフ) ・安全性の解析対象集団 (安全性解析対象集団) : 183例 (標準治療群 : 91例、本品群 : 92例) (2021年3月8日データカットオフ)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上75歳以下 ・世界保健機関 (WHO) 分類2016年に基づき、組織学的検査で確認された、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 非特定型 (NOS) (<i>de novo</i>又は低悪性度NHLからの形質転換)、DLBCLの形態を示す<i>MYC</i>及び<i>BCL2</i>と<i>BCL6</i>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及びトリプルヒットリンパ腫)、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 (続発性中枢神経系 [CNS] リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした) ・アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む1つの化学免疫療法歴があり、難治性 (PD、SD、PR又はCR達成後3ヵ月経過前に再発) 又は再発した (CR達成後3ヵ月以上経過後かつ12ヵ月以内の再発) 患者 ・「ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫の初期評価、病期分類及び治療効果判定に関する推奨 : Lugano分類¹⁴⁾」に従い、ポジトロンコンピュータ断層撮影法 (PET) 陽性疾患を有する患者 ・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0又は1の患者 ・臓器の機能が適切な患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・造血幹細胞移植 (HSCT) の適応がない患者 ・同種造血幹細胞移植が予定されている患者 ・原発性皮膚大細胞型B細胞リンパ腫、エプスタイン・バーウイルス陽性DLBCL、パークットリンパ腫、又は慢性リンパ性白血病若しくは小リンパ球性リンパ腫からの形質転換 (リヒター形質転換) を有する患者 ・他の悪性腫瘍の既往歴があり、寛解維持の期間が2年間未満の患者 (皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変 [TNM (腫瘍、リンパ節転移、遠隔転移) 臨床病期分類のT1a又はT1b] 又は治療可能な前立腺癌、その他の完全に切除された低再発リスクのステージ1の固形癌を除く) ・過去に遺伝子治療製品又はCD19標的療法を受けた患者 ・活動性B型肝炎あるいはC型肝炎に罹患中、又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の既往歴のある、及び罹患中の患者 ・適切な抗生物質投与又はその他の治療にもかかわらず、真菌、細菌、ウイルス又はその他の病原体 (結核を含む) によるコントロールできない全身性感染症がある患者 ・免疫抑制療法を要する活動性自己免疫疾患を有する患者 ・過去6ヵ月以内に以下のいずれかの心血管系の既往歴・手術歴がある患者 <ul style="list-style-type: none"> - ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類Ⅲ又はⅣの心不全 - 心血管形成術又は心臓ステント留置術 - 心筋梗塞 - 不安定狭心症 - その他の臨床的に重大な心疾患 ・てんかん、痙攣発作、失語症、脳卒中、脳浮腫、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、精神病等の臨床的に重大なCNS病態の既往歴又は現病がある患者

<p>試験方法</p>	<p>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適応のアグレッシブB細胞NHLの成人患者を対象に、本品の有効性及び安全性を対照（標準化学療法及びそれに続くHSCT併用大量化学療法〔HDCT〕）と比較した。</p> <p>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。スクリーニング期：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。</p> <p>治療期：Day 1に患者を以下の標準治療群又は本品群のいずれかに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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 標準治療群：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。治験責任医師からの要請に基づき、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、本品の投与（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本品の投与後12ヵ月間追跡調査した。 <ul style="list-style-type: none"> - 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 本品群：Day 22に前治療としてリンパ球除去化学療法（LDC）^{注1}実施後、終了2～7日後に本品の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。本品の製造中は、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（標準治療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）。 <p>治療効果判定を、ランダム化9週間後（標準治療群：標準化学療法3サイクル実施後、本品群：本品投与5週間後）及び18週間後（標準治療群：HDCT開始8週間後、本品群：本品投与14週間後）に実施した。</p> <p>追跡調査期：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。</p> <ul style="list-style-type: none"> *1 リツキシマブ$375 \text{mg}/\text{m}^2$（Day 1）、デキサメタゾン40mg（Day 1～4）、シタラビン$2,000 \text{mg}/\text{m}^2 \times 2$（Day 2）、シスプラチン$100 \text{mg}/\text{m}^2$（Day 1） *2 リツキシマブ$375 \text{mg}/\text{m}^2$（Day 1）、イホスファミド$5,000 \text{mg}/\text{m}^2$（Day 2）、エトポシド$100 \text{mg}/\text{m}^2$（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$375 \text{mg}/\text{m}^2$（Day 1）、デキサメタゾン40mg（Day 1～4）、ゲムシタピン$1,000 \text{mg}/\text{m}^2$（Day 1及び8）、シスプラチン$75 \text{mg}/\text{m}^2$（Day 1） *4 標準的HDCTはBEAM（カルムスチン〔BCNU〕$300 \text{mg}/\text{m}^2$〔Day 1〕、エトポシド$200 \text{mg}/\text{m}^2$〔Day 2～5〕、シタラビン$200 \text{mg}/\text{m}^2$〔Day 2～5〕、メルファラン$140 \text{mg}/\text{m}^2$〔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。 <p>注) 生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のLDCを行い、LDCの終了から2～7日後に本品を投与することとされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シクロホスファミド$300 \text{mg}/\text{m}^2$及びフルダラビンリン酸エステル$30 \text{mg}/\text{m}^2$をいずれも1日1回、3日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。 ・なお、3日間のLDC実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。 <p>各薬剤の効能又は効果、用法及び用量等は、最新の電子添文を参照すること。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>無イベント生存期間（EFS）</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>主な副次評価項目：完全奏効割合（CRR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS） 副次評価項目：全奏効割合（ORR）、奏効持続期間（DOR）、安全性（重篤な有害事象及び臨床検査値異常を含む有害事象の種類、発現割合、重症度）など</p>
<p>評価基準</p>	<p>Lugano効果判定基準（2014）に基づき、IRCが判定した。</p>

統計手法	<p>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。</p> <p>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。CRRの解析及びp値の算出には、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。</p> <p>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。</p>																																																																																				
データカットオフ日	<p>・ITT解析対象集団：2021年3月8日 ・安全性解析対象集団：2021年3月8日</p>																																																																																				
結果	<p>患者背景 (ITT解析対象集団)：</p> <table border="1" data-bbox="472 611 1382 1559"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">日本人集団</th> <th colspan="2">全体</th> </tr> <tr> <th>標準治療群 (n=4)</th> <th>本品群 (n=5)</th> <th>標準治療群 (n=92)</th> <th>本品群 (n=92)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">B細胞NHLの種類</td> </tr> <tr> <td>DLBCL NOS</td> <td>4 (100)</td> <td>4 (80.0)</td> <td>57 (62.0)</td> <td>60 (65.2)</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>0</td> <td>1 (20.0)</td> <td>21 (22.8)</td> <td>22 (23.9)</td> </tr> <tr> <td>PMBCL</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>10 (10.9)</td> <td>8 (8.7)</td> </tr> <tr> <td>THRBCL</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4 (4.3)</td> <td>1 (1.1)</td> </tr> <tr> <td>FL Grade 3B</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (1.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">難治性又は再発^{*1}</td> </tr> <tr> <td>難治性</td> <td>3 (75.0)</td> <td>5 (100)</td> <td>68 (73.9)</td> <td>67 (72.8)</td> </tr> <tr> <td>再発</td> <td>1 (25.0)</td> <td>0</td> <td>24 (26.1)</td> <td>25 (27.2)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">化学療法への反応性^{*2}</td> </tr> <tr> <td>抵抗性</td> <td>1 (25.0)</td> <td>4 (80.0)</td> <td>18 (19.6)</td> <td>25 (27.2)</td> </tr> <tr> <td>感受性</td> <td>3 (75.0)</td> <td>1 (20.0)</td> <td>74 (80.4)</td> <td>67 (72.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">sAAIPI</td> </tr> <tr> <td>0又は1</td> <td>2 (50.0)</td> <td>2 (40.0)</td> <td>55 (59.8)</td> <td>56 (60.9)</td> </tr> <tr> <td>2又は3</td> <td>2 (50.0)</td> <td>3 (60.0)</td> <td>37 (40.2)</td> <td>36 (39.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>n (%)</p> <p>*1 一次治療でPD、SD、PR又はCR達成後3ヵ月経過前に再発した患者を難治性、CR達成後3ヵ月以上経過後かつ12ヵ月以内に再発した患者を再発とした。</p> <p>*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。</p> <p>データカットオフ：2021年3月8日</p> <p>有効性 (ITT解析対象集団)：</p> <p>2021年3月8日データカットオフ時点において、ITT解析対象集団184例について、主要評価項目とされたEFS^{*1}中央値 [95%CI]^{*2}は、本品群10.1ヵ月 [6.1-NE]、標準治療群2.3ヵ月 [2.2-4.3]であり、標準治療群に対する本品群の有意な延長が検証された (ハザード比 [95%CI]^{*3,4}:0.349 [0.229-0.530]、p<0.0001^{*5} [層別Cox比例ハザードモデル])。また、日本人集団9例のEFS^{*1}中央値 [95%CI]^{*2}は、本品群4.2ヵ月 [1.4-NE]、標準治療群8.6ヵ月 [2.7-NE]であった。</p> <p>なお、主な副次評価項目は、ITT解析対象集団184例について、CRR^{*6,7} (本品群 [95%CI]:66.3% [55.7-75.8]、標準治療群 [95%CI]:39.1% [29.1-49.9]、p<0.0001^{*5} [層別Cochran-Mantel-Haenszel検定]) 及びPFS^{*8} (ハザード比 [95%CI]^{*3,4}:0.406 [0.250-0.659]、p=0.0001^{*5} [層別Cox比例ハザードモデル])は、標準治療群と比較して本品群で統計的に有意な改善が認められたが、OS^{*9} (ハザード比 [95%CI]^{*3,4}:0.509 [0.258-1.004]、p=0.0257^{*5} [層別Cox比例ハザードモデル])は両群間で統計的な有意差は認められなかった。</p>		日本人集団		全体		標準治療群 (n=4)	本品群 (n=5)	標準治療群 (n=92)	本品群 (n=92)	B細胞NHLの種類					DLBCL NOS	4 (100)	4 (80.0)	57 (62.0)	60 (65.2)	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	1 (20.0)	21 (22.8)	22 (23.9)	PMBCL	0	0	10 (10.9)	8 (8.7)	THRBCL	0	0	4 (4.3)	1 (1.1)	FL Grade 3B	0	0	0	1 (1.1)	難治性又は再発 ^{*1}					難治性	3 (75.0)	5 (100)	68 (73.9)	67 (72.8)	再発	1 (25.0)	0	24 (26.1)	25 (27.2)	化学療法への反応性 ^{*2}					抵抗性	1 (25.0)	4 (80.0)	18 (19.6)	25 (27.2)	感受性	3 (75.0)	1 (20.0)	74 (80.4)	67 (72.8)	sAAIPI					0又は1	2 (50.0)	2 (40.0)	55 (59.8)	56 (60.9)	2又は3	2 (50.0)	3 (60.0)	37 (40.2)	36 (39.1)
	日本人集団		全体																																																																																		
	標準治療群 (n=4)	本品群 (n=5)	標準治療群 (n=92)	本品群 (n=92)																																																																																	
B細胞NHLの種類																																																																																					
DLBCL NOS	4 (100)	4 (80.0)	57 (62.0)	60 (65.2)																																																																																	
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	1 (20.0)	21 (22.8)	22 (23.9)																																																																																	
PMBCL	0	0	10 (10.9)	8 (8.7)																																																																																	
THRBCL	0	0	4 (4.3)	1 (1.1)																																																																																	
FL Grade 3B	0	0	0	1 (1.1)																																																																																	
難治性又は再発 ^{*1}																																																																																					
難治性	3 (75.0)	5 (100)	68 (73.9)	67 (72.8)																																																																																	
再発	1 (25.0)	0	24 (26.1)	25 (27.2)																																																																																	
化学療法への反応性 ^{*2}																																																																																					
抵抗性	1 (25.0)	4 (80.0)	18 (19.6)	25 (27.2)																																																																																	
感受性	3 (75.0)	1 (20.0)	74 (80.4)	67 (72.8)																																																																																	
sAAIPI																																																																																					
0又は1	2 (50.0)	2 (40.0)	55 (59.8)	56 (60.9)																																																																																	
2又は3	2 (50.0)	3 (60.0)	37 (40.2)	36 (39.1)																																																																																	

結果
(続き)

	日本人集団		全体	
	標準治療群 (n=4)	本品群 (n=5)	標準治療群 (n=92)	本品群 (n=92)
EFS* ¹ [主要評価項目]				
中央値、月 [95%CI]* ²	8.6 [2.7-NE]	4.2 [1.4-NE]	2.3 [2.2-4.3]	10.1 [6.1-NE]
ハザード比 [95%CI]* ^{3,4}	1.104 [0.100-12.236]		0.349 [0.229-0.530]	
片側p値* ^{4,5}	-		<0.0001	
CRR* ⁶ [主な副次評価項目]				
n (%) [95%CI]	3/4例	3/5例	36 (39.1) [29.1-49.9]	61 (66.3) [55.7-75.8]
片側p値* ^{5,7}	-		<0.0001	
PFS* ⁸ [主な副次評価項目]				
中央値、月 [95%CI]* ²	NE [8.6-NE]	4.2 [1.4-NE]	5.7 [3.9-9.4]	14.8 [6.6-NE]
ハザード比 [95%CI]* ^{3,4}	>9,999 [0.000-NE]		0.406 [0.250-0.659]	
片側p値* ^{4,5}	-		0.0001	
OS* ⁹ [主な副次評価項目]				
中央値、月 [95%CI]* ²	NE [13.8-NE]	NE [6.8-NE]	16.4 [11.0-NE]	NE [15.8-NE]
ハザード比 [95%CI]* ^{3,4}	1.137 [0.097-13.269]		0.509 [0.258-1.004]	
片側p値* ^{4,5}	-		0.0257	
ORR* ¹⁰ [副次評価項目]				
n (%) [95%CI]	3/4例	4/5例	44 (47.8) [37.3-58.5]	79 (85.9) [77.0-92.3]
DOR* ¹¹ [副次評価項目]				
中央値、月 [95%CI]* ²	(n=3) NE [6.3-NE]	(n=4) 2.0 [1.6-NE]	(n=44) 14.5 [4.2-NE]	(n=79) 12.6 [5.7-NE]
ハザード比 [95%CI]* ^{3,4}	>9,999 [0.000-NE]		0.782 [0.406-1.505]	

NE: 評価不能

*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 (標準治療群における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の判定)。

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

*3 標準治療群のハザードに対する本品群のハザードの比。

*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 有意水準 $\alpha=0.012$

*6 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。

*7 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。

*8 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。

*9 ランダム化から死因を問わない死亡までの期間。

*10 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。

*11 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。

データカットオフ: 2021年3月8日

結果
(続き)

安全性 (安全性解析対象集団) :

・全体

有害事象は、本品群92例全例(100.0%)、標準治療群91例中90例(98.9%)に認められた。主な有害事象(発現割合30%以上)は、本品群で、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%)、標準治療群で、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%)であった。

このうち、本品が投与された89例において、本品と因果関係ありと判定された有害事象は77例(86.5%)に認められた。主な副作用(発現割合10%以上)は、好中球減少症47例(52.8%)、サイトカイン放出症候群44例(49.4%)、血小板減少症36例(40.4%)、貧血32例(36.0%)、発熱16例(18.0%)、頭痛11例(12.4%)、疲労10例(11.2%)、リンパ球減少症9例(10.1%)等であった。

重篤な有害事象は、本品群44例(47.8%)、標準治療群44例(48.4%)に認められた。2%以上に認められた重篤な有害事象は、本品群で、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%)、標準治療群で、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%)であった。

投与中止に至った有害事象は、標準治療群4例(4.4%)に認められた。本品は単回投与であり、本試験において、本品群で投与中止に至った有害事象は認められなかった。死亡に至った有害事象は、本品群1例(1.1%)、標準治療群2例(2.2%)に認められた。内訳は、本品群で発育不全1例(1.1%)、標準治療群で敗血症、急性呼吸窮迫症候群各1例(1.1%)であった。

・日本人集団

有害事象は、本品群5例全例(100.0%)、標準治療群4例全例(100.0%)に認められた。主な有害事象(発現割合40%以上)は、本品群で、好中球減少症5例(100.0%)、血小板減少症、貧血、悪心、発熱、サイトカイン放出症候群各4例(80.0%)、しゃっくり3例(60.0%)、リンパ球減少症、疲労、食欲減退、肝機能異常、頭痛各2例(40.0%)、標準治療群で、好中球減少症、血小板減少症各4例(100.0%)、貧血、悪心、食欲減退各3例(75.0%)、リンパ球減少症、下痢、口内炎、発熱、敗血症、アレルギー性輸血反応各2例(50.0%)であった。

重篤な有害事象は、本品群で細菌性敗血症が1例(20.0%)に認められた。本試験において、標準治療群で重篤な有害事象は認められなかった。

本試験において、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は、両群ともに認められなかった。

データカットオフ：2021年3月8日

その他：

本品群で、白血球アフェレーシスが実施された患者92例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は2例であった。

〈海外第Ⅱ相試験(017006試験/TRANSCEND-PILOT-017006試験)〉^{6,7)}

試験デザイン	第Ⅱ相、非盲検、多施設共同試験
対象	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性の解析対象集団(本品投与有効性解析対象集団):61例(2021年9月24日データカットオフ) ・安全性の解析対象集団(本品投与解析対象集団):61例(2021年9月24日データカットオフ)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・以下に適合する患者 <ul style="list-style-type: none"> 世界保健機関(WHO)分類2016年に基づき、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)非特定型(NOS)(<i>de novo</i>又は濾胞性リンパ腫からの形質転換[tFL])、DLBCLの形態を示す<i>MYC</i>及び<i>BCL2</i>と<i>BCL6</i>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及びトリプルヒットリンパ腫)、FL Grade 3Bのいずれかと診断された患者(続発性中枢神経系[CNS]リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした) ・アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む1つの化学免疫療法歴があり、難治性又は再発した患者 ・大量化学療法(HDCT)及び造血幹細胞移植(HSCT)のいずれにも適応がない患者 ・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 <ol style="list-style-type: none"> ①70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が60%以下 ④心機能障害:左室駆出率が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/アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の2倍超 ・再発で組織学的に診断が確認されている患者 ・「ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫の初期評価、病期分類及び治療効果判定に関する推奨:Lugano分類¹⁴⁾」に従い、ポジトロンコンピュータ断層撮影法(PET)陽性疾患を有する患者 ・ECOG PSが0~2の患者 ・臓器の機能が適切な患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍による病変がCNSのみの患者(注:続発性CNS病変を有する患者は本試験に参加可能) ・他の原発性悪性腫瘍の既往歴があり、寛解維持の期間が2年間未満の患者(黒色腫以外の皮膚癌、完全に治療した再発リスクの低いステージ1の固形腫瘍、根治している限局性前立腺癌、生検で確認された子宮頸部上皮内癌、パパニコロウ[PAP]塗抹検査で確認された扁平上皮内病変を除く) ・過去にCD19標的療法を受けた患者 ・白血球アフェレーシスの実施前6ヵ月以内にアテムツズマブを投与されたか、白血球アフェレーシスの実施前3ヵ月以内にフルダラビン又はクラドリピンを投与された患者 ・スクリーニング時に活動性B型肝炎、C型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス(HIV)に罹患中の患者 ・白血球アフェレーシスの実施時又は本品の投与時に、適切な抗生物質投与又はその他の治療にもかかわらず、真菌、細菌、ウイルス又はその他の病原体によるコントロールできない全身性感染症がある患者 ・過去6ヵ月以内に以下のいずれかの心血管系の既往歴・手術歴がある患者 <ul style="list-style-type: none"> - ニューヨーク心臓協会(NYHA)分類Ⅲ又はⅣの心不全 - 心血管形成術又は心臓ステント留置術 - 心筋梗塞 - 不安定狭心症 - その他の臨床的に重大な心疾患 ・てんかん、痙攣発作、失語症、脳卒中、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、脳浮腫、器質性脳症候群、精神病等の臨床的に重大なCNS病態の既往歴又は現病がある患者

試験方法	<p>本試験は前治療期、治療期、追跡調査期の3期で構成された。</p> <p>前治療期:スクリーニングで適格と判断された患者に対して、白血球アフェレーシスを実施した。本品の製造中は、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)。</p> <p>治療期:前治療としてLDC^(注)を行い、終了2~7日後に本品の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。本品の投与後、最初の治療効果判定を投与28日後に実施した。</p> <p>追跡調査期: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。</p> <p>注)生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のLDCを行い、LDCの終了から2~7日後に本品を投与することとされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シクロホスファミド$300\text{mg}/\text{m}^2$及びフルダラビンリン酸エステル$30\text{mg}/\text{m}^2$をいずれも1日1回、3日間点滴静脈内投与。また、患者の状態(腎機能障害等)に応じてフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。 <p>なお、3日間のLDC実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。</p>																								
主要評価項目	全奏効割合 (ORR)																								
副次評価項目	安全性(重篤な有害事象及び臨床検査値異常を含む有害事象の種類、発現割合、重症度)、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)、健康関連QOLの変化、細胞動態など																								
評価基準	Lugano効果判定基準(2014)に基づき、IRCが判定した。																								
統計手法	有効性の解析は、本品投与前のIRCの判定で、PET陽性病変が認められ、かつ本品の投与を受けた有効性解析対象集団(本品投与有効性解析対象集団)に基づき実施した。主要評価項目であるIRC判定によるORRが50.2%以下を帰無仮説とし、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(CA082-014試験)に基づき設定した。主解析は、約62例の患者が本品による治療を受け、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。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。																								
データカットオフ日	<ul style="list-style-type: none"> ・本品投与有効性解析対象集団:2021年9月24日 ・本品投与解析対象集団:2021年9月24日 																								
結果	<p>患者背景(本品投与集団):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>全体 (n=61)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>B細胞NHLの種類</td> <td></td> </tr> <tr> <td>DLBCL NOS</td> <td>33 (54.1)</td> </tr> <tr> <td>tFL</td> <td>9 (14.8)</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>18 (29.5)</td> </tr> <tr> <td>FL Grade 3B</td> <td>1 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>難治性又は再発^{*1}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>難治性</td> <td>33 (54.1)</td> </tr> <tr> <td>再発</td> <td>28 (45.9)</td> </tr> <tr> <td>化学療法への反応性^{*2}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>抵抗性</td> <td>18 (29.5)</td> </tr> <tr> <td>感受性</td> <td>43 (70.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>n (%)</p> <p>*1 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)。</p> <p>*2 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。</p> <p>データカットオフ:2021年9月24日</p>		全体 (n=61)	B細胞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)	難治性又は再発 ^{*1}		難治性	33 (54.1)	再発	28 (45.9)	化学療法への反応性 ^{*2}		抵抗性	18 (29.5)	感受性	43 (70.5)
	全体 (n=61)																								
B細胞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)																								
難治性又は再発 ^{*1}																									
難治性	33 (54.1)																								
再発	28 (45.9)																								
化学療法への反応性 ^{*2}																									
抵抗性	18 (29.5)																								
感受性	43 (70.5)																								

結果
(続き)

有効性 (本品投与有効性解析対象集団) :

2021年9月24日データカットオフ時点において、本品投与有効性解析対象集団61例におけるORR*¹ [95%CI]*²は80.3% [68.2-89.4]であり、閾値50.2%に対して統計的に有意であった。

全体 (n=61)	
ORR* ¹ [主要評価項目]	
n (%) [95%CI]* ²	49 (80.3) [68.2-89.4]
片側p値* ³	<0.0001
CRR* ⁴ [副次評価項目]	
n (%) [95%CI]* ²	33 (54.1) [40.8-66.9]
DOR* ⁵ [副次評価項目]	
中央値、月 [95%CI]* ⁶	(n=49) 12.09 [6.24-NR]
CRが認められた患者におけるDOR* ⁷ [副次評価項目]	
中央値、月 [95%CI]* ⁶	(n=33) 21.65 [12.09-NR]
EFS* ⁸ [副次評価項目]	
中央値、月 [95%CI]* ⁶	7.23 [3.22-22.60]
PFS* ⁹ [副次評価項目]	
中央値、月 [95%CI]* ⁶	9.03 [4.17-NR]
OS* ¹⁰ [副次評価項目]	
中央値、月 [95%CI]* ⁶	NR [17.28-NR]

NR: 到達せず

*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 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 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。

*6 Kaplan-Meier法による両側95%CI。

*7 Lugano効果判定基準2014に基づくIRCの判定による最初のCRからPD又は死因を問わない死亡までの期間。

*8 本品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。

*9 本品の投与日から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。

*10 本品の投与日から死因を問わない死亡までの期間。

データカットオフ: 2021年9月24日

結果
(続き)

安全性 (本品投与解析対象集団) :

有害事象は本品投与解析対象集団61例中59例 (96.7%) に認められた。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%) であった。

このうち、本品と因果関係ありと判定された有害事象は48例 (78.7%) に認められた。主な副作用 (発現割合10%以上) は、サイトカイン放出症候群23例 (37.7%)、好中球減少症19例 (31.1%)、疲労17例 (27.9%)、貧血、振戦各10例 (16.4%)、白血球減少症、錯乱状態各8例 (13.1%)、血小板減少症、リンパ球減少症各7例 (11.5%) 等であった。

重篤な有害事象は20例 (32.8%) に認められた。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%) であった。

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%) であった。

データカットオフ：2021年9月24日

その他:

試験全体で、白血球アフェレーシスが実施された患者74例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は1例であった。

〈国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験) (コホート1及びコホート3) (コホート2)〉^{8,11)}

※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る。ここでは、承認時評価資料として評価されたコホート3(コホート1又はコホート2の組入れ条件に該当する日本人集団)と全体(コホート1[2つ以上の化学療法歴がある欧州患者集団]及びコホート3の合算)、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)について示す。

試験デザイン	第Ⅱ相、非盲検、多施設共同試験
対象	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ●コホート1及びコホート3 <ul style="list-style-type: none"> ・有効性評価可能集団: 34例 (2019年9月13日データカットオフ) / 46例 (2020年6月19日データカットオフ) ・本品投与集団: 37例 (2019年9月13日データカットオフ) / 46例 (2020年6月19日データカットオフ) ●コホート2 <ul style="list-style-type: none"> ・有効性の解析対象集団 (本品投与集団): 27例 (2022年3月2日データカットオフ) ・安全性の解析対象集団 (本品投与解析対象集団): 27例 (2022年3月2日データカットオフ)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・以下のいずれかに適合する患者 <p>コホート1(欧州を対象):</p> <p>世界保健機関 (WHO) 分類2016年に基づき、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 非特定型 (NOS) (<i>de novo</i>又は濾胞性リンパ腫からの形質転換 [tFL])、DLBCLの形態を示す<i>MYC</i>及び<i>BCL2</i>と<i>BCL6</i>の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、又はFL Grade 3Bと診断され、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2つ以上の化学療法実施後に再発又は難治性疾患と診断された患者 (続発性中枢神経系 [CNS] リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした)</p> <p>コホート2(欧州及び日本を対象):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・WHO分類2016年に基づき、DLBCL NOS (<i>de novo</i>又はtFL)、DLBCLの形態を示す<i>MYC</i>及び<i>BCL2</i>と<i>BCL6</i>の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、又はFL Grade 3Bと診断された患者 (続発性CNSリンパ腫を有する患者は組入れ可能とした) ・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つの化学免疫療法歴があり、難治性又は再発した患者 ・大量化学療法 (HDCT) 及び造血幹細胞移植 (HSCT) のいずれにも適応がない患者 ・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 <ol style="list-style-type: none"> ①70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以上 ③肺機能障害: Dinakara法を用いてヘモグロビン濃度を補正した一酸化炭素拡散能が60%以下 ④心機能障害: 左室駆出率が50%未満 ⑤腎機能障害: クレアチニンクリアランスが60mL/min未満 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/アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の2倍超、ビリルビンが2mg/dL以上、又はChild-Pugh BあるいはCの肝硬変 <p>コホート3(日本を対象):</p> <p>コホート1又はコホート2の組入れ条件に該当する日本人患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・直近の再発で組織学的に診断が確認されている患者 ・[ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫の初期評価、病期分類及び治療効果判定に関する推奨: Lugano分類¹⁴⁾]に従い、ポジトロンコンピュータ断層撮影法 (PET) 陽性疾患を有する患者 ・ECOG PSが0又は1の患者 (ECOG PSが2の患者は、移植非適応で他の全ての選択/除外基準に適合している場合、コホート2に登録可能とした) ・臓器の機能が適切な患者

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・他の悪性腫瘍の既往歴があり、寛解維持の期間が2年間未満の患者（皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変 [TNM (腫瘍、リンパ節転移、遠隔転移) 臨床病期分類のT1a又はT1b] 又は治癒可能な前立腺癌、その他の完全に切除された低再発リスクのステージ1の固形癌を除く) ・過去に遺伝子治療製品又はCD19標的療法を受けた患者 ・活動性B型肝炎あるいはC型肝炎に罹患中、又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の既往歴のある、及び罹患中の患者 ・白血球アフェレーシスの実施時又は本品の投与時に、適切な抗生物質投与又はその他の治療にもかかわらず、真菌、細菌、ウイルス又はその他の病原体（結核を含む）によるコントロールできない全身性感染症がある患者 ・急性又は慢性の移植片対宿主病 (GVHD) がある患者 ・過去6ヵ月以内に以下のいずれかの心血管系の既往歴・手術歴がある患者 <ul style="list-style-type: none"> - ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類Ⅲ又はⅣの心不全 - 心血管形成術又は心臓ステント留置術 - 心筋梗塞 - 不安定狭心症 - その他の臨床的に重大な心疾患 ・てんかん、痙攣発作、失語症、脳卒中、脳浮腫、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、精神病等の臨床的に重大な CNS 病態の既往歴又は現病がある患者
<p>試験方法</p>	<p>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。</p> <p><u>前治療期</u>: スクリーニングで適格と判断された患者に対して、白血球アフェレーシスを実施した。本品の製造中は、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。</p> <p><u>治療期</u>: 前治療としてリンパ球除去化学療法 (LDC)^(註)を行い、終了2～7日後に本品の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。本品の投与後、最初の治療効果判定を投与28日後に行った。</p> <p><u>治療後追跡調査期</u>: 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。</p> <p>注) 生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のLDCを行い、LDCの終了から2～7日後に本品を投与することとされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シクロホスファミド$300\text{mg}/\text{m}^2$及びフルダラビンリン酸エステル$30\text{mg}/\text{m}^2$をいずれも1日1回、3日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。 <p>なお、3日間のLDC実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>全奏効割合 (ORR)</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>安全性 (重篤な有害事象及び臨床検査値異常を含む有害事象の種類、発現割合、重症度)、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の変化、細胞動態など</p>
<p>評価基準</p>	<p>Lugano 効果判定基準 (2014) に基づきIRCが判定した。</p>

統計手法	<p>•コホート1及びコホート3</p> <p>本品を投与され、ベースライン評価と少なくとも1回の本品投与後疾患評価を受けた全ての患者が含まれる有効性評価可能集団を対象に、片側有意水準2.5%でIRC判定によるORRが40%以下であるとする帰無仮説に対して、ORRが40%超であるという仮説を検討した。閾値である40%は、公表論文のデータを用いたメタ解析、及び再発又は難治性の状態は予後因子となることを考慮し、メタ解析の患者を再発患者と難治性患者に分類して、017001試験/TRANSCEND NHL 001試験の予備的解析結果からの患者分布を用いた加重統計見積を実施した結果に基づき設定した。ORRと共にClopper-Pearson法による両側95%正確CIを算出した。</p> <p>日本での主解析は、有効性評価可能集団を対象としたORRとし、コホート3の日本人患者10例以上が本品の投与を受け、3ヵ月以上又は死亡、病勢進行 (PD) もしくは早期中止まで追跡調査した後に、有効性評価可能集団の対象となる患者がコホート1、2及び3の合計で34例以上となった時点で行うこととした。</p> <p>CRRはORRと同様の解析を行った。</p> <p>製品出荷規格に従った本品の適合製品を投与された全ての患者が含まれる本品投与集団を対象に、Kaplan-Meier法を用いてEFS、PFS、OS、DORの中央値及び95%CIを推定した。</p> <p>•コホート2</p> <p>有効性の解析は、本品が投与された全ての患者が含まれる本品投与集団に基づいて実施した。主要評価項目であるIRC判定によるORRが50.2%以下を帰無仮説とし、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 (CA082-014試験) に基づき設定した。本品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。</p>
データカット オフ日	<p>•コホート1及びコホート3</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性評価可能集団：2019年9月13日／2020年6月19日 ・本品投与集団：2019年9月13日／2020年6月19日 <p>•コホート2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本品投与集団：2022年3月2日 ・本品投与解析対象集団：2022年3月2日

結果

●コホート1及びコホート3

患者背景 (本品投与集団) :

	日本人集団 (n=10)	全体 (n=46)
B細胞NHLの種類 (治験実施医療機関での判定)		
DLBCL NOS	9 (90.0)	40 (87.0)
tFL	3 (30.0)	10 (21.7)
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	4 (8.7)
FL Grade 3B	1 (10.0)	2 (4.3)
過去の全ての治療回数		
0	0	1 (2.2)*
1	1 (10.0)	1 (2.2)
2	0	9 (19.6)
3	3 (30.0)	13 (28.3)
4	3 (30.0)	13 (28.3)
5以上	3 (30.0)	9 (19.6)
過去の全身療法レジメン数		
0レジメン	0	1 (2.2)*
1レジメン	1 (10.0)	1 (2.2)
2レジメン	1 (10.0)	19 (41.3)
3レジメン	5 (50.0)	13 (28.3)
4レジメン	1 (10.0)	8 (17.4)
5レジメン以上	2 (20.0)	4 (8.7)

n (%)

* 本邦適応外

なお、コホート3は、1名(※)を除いた全ての患者がコホート1の組入れ条件に該当する患者であった。

(※) 試験登録後のブリッジング療法を含めるとLDC前までに2つの化学療法を受けていた。

データカットオフ：2020年6月19日

●コホート2

患者背景 (本品投与集団) :

	日本人集団 (n=2)	全体 (n=27)
B細胞NHLの種類		
DLBCL NOS	2 (100)	18 (66.7)
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	8 (29.6)
FL Grade 3B	0	1 (3.7)
難治性又は再発* ¹		
難治性	1 (50.0)	12 (44.4)
再発	1 (50.0)	15 (55.6)
化学療法への反応性* ²		
抵抗性	0	3 (11.1)
感受性	2 (100)	24 (88.9)

n (%)

*¹ 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)。*² 直近の化学療法を含むレジメンでSD又はPD、あるいはauto-HSCT後12ヵ月以内に再発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。

データカットオフ：2022年3月2日

結果
(続き)

•コホート1及びコホート3

有効性 (有効性評価可能集団) :

2019年9月13日データカットオフ時点において、全体34例について、主要評価項目とされたORR*¹ [95% CI] *²は58.8% [40.7-75.4]であり、閾値40%に対して統計的に有意であった。また、日本人集団10例のORR*¹ [95% CI] *²は70.0% [34.8-93.3]であった。なお、2020年6月19日データカットオフ時点において、全体46例及び日本人集団10例のORR*¹ [95% CI] *²はそれぞれ63.0% [47.5-76.8]及び70.0% [34.8-93.3]であった。

	日本人集団 (n=10)	全体 (n=34)
ORR* ¹ [主要評価項目]		
n (%) [95% CI] * ²	7 (70.0) [34.8-93.3]	20 (58.8) [40.7-75.4]
CRR* ³ [副次評価項目]		
n (%) [95% CI] * ²	5 (50.0) [18.7-81.3]	12 (35.3) [19.7-53.5]

*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 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：2019年9月13日

有効性 (本品投与集団) :

	日本人集団 (n=10)	全体 (n=37)
DOR* ⁴ [副次評価項目]		
中央値、月 [95% CI] * ⁵	(n=7) NE [2.14-NE]	(n=20) 9.23 [2.04-9.23]
PFS* ⁶ [副次評価項目]		
中央値、月 [95% CI] * ⁵	NE [0.62-NE]	3.19 [2.00-10.15]
EFS* ⁷ [副次評価項目]		
中央値、月 [95% CI] * ⁵	NE [0.62-NE]	2.79 [1.41-3.48]
OS* ⁸ [副次評価項目]		
中央値、月 [95% CI] * ⁵	NE [1.71-NE]	8.34 [4.57-NE]

NE：評価不能

*4 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又は死亡までの期間。

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

*6 本品の投与日からLugano効果判定基準2014に基づくIRCの判定によるPD又は死亡までの期間。

*7 本品の投与日から死亡、PD又は新たなリンパ腫治療の開始までのいずれか早い日までの期間。

*8 本品の初回投与日から死亡までの期間。

データカットオフ：2019年9月13日

結果
(続き)

•コホート2

有効性 (本品投与集団) :

2022年3月2日データカットオフ時点において、本品投与集団27例におけるORR*¹ [95%CI]*² は63.0% [42.4-80.6]であり、閾値を50.2%とした帰無仮説を棄却できなかった (p=0.128、片側正確二項検定)。

	日本人集団 (n=2)	全体 (n=27)
ORR* ¹ [主要評価項目]		
n (%) [95%CI]* ²	1/2例	17 (63.0) [42.4-80.6]
片側p値* ³	-	0.128
CRR* ⁴ [副次評価項目]		
n (%) [95%CI]* ²	1/2例	13 (48.1) [28.7-68.1]
EFS* ⁵ [副次評価項目]		
中央値、月 [95%CI]* ⁶	NE [0.66-NE]	3.29 [1.97-6.41]
PFS* ⁷ [副次評価項目]		
中央値、月 [95%CI]* ⁶	NE [0.66-NE]	3.55 [1.97-13.04]
OS* ⁸ [副次評価項目]		
中央値、月 [95%CI]* ⁶	NE [3.91-NE]	NE [4.27-NE]
DOR* ⁹ [副次評価項目]		
中央値、月 [95%CI]* ⁶	(n=1) NE [NE-NE]	(n=17) 12.12 [2.23-NE]

NE : 評価不能

*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 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 本品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。

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

*7 本品の投与日から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。

*8 本品の投与日から死因を問わない死亡までの期間。

*9 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。

データカットオフ: 2022年3月2日

結果
(続き)

•コホート1及びコホート3

安全性(本品投与集団):

・全体

有害事象は全体46例全例(100.0%)に認められた。主な有害事象(発現割合30%以上)は好中球減少症41例(89.1%)、貧血26例(56.5%)、血小板減少症25例(54.3%)、発熱20例(43.5%)、サイトカイン放出症候群19例(41.3%)、白血球減少症17例(37.0%)であった。

このうち、本品と因果関係ありと判定された有害事象は42例(91.3%)に認められた。主な副作用(発現割合10%以上)は、好中球減少症24例(52.2%)、サイトカイン放出症候群19例(41.3%)、貧血、血小板減少症、発熱各18例(39.1%)、白血球減少症11例(23.9%)、錯乱状態7例(15.2%)、疲労、発熱性好中球減少症各6例(13.0%)等であった。重篤な有害事象は20例(43.5%)に認められ、2例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7例(15.2%)、錯乱状態5例(10.9%)、失語症、発熱性好中球減少症、振戦各4例(8.7%)、腹痛、カンジダ性敗血症、譫妄、失見当識、貪食細胞性組織球症、記憶障害、傾眠各2例(4.3%)であった。

死亡に至った有害事象は3例(6.5%)に認められ、内訳はカンジダ性敗血症、呼吸不全、多臓器機能不全症候群各1例(2.2%)であった。

・日本人集団

有害事象は日本人集団10例全例(100.0%)に認められた。主な有害事象(発現割合30%以上)は、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症各9例(90.0%)、貧血8例(80.0%)、サイトカイン放出症候群5例(50.0%)、低フィブリノゲン血症、疲労各4例(40.0%)であった。

重篤な有害事象は2例(20.0%)に認められ、内訳はメレナ、多臓器機能不全症候群各1例(10.0%)であった。

死亡に至った有害事象は多臓器機能不全症候群が1例(10.0%)に認められた。

データカットオフ:2020年6月19日

•コホート2

安全性(本品投与解析対象集団):

・全体

有害事象は全体27例中26例(96.3%)に認められた。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%)であった。

このうち、本品と因果関係ありと判定された有害事象は24例(88.9%)に認められた。主な副作用(発現割合10%以上)は、好中球減少症15例(55.6%)、サイトカイン放出症候群13例(48.1%)、発熱8例(29.6%)、血小板減少症7例(25.9%)、貧血5例(18.5%)、白血球減少症4例(14.8%)等であった。

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%)であった。

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%)に認められた。

・日本人集団

有害事象は日本人集団2例全例(100.0%)に認められた。

重篤な有害事象は1例(50.0%)に認められ、内訳はサイトメガロウイルス感染、敗血症性ショックであった。

本試験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

データカットオフ:2022年3月2日

その他:

コホート1及びコホート3では、白血球アフェレーシスが実施された患者59例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は7例であった。

コホート2では、白血球アフェレーシスが実施された患者32例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者はいなかった。

注)本品の【効能、効果又は性能】は、以下のとおりである。

【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。

〈国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-FOL-001試験/TRANSCEND FL試験) (コホート1、コホート2及びコホート3)〉¹²⁾

※本試験は再発又は難治性のインドレントB細胞NHL患者の組織型及び前治療に応じて4つのコホートで構成されている。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再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者集団 (コホート1、2、3) について示す。

試験デザイン	第Ⅱ相、非盲検、多施設共同試験			
対象	再発又は難治性のインドレントB細胞非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者 (FL [Grade 1、2、3A] と診断され、以下のコホート1～3のいずれかに該当)			
	コホート	有効性解析対象集団 計124例 (日本人9例)	安全性解析対象集団 計130例 (日本人10例)	
	1	四次治療以降 (4L+FL)	53例 (日本人5例)	59例 (日本人6例)
	2	三次治療 (3L FL)	48例 (日本人3例)	48例 (日本人3例)
3	二次治療 (2L FL)	23例 (日本人1例)	23例 (日本人1例)	
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・再発又は難治性のFL (Grade 1、2、3A) の患者 ・測定可能病変を有する患者 ・以下のコホート1～コホート3のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> コホート1: 3つ以上の全身療法歴がある患者。うち1つ以上は抗CD20抗体 (リツキシマブ、オビヌツズマブ等) とアルキル化剤による併用療法を含む。造血幹細胞移植は前治療レジメンとして許容された。 コホート2: 2つの全身療法歴がある患者。うち1つ以上は抗CD20抗体 (リツキシマブ、オビヌツズマブ等) とアルキル化剤による併用療法を含む。造血幹細胞移植は前治療レジメンとして許容された。 コホート3: 抗CD20抗体 (リツキシマブ、オビヌツズマブ等) とアルキル化剤を含む1つの全身療法歴があり、POD24 (診断後24ヵ月以内に病勢進行が認められ、最初にFLと診断されてから6ヵ月以内に治療を受けた患者と定義) に該当する又は改変GELF基準 (以下①～④) のうち1つ以上を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ①FLに起因する症状 (B症状に限定されない) ②切迫した臓器機能障害、リンパ腫に起因する血球減少又はbulky病変 (7cmを超える腫瘍が1つ又は3cmを超える腫瘍が3つ以上) ③脾腫 ④6ヵ月以上にわたる持続的な増悪 ・ECOG PSが0又は1の患者 ・臓器の機能が適切な患者 			
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・DLBCL及びFLの複合リンパ腫、又は組織学的形質転換の所見を有する患者 ・悪性腫瘍による病変が中枢神経系 (CNS) のみである患者 (続発性CNS病変を有する患者は許容) ・別の原発性の悪性腫瘍の既往歴があり、少なくとも2年間寛解が維持されていない患者 ・過去にCAR T細胞又はその他の遺伝子組換え細胞療法を受けた患者 ・過去6ヵ月以内に臨床的に重大な心血管系の既往歴又は手術歴のある患者 			
試験方法	<p>本試験は前治療期、治療期、追跡調査期の3期で構成された。</p> <p>前治療期: スクリーニングで適格と判断された患者に対して、本品の製造に必要な白血球アフエレーシスを実施した。本品の製造中は、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を実施してよいこととした (リンパ球除去化学療法 [LDC] 開始の7日前までに終了)。LDC開始の前7日以内に治療前評価を実施し、PET陽性病変の確認を含む適格性を評価した。</p> <p>治療期: 前治療としてLDC^(注)を行い、LDC終了2～7日後に本品のCAR発現生T細胞として100×10^6個を単回静脈内投与した。本品の投与後、29日目まで有効性及び安全性を評価した。</p> <p>追跡調査期: 本品投与後の最長5年間、長期の有効性及び安全性評価、疾患状態、生存状況及び新規の抗がん療法開始の追跡調査を行った。</p> <p>注) 生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のLDCを行い、LDCの終了から2～7日後に本品を投与することとされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シクロホスファミド$300\text{mg}/\text{m}^2$及びフルダラビンリン酸エステル$30\text{mg}/\text{m}^2$をいずれも1日1回、3日間点滴静脈内投与。また、患者の状態 (腎機能障害等) に応じてフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。 <p>なお、3日間のLDC実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。</p>			
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)、奏効期間 (DOR)、CRが認められた患者におけるDOR、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、安全性、細胞動態など																																																		
評価基準	Lugano効果判定基準 (2014) に基づきIRCが判定した。																																																		
統計手法	<p>有効性の解析は、本品の適合製品が投与され、IRC評価で本品投与前に測定可能病変 (PET陽性病変) が確認された全ての患者で構成される本品投与有効性解析対象集団に基づき実施した。</p> <p>主要評価項目であるORR及び副次評価項目であるCRRについて、以下の解析グループで階層検定を用いて第1種の過誤を制御し、最初にORR、次いでCRRの順序で正確二項検定 (片側有意水準0.025) を行った。検定順序1については、コホート1が含まれる解析グループ1及び2全体で多重性を調整した。両評価項目の閾値は、三次治療以降の再発又は難治性のFL患者を対象とした臨床試験成績に基づき設定した。</p> <p>なお、コホート1及び2における主要評価項目の解析とコホート3における主要評価項目の解析の間で仮説検定の多重性の調整はなされていない。</p> <p>検定順序1: 解析グループ1 (4L+ FL, コホート1) 及び 解析グループ2 (3L+ FL, コホート1及び2) 1. ORR 2. CRR</p> <p>検定順序2: 解析グループ3 (2L FL, コホート3) 1. ORR 2. CRR</p> <p>主要評価項目であるORR及び副次評価項目であるCRRはClopper-Pearson法による両側95%正確CIを算出した。副次評価項目であるDOR、CRが認められた患者におけるDOR、PFS及びOSはKaplan-Meier法を用いて中央値及び95%CIを推定した。</p>																																																		
データカットオフ日	主解析: 2023年1月27日																																																		
結果	<p>患者背景 (本品投与解析対象集団):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">日本人集団 コホート1、2、3 (2L+ FL) (n=10)</th> <th colspan="2">全体 コホート1、2、3 (2L+ FL) (n=130)</th> </tr> <tr> <th>コホート1、2 (3L+ FL) (n=107)</th> <th>コホート3 (2L FL) (n=23)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">スクリーニング時の病理組織学的Grade</td> </tr> <tr> <td>Grade 1</td> <td>2 (20.0)</td> <td>9 (8.4)</td> <td>6 (26.1)</td> </tr> <tr> <td>Grade 2</td> <td>5 (50.0)</td> <td>72 (67.3)</td> <td>11 (47.8)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3A</td> <td>3 (30.0)</td> <td>25 (23.4)</td> <td>6 (26.1)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>0</td> <td>1 (0.9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">過去の全身療法レジメン数</td> </tr> <tr> <td>1 レジメン</td> <td>1 (10.0)</td> <td>0</td> <td>23 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>2 レジメン</td> <td>3 (30.0)</td> <td>48 (44.9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>3 レジメン</td> <td>3 (30.0)</td> <td>26 (24.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4 レジメン</td> <td>3 (30.0)</td> <td>19 (17.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5 レジメン以上</td> <td>0</td> <td>14 (13.1)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		日本人集団 コホート1、2、3 (2L+ FL) (n=10)	全体 コホート1、2、3 (2L+ FL) (n=130)		コホート1、2 (3L+ FL) (n=107)	コホート3 (2L FL) (n=23)	スクリーニング時の病理組織学的Grade				Grade 1	2 (20.0)	9 (8.4)	6 (26.1)	Grade 2	5 (50.0)	72 (67.3)	11 (47.8)	Grade 3A	3 (30.0)	25 (23.4)	6 (26.1)	不明	0	1 (0.9)	0	過去の全身療法レジメン数				1 レジメン	1 (10.0)	0	23 (100.0)	2 レジメン	3 (30.0)	48 (44.9)	0	3 レジメン	3 (30.0)	26 (24.3)	0	4 レジメン	3 (30.0)	19 (17.8)	0	5 レジメン以上	0	14 (13.1)	0
	日本人集団 コホート1、2、3 (2L+ FL) (n=10)			全体 コホート1、2、3 (2L+ FL) (n=130)																																															
		コホート1、2 (3L+ FL) (n=107)	コホート3 (2L FL) (n=23)																																																
スクリーニング時の病理組織学的Grade																																																			
Grade 1	2 (20.0)	9 (8.4)	6 (26.1)																																																
Grade 2	5 (50.0)	72 (67.3)	11 (47.8)																																																
Grade 3A	3 (30.0)	25 (23.4)	6 (26.1)																																																
不明	0	1 (0.9)	0																																																
過去の全身療法レジメン数																																																			
1 レジメン	1 (10.0)	0	23 (100.0)																																																
2 レジメン	3 (30.0)	48 (44.9)	0																																																
3 レジメン	3 (30.0)	26 (24.3)	0																																																
4 レジメン	3 (30.0)	19 (17.8)	0																																																
5 レジメン以上	0	14 (13.1)	0																																																

結果
(続き)

	日本人集団 コホート1、2、3 (2L+ FL) (n=10)	全体 コホート1、2、3 (2L+ FL) (n=130)	
		コホート1、2 (3L+ FL) (n=107)	コホート3 (2L FL) (n=23)
直近の全身療法への反応性			
難治性	1 (10.0)	38 (35.5)	3 (13.0)
再発	9 (90.0)	69 (64.5)	20 (87.0)
抗CD20抗体とアルキル化剤への抵抗性 (double refractory)* ¹			
あり	5 (50.0)	69 (64.5)	11 (47.8)
なし	5 (50.0)	38 (35.5)	12 (52.2)
POD24 Per protocol* ²			
該当する	3 (30.0)	46 (43.0)	12 (52.2)
該当しない	7 (70.0)	61 (57.0)	11 (47.8)
POD24* ³			
該当する	5 (50.0)	58 (54.2)	15 (65.2)
該当しない	5 (50.0)	48 (44.9)	8 (34.8)
推定不可	0	1 (0.9)	0
直近の再発時点における改変GELF基準			
該当する	3 (30.0)	57 (53.3)	16 (69.6)
FLに起因する症状	0	13 (12.1)	6 (26.1)
切迫した臓器機能障害、リンパ腫に起因する血球減少又はbulky病変	2 (20.0)	24 (22.4)	7 (30.4)
脾腫	1 (10.0)	4 (3.7)	0
6ヵ月以上にわたる持続的な増悪	0	16 (15.0)	3 (13.0)
該当しない	7 (70.0)	50 (46.7)	7 (30.4)

n (%)

データカットオフ：2023年1月27日

本品投与解析対象集団のベースライン特性は、いずれの治療ラインの集団においても、再発又は難治性FLを有する一般患者集団と同様であった。

コホート1、2 (3L+ FL、107例) 及びコホート3 (2L FL、23例) の各1例を除いた患者*⁴が投与期 (Day 29まで) を完了し、追跡調査期 (Day 30～60ヵ月目) に移行した。

本品製造期間中にブリッジング療法を受けた患者はコホート1、2 (3L+ FL) で107例中44例 (41.1%)、コホート3 (2L FL) で23例中5例 (21.7%) であり、主なブリッジング療法はリツキシマブであった。

*1 double refractoryは抗CD20抗体とアルキル化剤を含むいずれかの治療ラインに対する抵抗性とした。double refractoryに該当する患者は抗CD20抗体とアルキル化剤の両方に対して抵抗性を示す患者 (抗CD20抗体及びアルキル化剤による治療中、又は治療完了後6ヵ月以内に反応しなかった又は進行した患者)、又は抗CD20抗体維持療法に抵抗性の患者 (抗CD20抗体による維持療法中、又は治療完了後6ヵ月以内に反応しなかった又は進行した患者) と定義した。

*2 POD24 Per protocolは、最初にFLと診断されてから6ヵ月以内に抗CD20抗体及びアルキル化剤の投与を受け、かつ診断後24ヵ月以内に認められた病勢進行と定義した。

*3 POD24は、抗CD20抗体及びアルキル化剤の投与開始から24ヵ月以内に認められた病勢進行と定義した。

*4 投与期中止した患者の中止理由は、コホート1、2 (3L+FL) の1例が同意撤回、コホート3 (2L FL) の1例が有害事象であった。

結果
(続き)

有効性 (有効性解析対象集団) :

2023年1月27日データカットオフ時点の追跡期間中央値は18.89ヵ月であった。

•コホート1及びコホート2 (101例、日本人8例を含む)

主要評価項目のORR [95%CI] は97.0% [91.6-99.4] であり、閾値60%に対して統計的に有意であった (片側正確二項検定、有意水準 $\alpha = 0.025$)。また、コホート1及びコホート2の日本人集団8例の全奏効割合 (95%CI) は100% (63.1-100) であった。

•コホート3 (23例、日本人1例を含む)

ORR [95%CI] は95.7% [78.1-99.9] であり、閾値50%に対して統計的に有意であった (片側正確二項検定、有意水準 $\alpha = 0.025$)。また、日本人1例でも奏効が認められた。

	日本人集団 コホート1、2、3 (2L+ FL) (n=9)	全体 コホート1、2、3 (2L+ FL) (n=124)	
		コホート1、2 (3L+ FL) (n=101)	コホート3 (2L FL) (n=23)
ORR* ¹ [主要評価項目]			
n (%) [95%CI]* ²	9/9例	98 (97.0) [91.6-99.4]	22 (95.7) [78.1-99.9]
CRR* ³ [副次評価項目]			
n (%) [95%CI]* ²	9/9例	95 (94.1) [87.5-97.8]	22 (95.7) [78.1-99.9]
DOR* ⁴ [副次評価項目]			
中央値、月 [95%CI]* ⁵	(n=9) NA [5.32-NA]	(n=98) NA [18.04-NA]	(n=22) NA [19.32-NA]
CRが認められた患者におけるDOR* ⁶ [副次評価項目]			
中央値、月 [95%CI]* ⁵	(n=9) NA [5.32-NA]	(n=95) NA [18.04-NA]	(n=22) NA [19.32-NA]
PFS* ⁷ [副次評価項目]			
中央値、月 [95%CI]* ⁵	(n=9) NA [6.24-NA]	(n=101) NA [18.96-NA]	(n=23) NA [20.21-NA]
OS* ⁸ [副次評価項目]			
中央値、月 [95%CI]* ⁵	(n=9) NA	(n=101) NA	(n=23) NA

NA: 該当せず

*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 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。

*4 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。

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

*6 Lugano効果判定基準2014に基づくIRCの判定による最初のCRからPD又は死因を問わない死亡までの期間。

*7 本品の投与日からLugano効果判定基準2014に基づくIRCの判定によるPD又は死亡までの期間。

*8 本品の投与日から死因を問わない死亡までの期間。

データカットオフ: 2023年1月27日

追跡期間24ヵ月時点の追加解析

•コホート1及びコホート2 (3L+ FL、103例)

ORR [95%CI] (奏効例数) は97.1% [91.7-99.4] (100例)、CRRは94.2% [87.8-97.8] (97例)、DOR中央値 [95%CI] は未到達 [30.85ヵ月、未到達]、PFS中央値 [95%CI] は未到達 [31.77ヵ月、未到達]、OS中央値は未到達であった。

•コホート3 (2L FL、23例)

ORR [95%CI] (奏効例数) 及びCRRはいずれも95.7% [78.1-99.9] (22例)、DOR中央値、PFS中央値及びOS中央値はいずれも未到達であった。

安全性 (本品投与解析対象集団) :

・全体

有害事象は本品投与解析対象集団130例中128例(98.5%)に認められた。主な有害事象(発現割合30%以上)は、好中球減少症85例(65.4%)、サイトカイン放出症候群75例(57.7%)、貧血49例(37.7%)であった。

このうち、本品との因果関係ありと判定された有害事象は114例(87.7%)に認められた。主な副作用(発現割合10%以上)は、サイトカイン放出症候群75例(57.7%)、好中球減少症67例(51.5%)、貧血36例(27.7%)、血小板減少症23例(17.7%)、発熱19例(14.6%)、リンパ球減少症18例(13.8%)、疲労16例(12.3%)、頭痛13例(10.0%)等であった。

重篤な有害事象は32例(24.6%)に認められた。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12例(9.2%)、失語症5例(3.8%)、発熱性好中球減少症4例(3.1%)、振戦、発熱各3例(2.3%)であった。

白血球アフェレーシス集団139例中、14例(10.1%)に死亡が認められた。LDC投与から本品投与前までに1例(0.7%)、本品投与から投与後30日までに1例(0.7%)、本品投与後91日以降に12例(8.6%)が死亡した。死因について、疾患進行は5例(3.6%)、有害事象は4例(2.9%)であった。有害事象による死亡例は、それぞれ急性骨髄性白血病、進行性多巣性白質脳症、血球貪食性リンパ組織球症、低酸素性急性呼吸不全により死亡した。このうち、進行性多巣性白質脳症及び血球貪食性リンパ組織球症は本品との因果関係ありと判定された。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(0.8%)に認められた。

・日本人集団

有害事象は本品投与解析対象集団の日本人患者10例全例(100.0%)に認められた。主な有害事象(2例以上に発現)は、リンパ球減少症、好中球減少症各6例(60.0%)、貧血4例(40.0%)、白血球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、サイトカイン放出症候群各3例(30.0%)、血小板減少症、血小板数減少、低γグロブリン血症、悪心、頭痛、発疹各2例(20.0%)であった。

重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

データカットオフ: 2023年1月27日

追跡期間24ヵ月時点の追加解析

追加解析の主な安全性結果について、主解析後に2例の死亡(いずれも疾患進行による)が新たに報告された。いずれのコホート集団においても、追加解析で報告された有害事象の種類及び発現頻度は、主解析での結果と大きな違いはみられず、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

その他:

白血球アフェレーシスが実施された患者139例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は5例であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用**1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チサゲンレクルユーセル

アキシカプタゲン シロルユーセル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 原理・メカニズム^{1,15)}

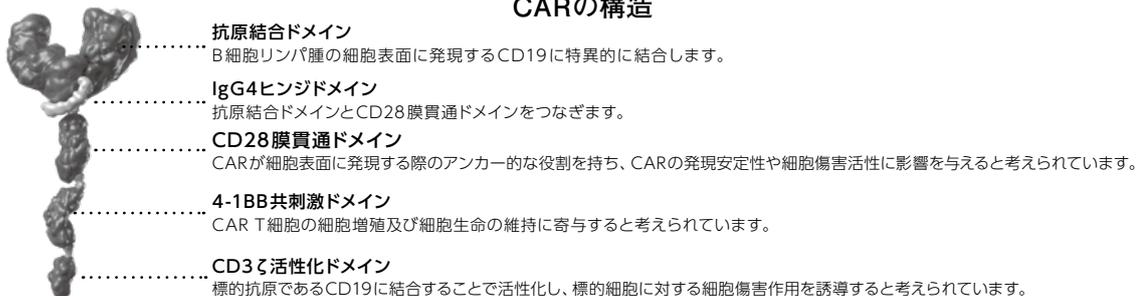
本品に含まれるCAR T細胞成分（以下、本品細胞）に発現するCARは、CD19の細胞外ドメインに特異的に結合するドメイン（マウスCD19特異的モノクローナル抗体由来一本鎖可変フラグメント [FMC63 scFv]）、CD19への近位結合を可能とするヒト免疫グロブリンG (IgG) 4 ヒンジドメイン、CARを細胞膜へ輸送し細胞表面への発現を可能とするCD28膜貫通ドメイン、CARがCD19に結合した際にT細胞活性化シグナルを惹起するCD3ζ活性化ドメインと、共刺激シグナルを惹起する4-1BB細胞内シグナル伝達ドメイン（4-1BB共刺激ドメイン）から構成される。CD3ζシグナルは本品細胞の活性化及び抗腫瘍活性の惹起に不可欠であり、4-1BBシグナルはCAR T細胞の細胞増殖及び細胞生命の維持・促進に寄与する。

さらに本品は、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と共発現しており、CAR発現の代替マーカーとなる。

本品細胞に発現するCARが腫瘍性又は正常なB細胞の細胞表面に発現するCD19を認識し結合すると、CD3ζシグナルと4-1BBシグナルが同時に発生して本品細胞が活性化し、細胞増殖、炎症性サイトカインの放出及び標的細胞に対する細胞傷害活性を発揮する。

また、本品細胞は抗原認識に主要組織適合遺伝子複合体の介在を必要としないため、主要組織適合遺伝子複合体が消失した腫瘍細胞に対しても効果を発揮する。

CARの構造



本品細胞によるリンパ腫細胞の傷害



I) Abramson JS et al.: Lancet 2020; 396 (10254): 839-852

II) Makita S et al.: Drugs Context 2019; 8: 212567

III) Dotti G et al.: Immunol Rev 2014; 257 (1): 107-126

IV) Benmebarek MR et al.: Int J Mol Sci 2019; 20 (6): 1283

(2) 薬効を裏付ける試験成績

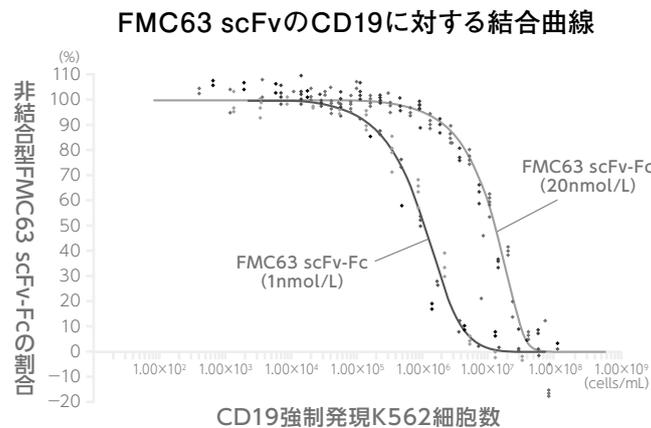
1) FMC63 scFvの結合特性 (*in vitro*)¹⁶⁾

本品細胞のCARのCD19結合部位を構成するFMC63 scFvとCD19の結合能を、結合動態解析法である結合平衡除外法 (KinExA法) 及び表面プラズモン共鳴法 (SPR法) を用いて解析したところ、FMC63 scFvとCD19の結合親和性を示す解離定数 (Kd値) は、KinExA法で0.9nmol/L、SPR法で21nmol/Lと推定された。

エピトープ解析の結果、FMC63 scFvが認識するCD19のエピトープとして、アミノ酸配列のうち、2つの不連続部位 (113VNVEGSGELFR123及び129LGGLGCGLKNR139) が同定された。

① FMC63 scFvとCD19の結合能 (KinExA法)

CD19を発現させたヒト慢性骨髄性白血病細胞株 (K562細胞) を用いて、FMC63 scFvの特異性及び結合特性を検討したところ、FMC63 scFvのCD19に対するKd値は0.9nmol/Lと推定された。



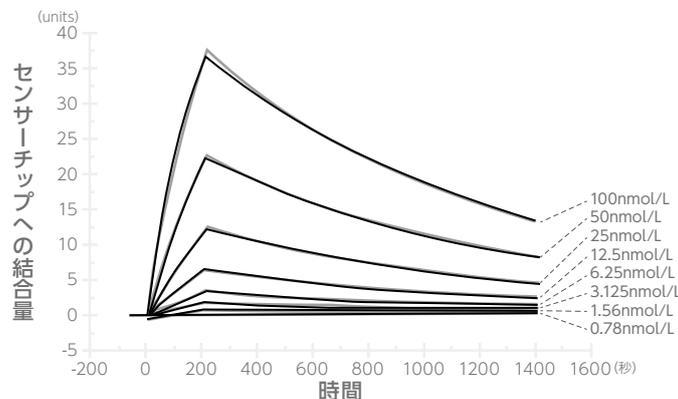
【試験方法】

CD19を発現させたK562細胞を遠心分離により回収後、細胞ペレットをFMC63 scFv-Fc (1nmol/L又は20nmol/L) を含む反応液を用いて多段階の細胞濃度 (cells/mL) に調整し、30-60分後に遠心分離を行い、上清を回収した。上清をストレプトアビジンビーズフローセルに流して非結合型FMC63 scFv-Fcを捕捉し、蛍光標識した抗ヒトIgG抗体を用いて検出した。算出した非結合型FMC63 scFv-Fcの割合 (%) を各細胞数に対してプロットし、Kd値はKinExA Proソフトウェアを用いて推定した。

② FMC63 scFvとCD19の結合能 (SPR法)

抗ヒトキャプチャーチップに固相化したFMC63 scFv-Fcに各濃度の遺伝子組換えヒト (rh) CD19を曝露させ、FMC63 scFvのCD19に対する結合能を検討したところ、Kd値は21nmol/Lと推定された。

FMC63 scFvとCD19の結合及び解離を評価したSPRセンサーグラム



【試験方法】

FMC63 scFv-Fcでコーティングしたセンサーチップに各濃度 (0.78~100nmol/L) のrhCD19を曝露させ、SPRリアルタイムアッセイによるセンサーグラムを得た。黒線は実測データ、灰色の線はFMC63 scFvとCD19との1:1の結合相互作用を仮定したモデルを当てはめたデータである。Kd値はBiacoreを用いて測定し、評価ソフトウェアを用いて推定した。

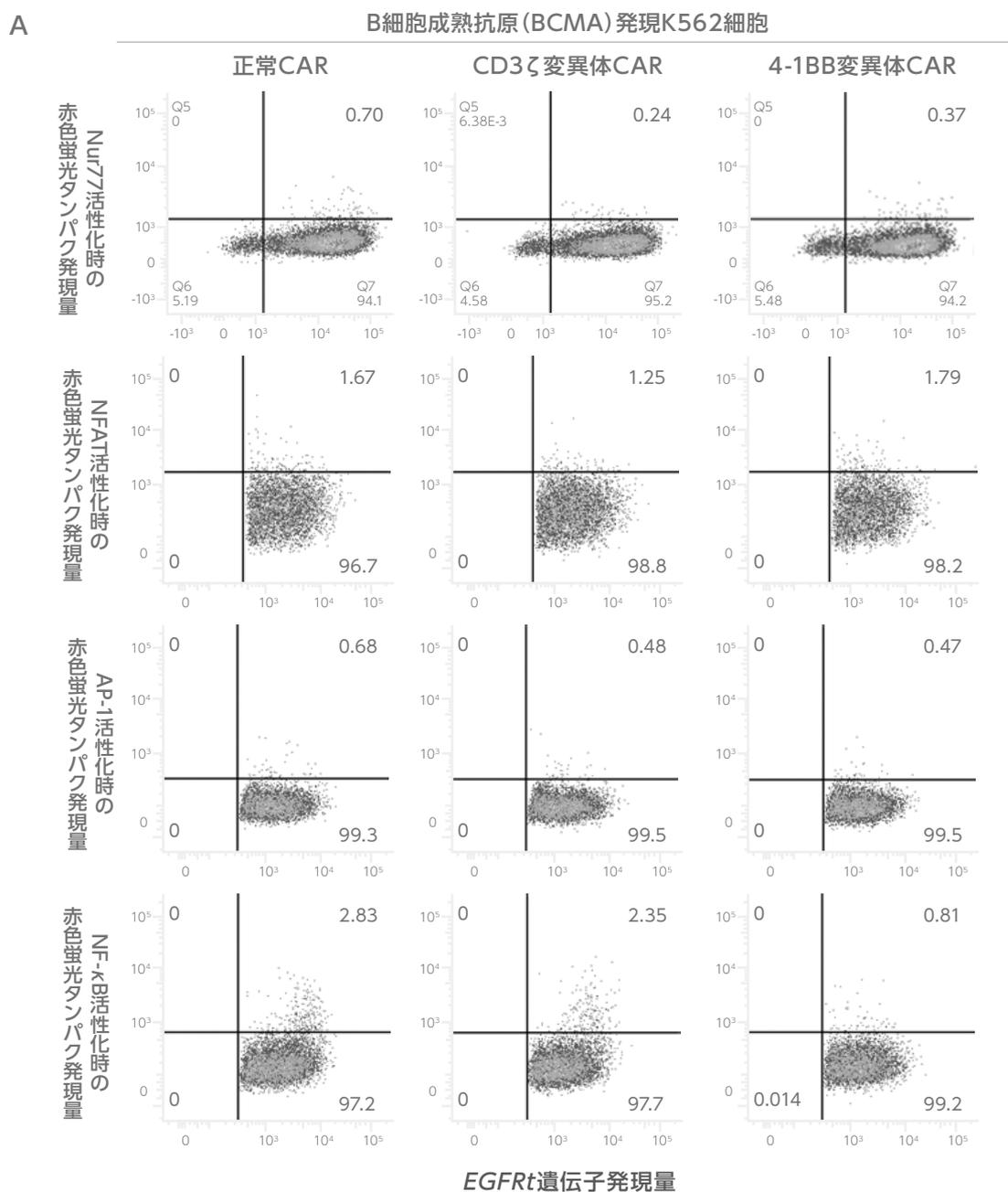
③FMC63 scFvが認識するCD19のエピトープ

FMC63 scFvが認識するCD19のエピトープをPepscan法により解析したところ、CD19のアミノ酸配列のうち、2つの不連続部位(113VNVEGSGELFR123及び129LGGLGCGLKNR139)がエピトープとして同定された。

2) 本品細胞のCARを構成する細胞内ドメインの作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

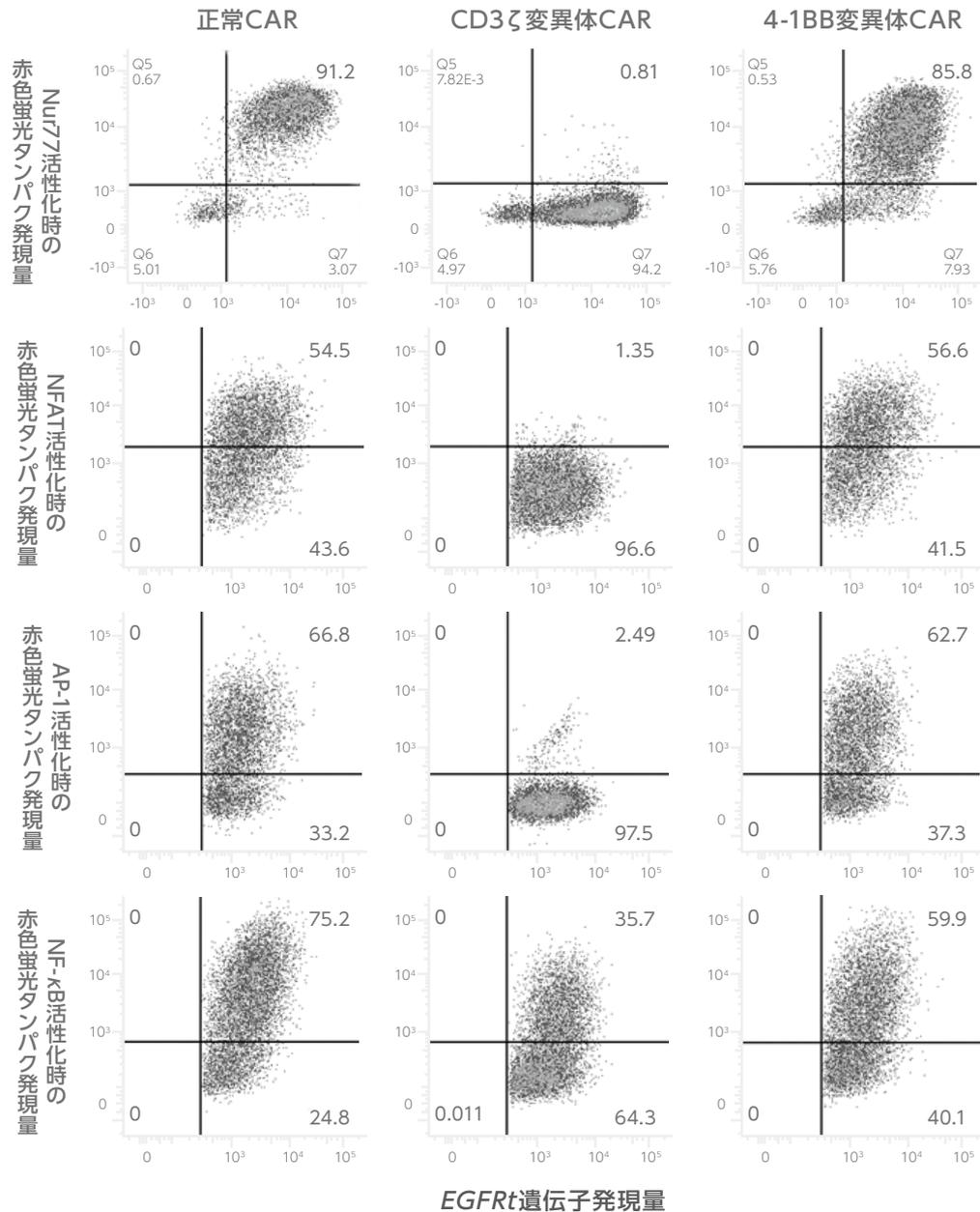
本品細胞のCARを構成するCD3 ζ 及び4-1BBによるT細胞活性化シグナルの誘発について、Nur77、NFAT、AP-1又はNF- κ Bの活性に応じて赤色蛍光タンパクを発現するJurkat Tレポーター細胞株を用いて評価したところ、本品細胞のCARはCD19に対して抗原特異性を示し、シグナル伝達におけるNur77、NFAT及びAP-1の活性化にはCD3 ζ ドメインが、NF- κ Bの活性化にはCD3 ζ 及び4-1BBの両ドメインが必要であることが示された。

本品細胞のCARの細胞内ドメインを介したシグナル伝達の活性化



B

CD19発現K562細胞



【試験方法】

Nur77、NFAT、AP-1及びNF- κ Bの活性化に応じて赤色蛍光タンパクを発現するレポーター遺伝子を導入したヒトT細胞性白血病由来Jurkat細胞株 (Jurkat Tレポーター細胞株) に、本品細胞のCAR、CD3 ζ によるシグナル伝達が起らないCD3 ζ 変異体CAR及び4-1BBによるシグナル伝達が起らない4-1BB変異体CARを導入し、これらのCARを発現した各種Jurkat Tレポーター細胞株を、対照であるBCMAを発現させたK562細胞株 (図A) 又はCD19を発現させたK562細胞株 (図B) と共培養し、72時間後にフローサイトメトリー法を用いて、赤色の蛍光強度 (Y軸) とCAR発現の代替マーカーであるEGFRtの遺伝子発現量 (X軸) を測定した。

3) 本品細胞の活性の解析 (in vitro) ¹⁸⁾

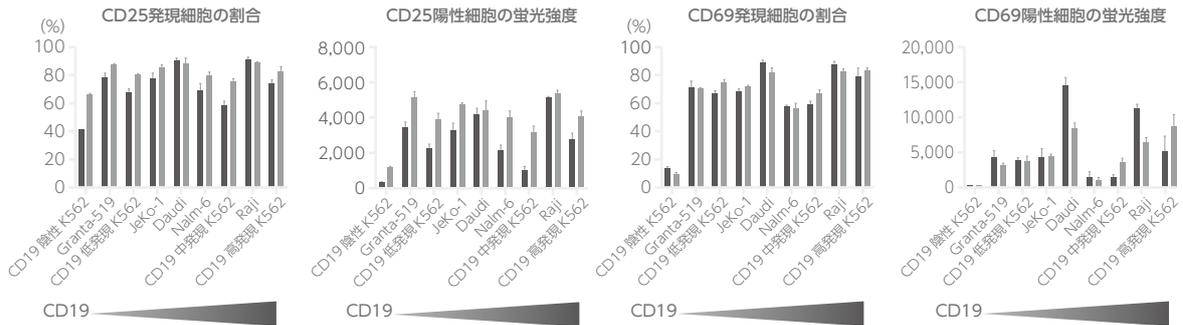
①本品細胞の活性化

健康成人のT細胞に本品のCARを遺伝子導入して作製したCD4陽性又はCD8陽性の本品細胞を、CD19の発現密度が異なるさまざまな標的細胞と共培養したとき、T細胞活性化マーカーであるCD25及びCD69の発現量 (CD25及びCD69の発現細胞の割合、並びにCD25及びCD69陽性細胞の蛍光強度) は以下のとおりであった。

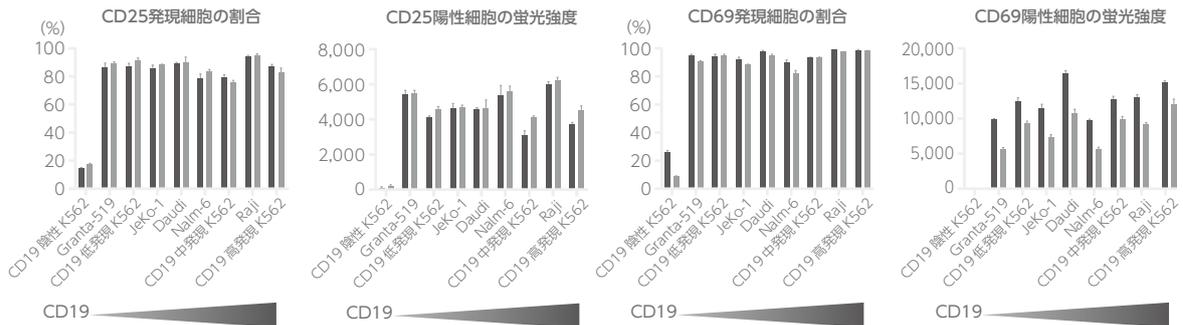
CD4陽性又はCD8陽性の本品細胞におけるT細胞活性化マーカー (CD25及びCD69) の発現

■ 健康成人1由来の本品細胞 ■ 健康成人2由来の本品細胞 平均値±標準偏差 (n=3)

CD4陽性の本品細胞



CD8陽性の本品細胞



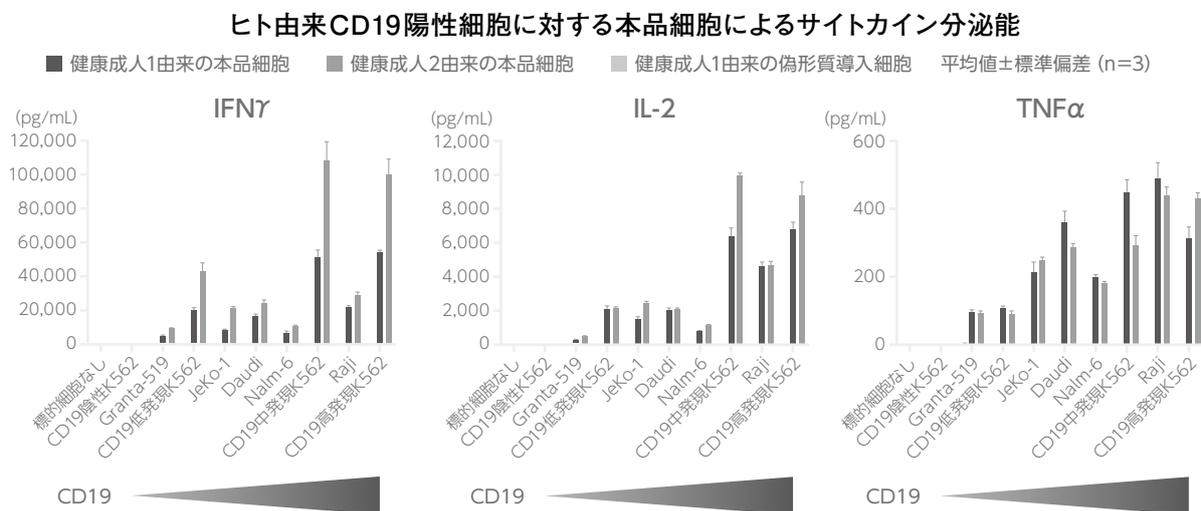
【試験方法】

エフェクター細胞として健康成人 (2例) のT細胞に本品のCARを遺伝子導入して作製した本品細胞と、標的細胞としてCD19の発現密度が異なる各種ヒト由来細胞株を、エフェクター細胞と標的細胞の細胞数比 (E:T比) =2.5:1で約16~18時間共培養した後、本品細胞上のCD25及びCD69の発現量をフローサイトメトリー法により測定した。CD25及びCD69の発現量は、それぞれを発現している細胞の総細胞に対する割合 (%CD25+、%CD69+) 並びにCD25及びCD69陽性細胞の蛍光強度 (CD25 MFI、CD69 MFI) (平均値±標準偏差) として示した。なお、各図の横軸は標的細胞のCD19発現密度が低い順で、左からCD19陰性K562細胞、Granta-519細胞 (31,657個/細胞)、CD19低発現K562細胞、JeKo-1細胞、Daudi細胞、Nalm-6細胞、CD19中発現K562細胞、Raji細胞、CD19高発現K562細胞 (806,265個/細胞) である。

②本品細胞のサイトカイン分泌能

・ヒト由来CD19陽性細胞に対する本品細胞の作用

健康成人のT細胞に本品のCARを遺伝子導入して作製した本品細胞を、CD19の発現密度が異なるさまざまな標的細胞と共培養したところ、本品細胞はCD19陽性細胞を特異的に認識して活性化し、インターフェロン γ (IFN γ)、インターロイキン-2 (IL-2) 及び腫瘍壊死因子 α (TNF α) を分泌することが示された。

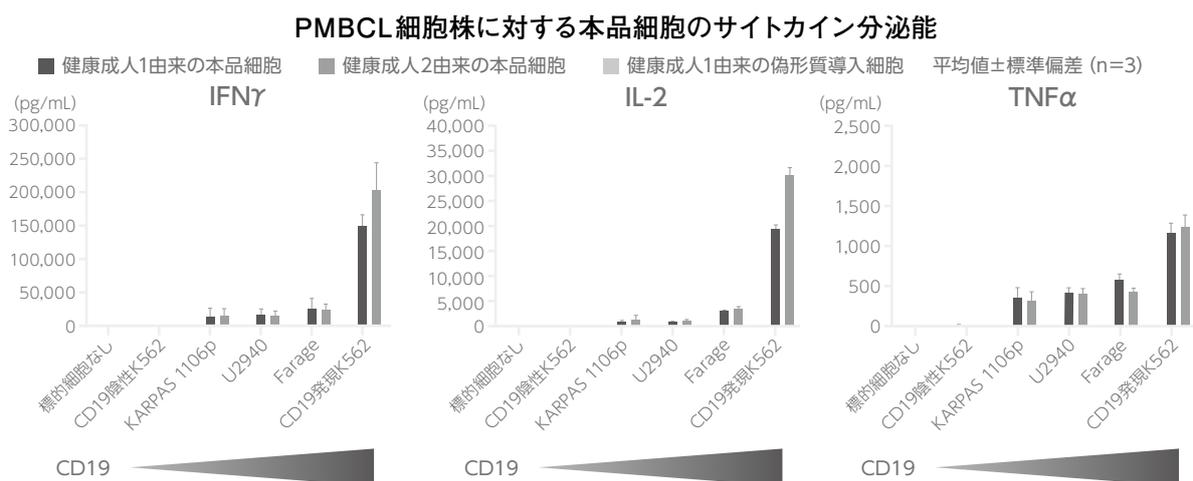
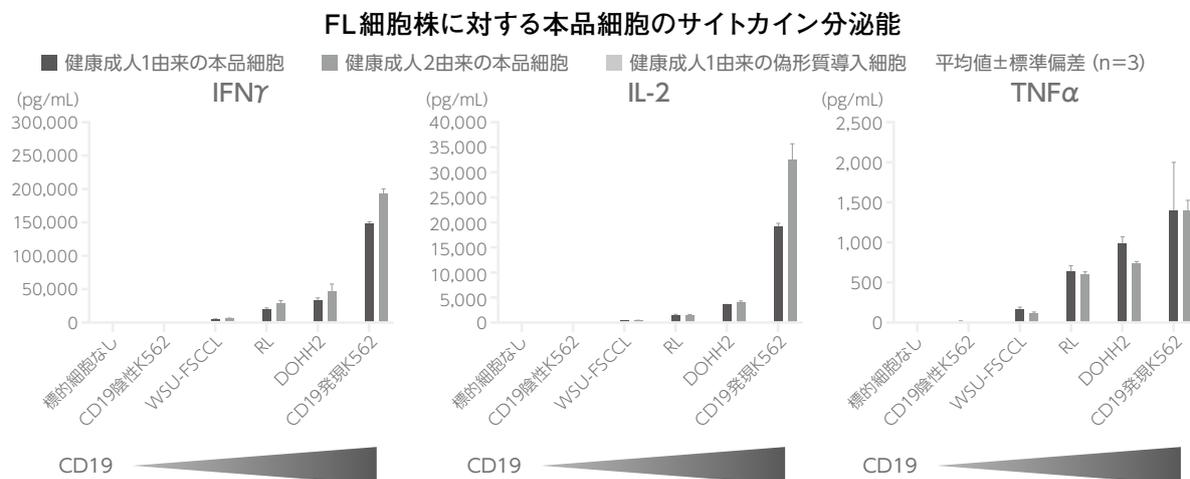


【試験方法】

エフェクター細胞として健康成人(2例)のT細胞に本品のCARを遺伝子導入して作製した本品細胞及び偽形質導入細胞(CARを発現させていない健康成人1由来のT細胞)と、標的細胞としてCD19の発現密度が異なるさまざまなヒト由来細胞株を、エフェクター細胞と標的細胞の細胞数比(E:T比)=2.5:1で約16~18時間共培養した後、培養上清中のIFN γ 、IL-2及びTNF α を電気化学発光測定(ECLA)法により測定した。なお、各図の横軸は標的細胞のCD19発現密度が低い順で、左からCD19陰性K562細胞、Granta-519細胞(31,657個/細胞)、CD19低発現K562細胞、JeKo-1細胞、Daudi細胞、Nalm-6細胞、CD19中発現K562細胞、Raji細胞、CD19高発現K562細胞(806,265個/細胞)である。

・濾胞性リンパ腫由来細胞株及び原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株に対する本品細胞の作用

健康成人のT細胞に本品のCARを遺伝子導入して作製した本品細胞を濾胞性リンパ腫 (FL) 患者由来又は原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 (PMBCL) 患者由来腫瘍細胞株と共培養したところ、本品細胞はリンパ腫細胞株に反応して活性化し、IFN γ 、IL-2及びTNF α を分泌することが示された。



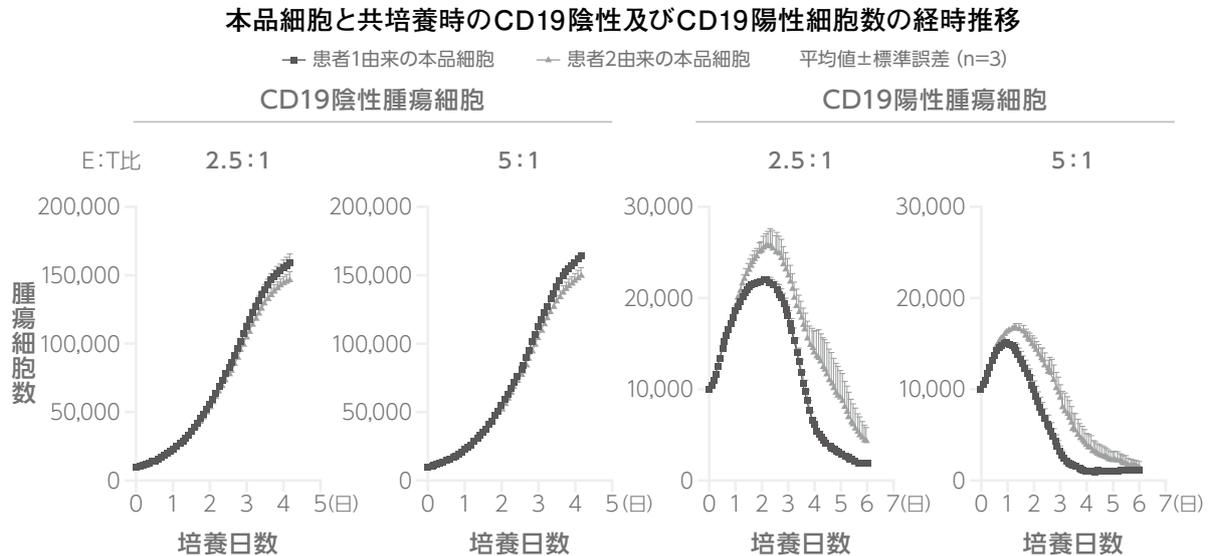
【試験方法】

エフェクター細胞として健康成人 (2例) のT細胞に本品のCARを遺伝子導入して作製した本品細胞及び偽形質導入細胞 (CARを発現させていない健康成人1由来のT細胞)、標的細胞としてFL患者由来細胞株 (DOHH2、WSU-FSCCL、RL細胞)、PMBCL患者由来細胞株 (Farage、U2940、KARPAS1106p細胞)、ヒトCD19発現K562細胞 (陽性対照) 及びCD19陰性K562細胞 (陰性対照) を、エフェクター細胞と標的細胞の細胞数比 (E:T比) = 2.5:1で約16~18時間共培養した後、培養上清中のIFN γ 、IL-2及びTNF α をECLA法により測定した。

なお、用いた標的細胞についてCD19の相対的発現量をフローサイトメトリー法により測定した。CD19の相対的発現量 (平均蛍光強度: MFI) が低い順に、FL患者由来細胞株を用いた試験ではWSU-FSCCL細胞 (MFI=1,957)、RL細胞 (MFI=5,935)、DOHH2細胞 (MFI=10,032)、CD19発現K562細胞 (MFI=24,590) で、PMBCL患者由来細胞株を用いた試験では、KARPAS1106p細胞 (MFI=3,483)、U2940細胞 (MFI=5,849)、Farage細胞 (MFI=10,554)、CD19発現K562細胞 (MFI=20,032) であった。

4) 本品細胞の細胞傷害活性 (*in vitro*)¹⁹⁾

非ホジキンリンパ腫患者のT細胞に本品のCARを遺伝子導入して作製した本品細胞をCD19陰性又はCD19陽性腫瘍細胞株と共培養したところ、本品細胞はCD19陽性腫瘍細胞に対して特異的に細胞傷害活性を示した。共培養4日目に算出した特異的細胞傷害率は、本品細胞と標的細胞の細胞数比(E:T比)が2.5:1で93%、5:1で98%であった。



【試験方法】

非ホジキンリンパ腫患者2例のT細胞に本品のCARを遺伝子導入して作製した本品細胞を、標的細胞として核に局在する赤色蛍光タンパクを発現するCD19陰性又はCD19発現K562細胞と、E:T比=2.5:1又は5:1で共培養し、イメージングプラットフォームを用いて2時間ごとに最長6日間、顕微鏡画像を撮影して蛍光を発する標的細胞数を測定した。

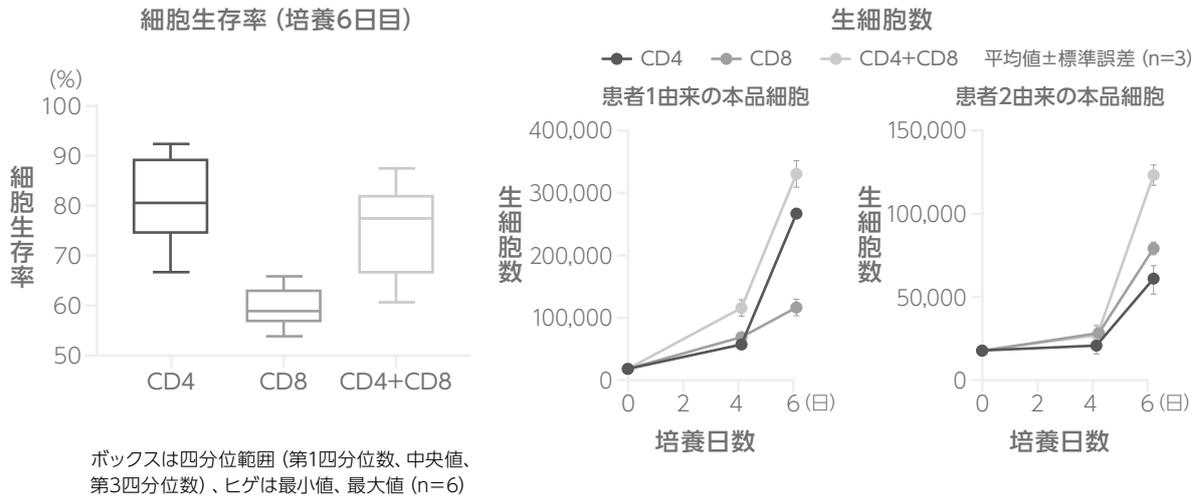
なお、特異的細胞傷害率(% of specific lysis)は、以下の計算式を用いて算出した：

$$\text{特異的細胞傷害率} = \left(1 - \frac{\text{CD19陽性細胞数}}{\text{CD19陰性細胞数}}\right) \times 100$$

5) 本品細胞の増殖能及び生存能 (in vitro) ²⁰⁾

非ホジキンリンパ腫患者のT細胞に本品のCARを遺伝子導入して作製したCD8陽性又はCD4陽性の本品細胞を、それぞれ単独又は共存 (1:1の割合) 下かつCARの持続的刺激下で培養したところ、培養6日目で、患者1由来の本品細胞の生細胞数は、CD8陽性細胞単独培養で5.9倍、CD4陽性細胞単独培養で13.3倍、共培養で16.5倍、患者2由来の本品細胞の生細胞数は、それぞれ3.1倍、4倍、6.2倍になった。また、培養6日目における細胞生存率の中央値は、CD8陽性細胞の単独培養で59.4%、CD4陽性細胞の単独培養で80.7%、共培養で75.2%であった。

CD8陽性又はCD4陽性の本品細胞を単独培養又は共培養したときの各細胞の生存能及び増殖能



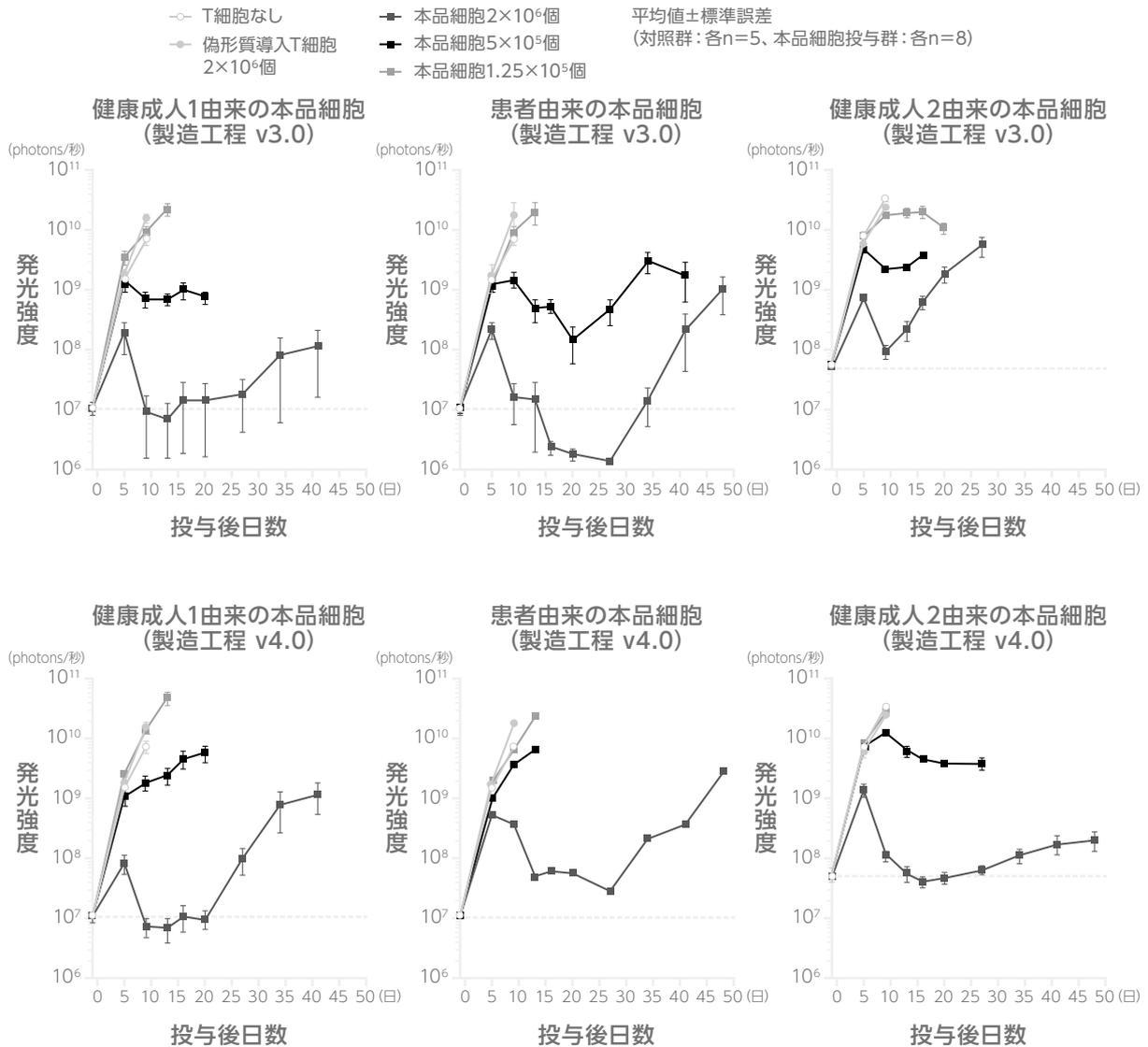
【試験方法】

非ホジキンリンパ腫患者2例のT細胞に本品のCARを遺伝子導入して作製したCD8陽性又はCD4陽性の本品細胞を、CARの持続的刺激下 (本品のCARの細胞外領域に特異的な抗イデオタイプ抗体により刺激) で6日間、それぞれ単独培養 (2×10^4 個) 又は共培養 (CD4陽性細胞とCD8陽性細胞の細胞数比を1:1で、各細胞を 1×10^4 個) し、4日目及び6日目に化学染色法により生細胞数を測定し、6日目に細胞生存率を算出した。

6) 患者由来腫瘍細胞異種移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)²¹⁾

ヒトCD19発現バーキットリンパ腫細胞株 (Raji細胞) を移植した免疫不全 (NSG) マウスにおいて、本品細胞を高用量 (2×10^6 個)、中用量 (5×10^5 個)、低用量 (1.25×10^5 個) (CD4陽性細胞とCD8陽性細胞の細胞数比は1:1) で投与したときの発光強度は以下のとおりであった。

ヒトCD19陽性バーキットリンパ腫細胞異種移植マウスにおける本品細胞の抗腫瘍効果

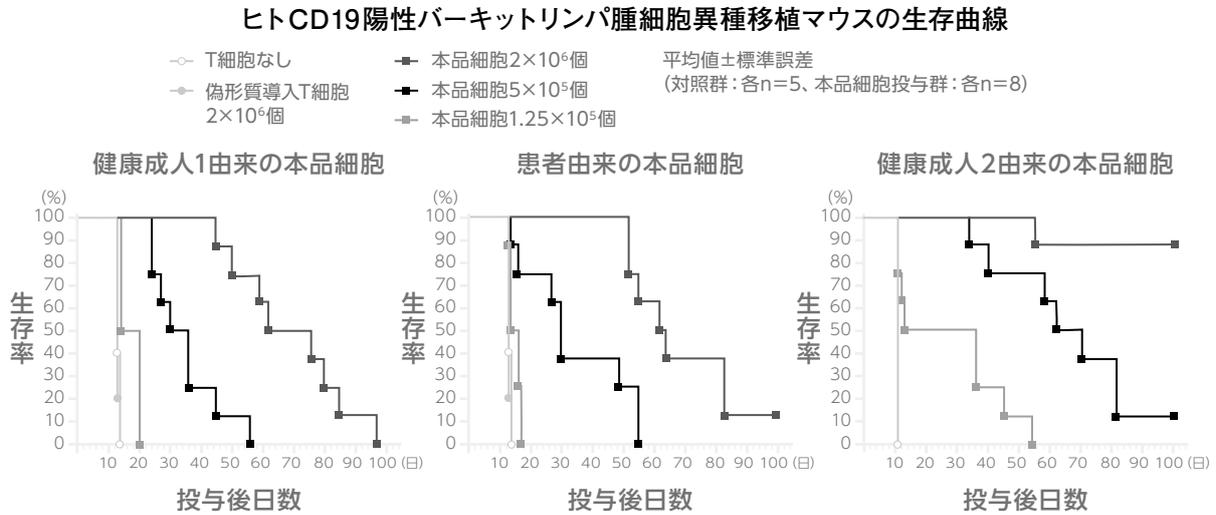


【試験方法】

健康成人2例及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 患者1例から採取したT細胞を用い、製造工程 v3.0 (臨床試験用) 及びv4.0 (市販用) により本品細胞及び偽形質導入T細胞を調製した。NSGマウスに、赤色発光シフェラーゼ及び緑色蛍光タンパクを発現させたヒトCD19発現バーキットリンパ腫細胞 (Raji細胞、 5×10^5 個) を静脈内移植した。移植後7日目に偽形質導入T細胞 (2×10^6 個) 又は本品細胞を高用量 (2×10^6 個)、中用量 (5×10^5 個)、低用量 (1.25×10^5 個) (CD4陽性細胞とCD8陽性細胞の細胞数比は1:1) にて静脈内投与し、投与後100日目まで数日おきに全てのマウスで赤色発光シフェラーゼ陽性Raji細胞の発光強度 (Total Flux: photons/秒) を測定し、腫瘍増殖を評価した。

7) 患者由来腫瘍細胞異種移植モデルにおける生存期間延長効果 (マウス)²¹⁾

ヒトCD19発現バーキットリンパ腫細胞株 (Raji細胞) を移植した免疫不全 (NSG) マウスにおいて、本品細胞を高用量 (2×10^6 個)、中用量 (5×10^5 個)、低用量 (1.25×10^5 個) (CD4陽性細胞とCD8陽性細胞の細胞数比は1:1) で投与したときの生存期間は以下のとおりであった。



【試験方法】

健康成人2例及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 患者1例から採取したT細胞を用い、製造工程 v4.0 (市販用) により本品細胞及び偽形質導入T細胞を調製した。NSGマウスに、赤色発光ルシフェラーゼ及び緑色蛍光タンパクを発現させたヒトCD19発現バーキットリンパ腫細胞 (Raji細胞、 5×10^5 個) を静脈内移植した。移植後7日目に偽形質導入T細胞 (2×10^6 個) 又は本品細胞を高用量 (2×10^6 個)、中用量 (5×10^5 個)、低用量 (1.25×10^5 個) (CD4陽性細胞とCD8陽性細胞の細胞数比は1:1) にて静脈内投与し、投与後100日目まで週2回観察して生存率を算出した (後肢麻痺、皮膚炎又は20%の体重減少が認められた時点で打ち切りとした)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 体内動態に関する項目

1. 細胞動態パラメータの推移

(1) 治療上有効な血中レベル

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された細胞動態パラメータ」の項参照

(2) 臨床試験で確認された細胞動態パラメータ

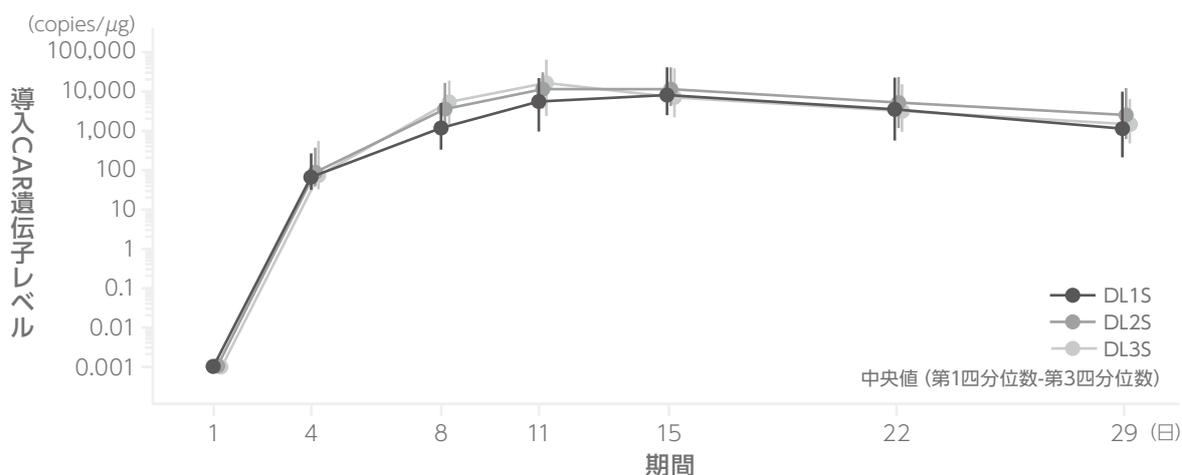
1) 再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者における本品単回投与時の細胞動態：海外第I相試験 (017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)²²⁾

〈外国人のデータ〉

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者に、本品細胞 50×10^6 個、 100×10^6 個、 150×10^6 個を単回静脈内投与したとき、本品細胞は、投与後に増殖した後、二相性に消失した。最高血中レベル(濃度)(C_{max})、投与から投与28日後までの時間-濃度曲線下面積(AUC_{0-28})は以下のとおりであった。本品細胞の増殖のピークは投与後約2週間以内に認められることが多く、最高血中濃度到達時間(t_{max})中央値は12.0日(第1四分位数-第3四分位数：10.0-15.0)であった。

また、本品細胞が末梢血中に認められた患者の割合は、投与後29日目で98%であった。投与後90日目では77%、180日目では66%、365日目では59%、730日目では38%であり、投与2年後まで検出された。

本品投与後の末梢血中導入CAR遺伝子レベルの用量レベル別の推移*



患者数	1	4	8	11	15	22	29 (日)
DL1S	44	36	44	41	43	41	39
DL2S	176	142	169	168	169	164	161
DL3S	41	33	41	39	41	40	36

* 安全性解析対象集団のうち、定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) 法によりベースライン時及び投与後の両方の細胞動態の測定値が得られた患者を対象とした。2回投与では、検体を採取するタイミングが解析に影響すると考えられたため、 50×10^6 個2回投与群は除外した。

DL1S：用量レベル1(CAR T細胞 50×10^6 個)の単回投与、DL2S：用量レベル2(CAR T細胞 100×10^6 個)の単回投与、DL3S：用量レベル3(CAR T細胞 150×10^6 個)の単回投与

本品投与後の細胞動態パラメータ*1

	DL2S (n=176)	DL1S (n=44)	DL3S (n=41)	全体 (n=261)
細胞動態解析対象*2	166	40	32	238
C _{max} (copies/ μ g)	25098.5 (9806.3-79118.5)	20958.2 (5634.7-71868.6)	23548.8 (6374.9-71267.3)	23963.7 (8159.3-78748.2)
t _{max} (day)	11.0 (10.0-14.0)	14.0 (12.0-19.5)	10.0 (7.5-14.0)	12.0 (10.0-15.0)
AUC ₀₋₂₈ (day·copies/ μ g)	229062.6 (96750.8-689751.7)	186994.0 (41717.3-510264.9)	185393.9 (54491.0-849879.3)	214283.0 (77281.7-689751.7)

中央値(第1四分位数-第3四分位数)

*1 安全性解析対象集団のうち、qPCR法によりベースライン時及び投与後の両方の細胞動態の測定値が得られた患者を対象とした。2回投与では、検体を採取するタイミングが解析に影響すると考えられたため、 50×10^6 個2回投与群は除外した。

*2 細胞動態パラメータが得られた患者数。29日以降に細胞動態が測定された患者では、ノンコンパートメント細胞動態パラメータを算出した。

DL1S: 用量レベル1(CAR T細胞 50×10^6 個)の単回投与、DL2S: 用量レベル2(CAR T細胞 100×10^6 個)の単回投与、DL3S: 用量レベル3(CAR T細胞 150×10^6 個)の単回投与

本品投与後の末梢血中における本品導入CAR遺伝子の検出

来院	末梢血中に本品導入CAR遺伝子が検出された患者数/評価対象患者数(%)			
	DL2S (n=176)	DL1S (n=44)	DL3S (n=41)	全体 (n=261)
29日目	158/161(98)	38/39(97)	36/36(100)	232/236(98)
60日目	109/132(83)	31/32(97)	16/19(84)	156/183(85)
90日目	84/110(76)	20/25(80)	8/11(73)	112/146(77)
180日目	39/65(60)	14/18(78)	5/5(100)	58/88(66)
270日目	30/47(64)	11/16(69)	0/0	41/63(65)
365日目	16/28(57)	6/9(67)	0/0	22/37(59)
545日目	5/8(63)	8/12(67)	0/0	13/20(65)
730日目	0/2(0)	3/6(50)	0/0	3/8(38)

注: 本試験の安全性解析対象集団のうち、qPCRによりベースライン時及び投与後の両方の細胞動態の測定値が得られた患者を対象とした。各時点の分母は評価可能患者数である。

DL1S: 用量レベル1(CAR T細胞 50×10^6 個)の単回投与、DL2S: 用量レベル2(CAR T細胞 100×10^6 個)の単回投与、DL3S: 用量レベル3(CAR T細胞 150×10^6 個)の単回投与

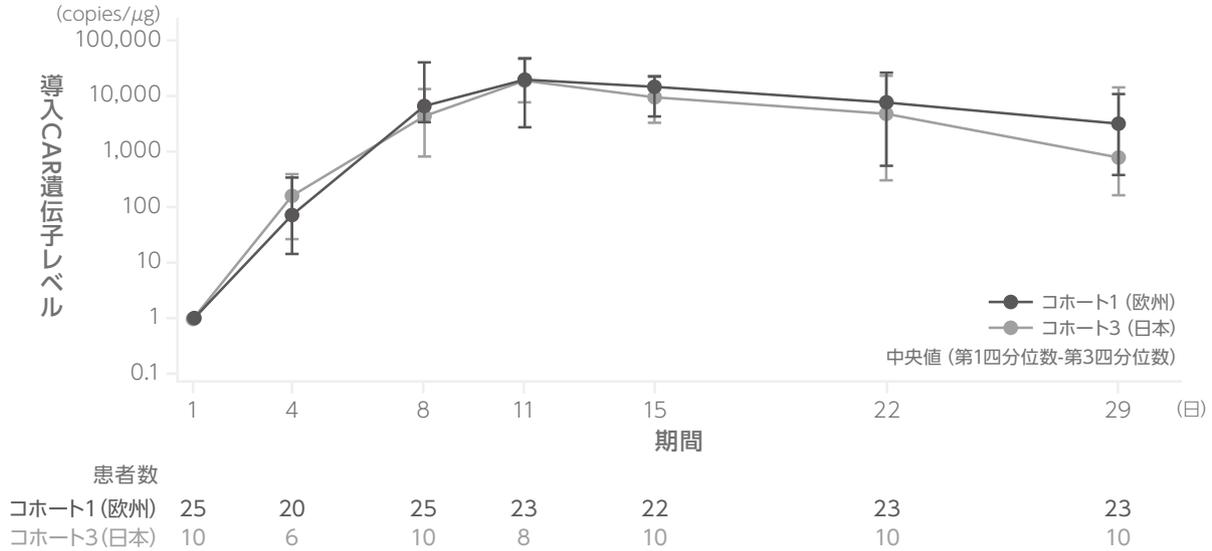
注) 本品の【用法及び用量又は使用方法】(抜粋)は「通常、成人には、CAR発現生T細胞としてCD8陽性細胞($20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$ 個)及びCD4陽性細胞($20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$ 個)を、合計細胞数が体重を問わず 100×10^6 個を目標(範囲: $44 \times 10^6 \sim 100 \times 10^6$ 個)に、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の細胞数の比が1(範囲:0.8~1.2)となるよう、CD8陽性細胞を静脈内投与した後にCD4陽性細胞を静脈内投与する。」である。

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における本品投与時の細胞動態：国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)^{23,24)}

〈日本人及び外国人のデータ〉

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に本品細胞 100×10^6 個を投与したとき、本品細胞は、投与後に増殖した後、二相性に消失した。 C_{max} 、 AUC_{0-28} 、 t_{max} 中央値は以下のとおりであった。

コホート1及び3における本品投与後の末梢血中導入CAR遺伝子レベルの推移*



* 出荷規格に適合した本品細胞を投与された全ての患者のうち、ベースライン時及び投与後にqPCR法による薬物動態の測定値を有する全ての患者を対象とした。

本品投与後の細胞動態パラメータ

	コホート1(欧州) (n=22)*	コホート2(欧州及び日本) (n=22)*	コホート3(日本) (n=10)*
C_{max} (copies/ μ g)	28004.0 (8117.0-91948.0)	21226.0 (8785.0-63880.0)	46561.5 (6837.0-71743.0)
t_{max} (day)	10.0 (7.0-16.0)	9.0 (7.0-10.0)	12.0 (9.0-15.0)
AUC_{0-28} (day·copies/ μ g)	298106.0 (87422.5-745570.4)	204946.2 (70526.9-495163.3)	398123.9 (59182.7-572674.8)

中央値(第1四分位数-第3四分位数)

* 細胞動態パラメータが得られた患者数。29日以降に細胞動態が測定された患者ではノンコンパートメント細胞動態パラメータを算出した。

3) 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における本品単回投与時の細胞動態：海外第Ⅱ相試験(017006試験/TRANSCEND-PILOT-017006試験)²⁵⁾

〈外国人のデータ〉

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に本品細胞 100×10^6 個を単回静脈内投与したとき*、 C_{max} (中央値)は23000.0copies/ μ g、 AUC_{0-28} (中央値)は218194.1day·copies/ μ g、 t_{max} (中央値)は10.0日であった。

* 本品投与有効性解析対象集団及びqPCR PK解析対象集団(本品投与解析対象集団のうち、qPCR法によりベースライン時及び投与後の両方の細胞動態の測定値が得られた患者)の両方に含まれる患者を対象とした。

4) 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における本品単回投与時の細胞動態：国際共同第Ⅲ相試験 (JCAR017-BCM-003試験/TRANSFORM試験)²⁶⁾

〈日本人及び外国人のデータ〉

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に本品細胞 100×10^6 個を単回静脈内投与したとき*、 C_{max} (中央値) は33349.23copies/ μ g、 AUC_{0-28} (中央値) は270345.09day \cdot copies/ μ g、 t_{max} (中央値) は10.0日であった。

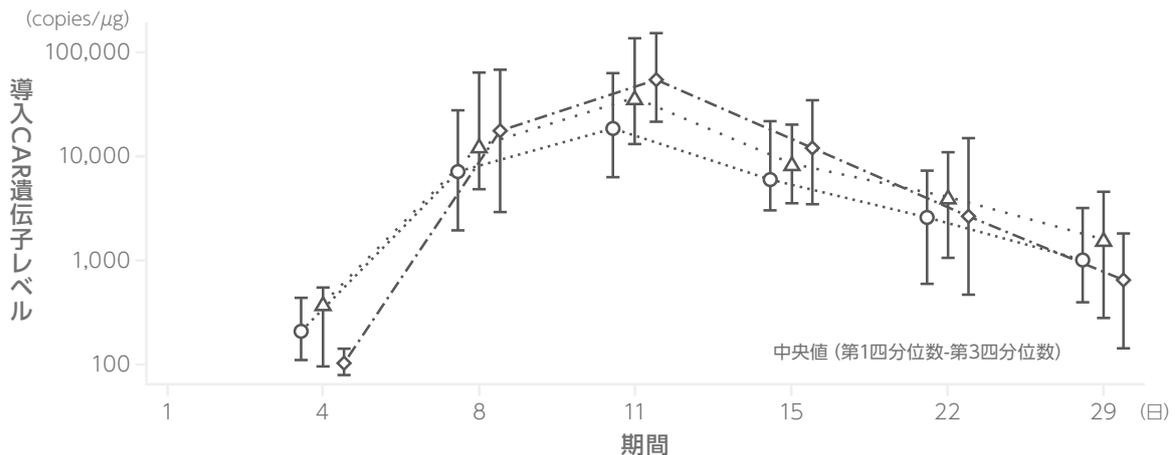
* PK解析対象集団 (本品投与解析対象集団のうち、本品の投与前、及び投与後1回以上の細胞動態の測定値が得られた患者) に含まれる患者を対象とした。

5) 再発又は難治性のインドレントB細胞非ホジキンリンパ腫患者における本品単回投与時の細胞動態：国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-FOL-001試験/TRANSCEND FL試験)²⁷⁾

〈日本人及び外国人のデータ〉

再発又は難治性のインドレントB細胞非ホジキンリンパ腫患者にCAR発現生T細胞として 100×10^6 個を単回静脈内投与したとき、末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与10日後付近で C_{max} を示した後、緩やかに消失した。全体集団 (2L+ FL) の C_{max} の中央値は42026copies/ μ g、 AUC_{0-28} の中央値は260274day \cdot copies/ μ gであった。

コホート1、コホート2及びコホート3における本品投与後の末梢血中導入CAR遺伝子レベルの推移*



患者数	コホート1 (4L+ FL)	コホート2 (3L FL)	コホート3 (2L FL)
コホート1 (4L+ FL)	0	37	53
コホート2 (3L FL)	0	20	43
コホート3 (2L FL)	0	6	23
		54	54
		45	59
		46	56
		20	46
		22	46
		22	22

* PK解析対象集団 (130例、うち日本人10例)：本品の適合製品が投与され、1時点以上のPCRによる細胞動態の測定値を有する全ての患者。

本品投与後の細胞動態パラメータ

	コホート1、2、3 (2L+ FL) (n=128)*
C_{max} (copies/ μ g)	n=128 42026 (13537-110390)
t_{max} (day)	n=128 10.0 (8.00-11.0)
AUC_{0-28} (day \cdot copies/ μ g)	n=120 260274 (106797-673556)

中央値 (第1四分位数-第3四分位数)

* PK評価可能解析対象集団 (128例、うち日本人10例)：本品の適合製品が投与され、1つ以上の評価可能な細胞動態パラメータを有する全ての患者。細胞動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

また、本品細胞が末梢血中に認められた患者の割合は、投与後29日目では日本人を含む全体集団で96.0%、うち日本人集団で100%であった。投与後90日目では全体集団60.7%、日本人集団60.0%、180日目では全体集団40.7%、日本人集団30.0%、365日目では全体集団41.3%、日本人集団37.5%、730日目では全体集団25.0%であり、全体集団で投与2年後まで検出された。なお、730日時点の評価例数は少なかった（全体集団4例、うち日本人集団0例）。

本品投与後の末梢血中における本品導入CAR遺伝子の検出

来院	末梢血中に本品導入CAR遺伝子が検出された患者数/評価対象患者数 (%)	
	コホート1、2、3 (2L+ FL)	
	全体集団 (n=130) *	日本人集団 (n=10) *
29日目	119/124(96.0)	10/10(100)
60日目	95/113(84.1)	9/10(90.0)
90日目	74/122(60.7)	6/10(60.0)
180日目	44/108(40.7)	3/10(30.0)
270日目	45/105(42.9)	3/8(37.5)
365日目	38/92(41.3)	3/8(37.5)
545日目	24/59(40.7)	2/6(33.3)
730日目	1/4(25.0)	0

* 本品の適合製品が投与され、1時点以上のPCRによる細胞動態の測定値を有する全ての患者。各時点の分母は評価可能患者数。全体集団の130例には日本人集団10例が含まれる。

(3) 細胞動態と有効性の関連性

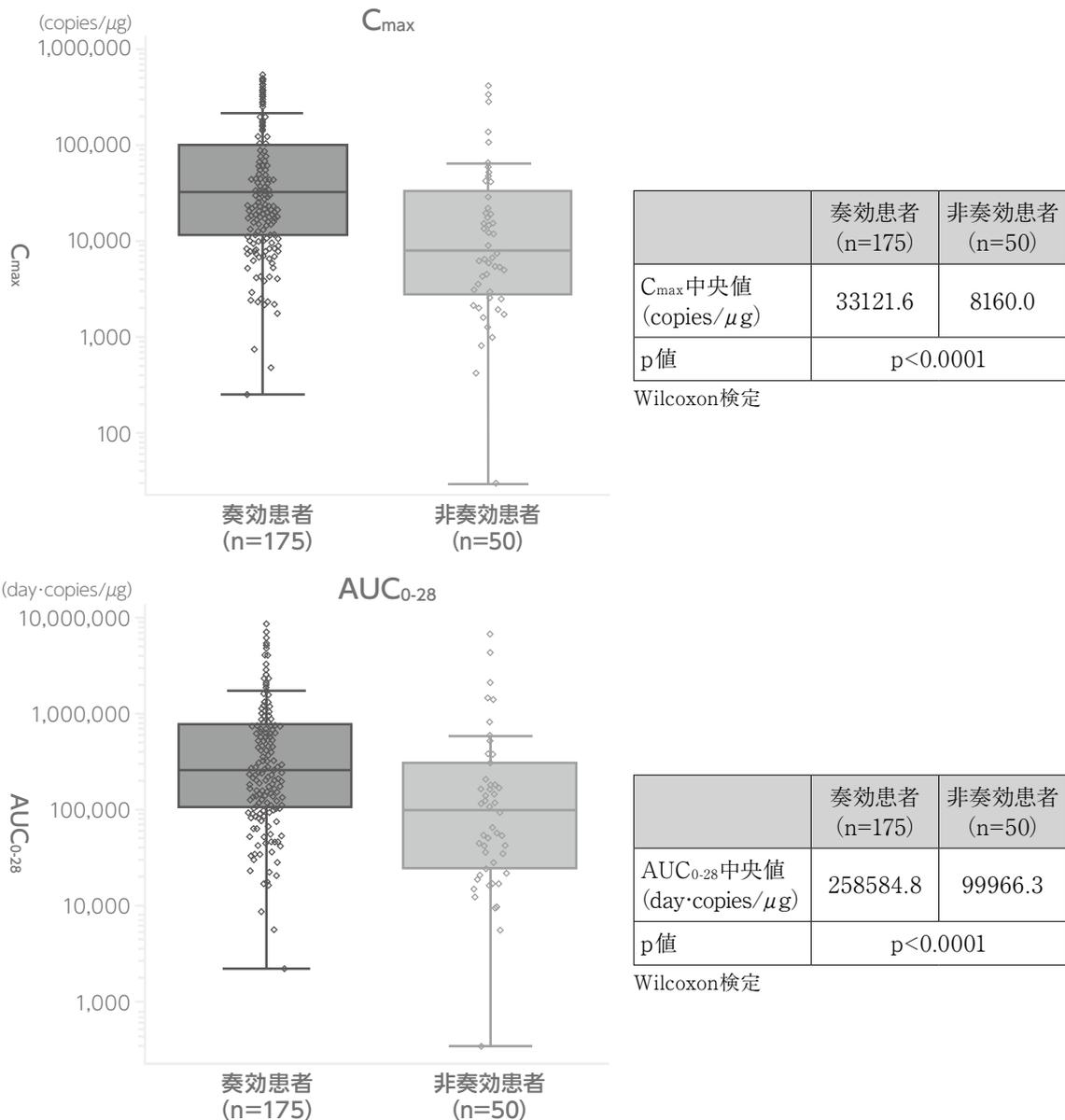
1) 再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者における本品単回投与時の細胞動態：海外第I相試験 (017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)²⁸⁾

〈外国人のデータ〉

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者に本品を単回静脈内投与したとき、奏効患者 (175例) では非奏効患者 (50例) と比較して、 C_{max} 中央値は4.06倍 (33121.6copies/ μ g vs. 8160.0copies/ μ g、 $p < 0.0001$ 、Wilcoxon検定)、 AUC_{0-28} 中央値は2.59倍 (258584.8day·copies/ μ g vs. 99966.3day·copies/ μ g、 $p < 0.0001$ 、Wilcoxon検定) の値であった。

また、 t_{max} 中央値は奏効患者で11.0日、非奏効患者で14.0日 ($p = 0.0122$ 、Wilcoxon検定) であった。

奏効患者及び非奏効患者における細胞動態^{*1,2}



*1 有効性解析対象集団及びqPCR PK解析対象集団 (安全性解析対象集団のうち、qPCR法によりベースライン時及び投与後の両方の細胞動態の測定値が得られた患者) の両方に含まれる単回投与の患者を対象とした。

*2 IRC判定による最良治療効果がCR又はPRを奏効、それ以外 (SD、PD、評価不能、non-PD) を非奏効とした。

注) 本品の【用法及び用量又は使用方法】(抜粋)は「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。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 速度論的パラメータ

(1) 解析方法^{22,23,26,27)}

海外第I相試験(017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)及び国際共同第II相試験(JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験)では、定量ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)を用いて定量した導入遺伝子量より細胞動態解析を行った。なお、qPCRのほかに、フローサイトメトリーを用いた細胞数より細胞動態解析を行い、探索的かつ補助的なデータとした。29日目以降に細胞動態が測定された患者を対象に、 C_{max} 、 AUC_{0-28} 及び t_{max} などのノンコンパートメント細胞動態パラメータを算出した。国際共同第II相試験における日本人集団では、フローサイトメトリーを実施しなかった。

また、国際共同第III相試験(JCAR017-BCM-003試験/TRANSFORM試験)及び国際共同第II相試験(JCAR017-FOL-001試験/TRANSCEND FL試験)では、ドロップレットデジタルポリメラーゼ連鎖反応(ddPCR)を用いて測定された末梢血中の導入遺伝子量により細胞動態解析を行い、 C_{max} 、 AUC_{0-28} 及び t_{max} などの細胞動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団細胞動態解析

(1) 解析方法

非線形混合効果モデル

(2) パラメータ変動要因

〈外国人のデータ〉²⁹⁾

海外第I相試験(017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)で得られた細胞動態データについて、非線形混合効果モデルを用いて母集団細胞動態解析を行ったところ、 C_{max} 及び増殖期の倍加時間(T_{dbl})は年齢の中央値(63歳)と比較して18歳でそれぞれ2.46倍及び0.708倍、86歳で0.253倍及び1.15倍に変化し、トシリズマブ及び/又はコルチコステロイドを投与した患者ではいずれも投与しなかった患者と比較して C_{max} が2.04倍増加し、初期相(α 相)の消失半減期(HL_{α})が1.95倍延長した。

HL_aはリンパ球除去化学療法(LDC)前の病変の二方向積和(SPD)が中央値(22.7cm²)である場合と比較して419cm²の場合1.56倍、0.8cm²の場合0.360倍に変化し、誘導期の期間(T_{lag})は、製造工程v4で製造した本品を投与された患者と比較してv1及びv2+v3で製造した本品を投与された患者で1.62倍延長した。母集団細胞動態解析を行った結果、検討した共変量(C_{max}及びT_{abl}に対する年齢、HL_aに対するLDC前のSPD、C_{max}及びHL_aに対するトシリズマブ及び/又はコルチコステロイドの使用、T_{lag}に対する製造工程のバージョン)は本品の細胞動態に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

4. 吸収

該当資料なし

〈参考〉³⁰⁾

ヒトCD19陽性Rajiバーキットリンパ腫細胞を移植した免疫不全(NSG)マウスに健康人2例又はDLBCL患者1例から製造工程v3.0及びv4.0で製造した本品[1.25×10⁵個(低用量)、5×10⁵個(中用量)又は2×10⁶個(高用量)]を静脈内投与し、血液中本品細胞(CD8陽性及びCD4陽性細胞)数の経時的推移を検討した。その結果、各ドナー及び両製造工程由来の血液中CD8陽性及びCD4陽性細胞数は、高用量群で投与後8日目に、中用量群及び低用量群で投与後14日目にピークに達した後、経時的に減少した。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 年齢及び疾患特性による細胞動態：海外第I相試験(017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)

〈外国人のデータ〉²²⁾

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者に本品(CAR T細胞 50×10^6 個、 100×10^6 個又は 150×10^6 個)を単回静脈内投与した。65歳未満の患者(142例)及び65歳以上の患者(96例)の C_{max} (中央値)はそれぞれ43,440.2copies/ μ g及び14,194.9copies/ μ g、 AUC_{0-28} (中央値)はそれぞれ312,636.4day·copies/ μ g及び135,843.4day·copies/ μ gであり、65歳未満の患者は65歳以上の患者と比較して C_{max} が3.06倍($p < 0.0001$ 、Wilcoxon検定)、 AUC_{0-28} が2.30倍($p < 0.0001$ 、Wilcoxon検定)高かった。リンパ球除去化学療法(LDC)前の病変の二方向積和(SPD)が 50cm^2 以上の患者(59例)及び 50cm^2 未満の患者(167例)の C_{max} (中央値)はそれぞれ53,399.2copies/ μ g及び21,760.2copies/ μ g、 AUC_{0-28} (中央値)はそれぞれ523,546.7day·copies/ μ g及び183,267.7day·copies/ μ gであり、LDC前のSPDが 50cm^2 以上の患者では 50cm^2 未満の患者と比較して C_{max} が2.45倍($p = 0.0114$ 、Wilcoxon検定)、 AUC_{0-28} が2.86倍($p = 0.0011$ 、Wilcoxon検定)高かった。これらの結果から、高齢患者(65歳以上)では C_{max} 及び AUC_{0-28} が低くなり、ベースラインのSPDが高い(腫瘍量が多い)患者では C_{max} 及び AUC_{0-28} が高くなる傾向が認められた。

11. その他

該当資料なし

注) 高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。「Ⅷ. 9. 高齢者」の項参照

注) 本品の【用法及び用量又は使用方法】(抜粋)は「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。」である。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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)

【解説】

1. 本品は、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されること、また、患者やその家族等が本品による治療を十分理解することが必要と考え、設定した。
2. 本品の投与により重度のサイトカイン放出症候群が発現することがあり、発現した際には管理アルゴリズム等に従って適切に処置を行う必要があることから、設定した。
3. 本品の投与により重度の神経系事象が発現することがあり、発現した際には管理アルゴリズム等に従って適切に処置を行う必要があることから、設定した。

2. 禁忌・禁止内容とその理由

【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。

【解説】

1. 本品は単回使用となっており、同一バイアルの再使用は禁止であるため設定した。
2. 本品の成分に過敏症の既往のある患者では、本品の投与により過敏症が発現する可能性があることから設定した。
3. 本品は自家細胞療法の製品であることから設定した。

3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照

5. 使用注意内容とその理由

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)

【解説】

- 1) 本品の投与により持続性の血球減少等が認められており、感染症が増悪するおそれがあるため、設定した。
- 2) 本品の投与によりB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス又はHIVが再活性化又は増加するおそれがあることから設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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の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)
- 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)
- 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。
- 11) 製品が規格を満たさない等の理由により、本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。

【解説】

- 1) 本品の使用に際して、患者やその家族等が本品の有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項について十分理解する必要があり、文書での説明及び同意が必要と考え、設定した。
- 2) 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。本品は生物由来の原材料を使用して製造されているため設定した。
- 3) 白血球アフェレーシスは本品を製造するための原材料の採取であることを、患者やその家族等が理解することが必要であり、文書での説明と同意が必要と考え、設定した。
- 4) 本品投与後にサイトカイン放出症候群の発現が認められており、臨床症状の観察が重要であることから、設定した。
- 5) 本品投与後に神経系事象の発現が認められており、臨床症状の観察が重要であることから、設定した。
- 6) 本品の治療対象となる患者は感染症のリスクを有していることがあり、また、本品投与後に感染症が認められており、観察が必要であることから設定した。
- 7) 本品はB細胞に作用することから、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こと、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ことから、設定した。
- 8) 本品投与後に持続性の血球減少が認められており、検査及び観察が必要であることから設定した。
- 9) 本品投与後に腫瘍崩壊症候群が認められており、検査及び観察が必要であることから設定した。特に腫瘍量の多い患者など腫瘍崩壊症候群のリスクの高い患者では、注意が必要である。
- 10) 本品の海外及び国際共同試験で、神経系事象が報告されていることから、自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事する場合は注意が必要であるため、設定した。
- 11) 本品は患者本人の細胞を用いて製造する自家細胞製品であり、白血球アフェレーシスが実施されても、規格を満たさない等の理由により本品が提供できない場合がある。本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に説明することが重要であることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

【解説】

生ワクチン

本品と生ワクチンを用いた予防接種に関する安全性は確立していないため、設定した。なお、本品投与後、免疫機能が回復するまでは、生ワクチンを用いた予防接種は推奨されない。

抗EGFRモノクローナル抗体

本品は生物活性を惹起しないEGFRtを細胞表面上で発現していることから、設定した。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、本品の細胞数が減少し、抗腫瘍効果が減弱する可能性がある。

8. 不具合・副作用

(1) 副作用の概要

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)

再発又は難治性のインドレント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、本品が投与された130例(日本人患者10例を含む)中114例(87.7%)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(57.7%)、好中球減少症(51.5%)、貧血(27.7%)、血小板減少症(17.7%)、発熱(14.6%)、リンパ球減少症(13.8%)、疲労(12.3%)、頭痛(10.0%)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。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用

- (1) **サイトカイン放出症候群** (46.1%) : 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** (32.6%) : 錯乱状態 (8.2%)、脳症 (3.7%)、失語症 (6.8%)、振戦 (10.0%)、譫妄 (1.3%)、浮動性めまい (5.8%)、頭痛 (10.3%)、痙攣発作 (0.5%) 等の神経系事象 (免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS) を含む) 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** (5.8%) : 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 (5.0%) 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** (34.1%) : 本品投与後28日目までに回復しない重度の血小板減少 (26.5%)、好中球減少 (21.1%)、貧血 (6.8%) 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** (6.1%) : 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** (0.6%) : 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。

【解説】

- (1) 本品の海外及び国際共同試験で、本品によるサイトカイン放出症候群が認められていることから、重大な副作用に設定した。発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症等、サイトカイン放出症候群の症状が認められた場合は、管理アルゴリズム等に従い適切な処置を行うこと。
- (2) 本品の海外及び国際共同試験で、本品による神経系事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む）が認められていることから、重大な副作用に設定した。ICANSは、American Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）により2019年からconsensus publicationで定義されている³¹⁾。国内の関連学会等においても、CAR T細胞療法後の合併症である神経毒性として、ICANSは広く使用されていることから、神経系事象として免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を記載した。
錯乱状態、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛、痙攣発作等、神経系事象の症状が認められた場合は、管理アルゴリズム等に従い適切な処置を行うこと。
- (3) 本品の海外及び国際共同試験で、本品との関連性が否定できない感染症が認められており、死亡に至った例も報告されていることから、重大な副作用に設定した。また、発熱性好中球減少症が認められており、サイトカイン放出症候群を併発している場合があることから、発熱性好中球減少症が認められた場合は、感染症の評価を行う必要がある。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並びにHIV感染者においては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ことから、その旨を注意喚起した。また、本品との関連性が否定できない進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状の鑑別のための適切な検査について注意喚起した。
- (4) 本品の海外及び国際共同試験で、持続性の血球減少（本品投与後28日目までに回復しない重度の血球減少）が認められたことから、重大な副作用に設定した。
- (5) 本品の海外及び国際共同試験で、低γグロブリン血症が認められたことから、重大な副作用に設定した。低γグロブリン血症が認められた場合は、免疫グロブリン補充療法等の対処が必要となる。
- (6) 本品の海外及び国際共同試験で、infusion reactionが認められたことから、重大な副作用に設定した。
- (7) 本品の海外及び国際共同試験で、本品との関連性が否定できない腫瘍崩壊症候群が認められたことから、重大な副作用に設定した。特に腫瘍量の多い患者等、腫瘍崩壊症候群のリスクの高い患者では、予防措置の検討が必要である。

(3) 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、低カリウム血症、脱水	低リン血症、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、注意力障害	健忘、味覚異常、顔面麻痺、脳浮腫、小脳症候群、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、腹痛、便秘	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	無力症、悪寒、発疹、ALT増加、AST増加、疼痛	体重減少、歩行障害、浮腫、視覚障害

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅲ相試験 (JCAR017-BCM-003試験/TRANSFORM試験) における副作用発現状況
(データカットオフ日: 2021年3月8日、臨床検査値異常を含む)

安全性評価 対象例数*1	(日本人集団) 5例 (全体) 89例	副作用 発現例数	(日本人集団) 5例 (全体) 77例	副作用 発現率	(日本人集団) 100% (全体) 86.5%
-----------------	------------------------	-------------	------------------------	------------	----------------------------

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	日本人集団*2	全体
	発現例 (%)	発現例 (%)
血液およびリンパ系障害	4 (80.0)	56 (62.9)
好中球減少症	4 (80.0)	47 (52.8)
血小板減少症	4 (80.0)	36 (40.4)
貧血	4 (80.0)	32 (36.0)
リンパ球減少症	0	9 (10.1)
白血球減少症	0	6 (6.7)
発熱性好中球減少症	0	3 (3.4)
低フィブリノゲン血症	1 (20.0)	2 (2.2)
骨髄機能不全	0	2 (2.2)
血球減少症	0	1 (1.1)
リンパ節症	0	1 (1.1)
免疫系障害	4 (80.0)	45 (50.6)
サイトカイン放出症候群	4 (80.0)	44 (49.4)
低γグロブリン血症	0	2 (2.2)
血球貪食性リンパ組織 球症	0	1 (1.1)
一般・全身障害および投 与部位の状態	4 (80.0)	29 (32.6)
発熱	4 (80.0)	16 (18.0)
疲労	0	10 (11.2)
悪寒	0	4 (4.5)
無力症	0	3 (3.4)
非心臓性胸痛	0	2 (2.2)
疼痛	0	1 (1.1)
歩行障害	0	1 (1.1)
医薬品副作用	0	1 (1.1)
小結節	0	1 (1.1)
神経系障害	2 (40.0)	21 (23.6)
頭痛	2 (40.0)	11 (12.4)
振戦	0	4 (4.5)
失語症	0	4 (4.5)
浮動性めまい	0	3 (3.4)
脳症	0	2 (2.2)
傾眠	0	2 (2.2)
体位性めまい	0	2 (2.2)
嗜眠	0	1 (1.1)
記憶障害	0	1 (1.1)
健忘	0	1 (1.1)
注意力障害	0	1 (1.1)
失行症	0	1 (1.1)
失書症	0	1 (1.1)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	日本人集団	全体
	発現例 (%)	発現例 (%)
顔面不全麻痺	0	1 (1.1)
末梢性感覚ニューロパシー	0	1 (1.1)
臨床検査	0	13 (14.6)
好中球数減少	0	4 (4.5)
白血球数減少	0	3 (3.4)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	0	2 (2.2)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	0	2 (2.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (2.2)
血小板数減少	0	2 (2.2)
体重減少	0	1 (1.1)
リンパ球数減少	0	1 (1.1)
血中リン減少	0	1 (1.1)
血圧上昇	0	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)	12 (13.5)
肺炎	0	1 (1.1)
敗血症	0	1 (1.1)
クロストリジウム・デイ フィシレ大腸炎	0	1 (1.1)
ライノウイルス感染	0	1 (1.1)
菌血症	0	1 (1.1)
細菌性敗血症	1 (20.0)	1 (1.1)
サイトメガロウイルス感 染	0	1 (1.1)
サイトメガロウイルス感 染再燃	0	1 (1.1)
エンテロウイルス感染	0	1 (1.1)
大腸菌感染	0	1 (1.1)
带状疱疹	1 (20.0)	1 (1.1)
クレブシエラ性敗血症	0	1 (1.1)
中耳炎	0	1 (1.1)
敗血症性ショック	0	1 (1.1)
尿路感染	0	1 (1.1)
バイヨネラ感染	0	1 (1.1)
胃腸障害	1 (20.0)	11 (12.4)
悪心	1 (20.0)	6 (6.7)
下痢	0	4 (4.5)
嘔吐	0	4 (4.5)
消化不良	0	1 (1.1)
口唇潰瘍	0	1 (1.1)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	日本人集団	全体
	発現例 (%)	発現例 (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	10 (11.2)
発疹	1 (20.0)	2 (2.2)
そう痒症	0	2 (2.2)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (2.2)
そう痒性皮疹	0	1 (1.1)
脱毛症	0	1 (1.1)
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (1.1)
斑状出血	0	1 (1.1)
点状出血	0	1 (1.1)
皮膚剥脱	0	1 (1.1)
皮膚病変	0	1 (1.1)
皮膚潰瘍	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	8 (9.0)
筋肉痛	0	3 (3.4)
関節痛	0	3 (3.4)
筋力低下	0	2 (2.2)
背部痛	0	1 (1.1)
四肢痛	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	7 (7.9)
咳嗽	0	2 (2.2)
鼻出血	0	2 (2.2)
呼吸困難	0	1 (1.1)
口腔咽頭痛	0	1 (1.1)
胸水	0	1 (1.1)
労作性呼吸困難	0	1 (1.1)
副鼻腔うっ血	0	1 (1.1)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	日本人集団	全体
	発現例 (%)	発現例 (%)
血管障害	0	6 (6.7)
低血圧	0	4 (4.5)
起立性低血圧	0	1 (1.1)
潮紅	0	1 (1.1)
静脈血栓症	0	1 (1.1)
心臓障害	0	6 (6.7)
洞性頻脈	0	4 (4.5)
上室性頻脈	0	1 (1.1)
洞性徐脈	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	1 (20.0)	5 (5.6)
食欲減退	1 (20.0)	4 (4.5)
低ナトリウム血症	0	1 (1.1)
低リン酸血症	0	1 (1.1)
精神障害	0	4 (4.5)
錯乱状態	0	2 (2.2)
精神状態変化	0	1 (1.1)
うつ病	0	1 (1.1)
眼障害	0	2 (2.2)
結膜出血	0	1 (1.1)
眼痛	0	1 (1.1)
腎および尿路障害	1 (20.0)	1 (1.1)
出血性膀胱炎	1 (20.0)	1 (1.1)
肝胆道系障害	1 (20.0)	1 (1.1)
肝機能異常	1 (20.0)	1 (1.1)

MedDRA/J (ver.23.0)

承認時評価資料

*1 本品の適合製品が投与された全ての患者 (本品投与解析対象集団)

*2 ランダム化以降に発現又は悪化した有害事象のうち、試験治療と因果関係が否定できないものを集計した。

海外第Ⅱ相試験 (017006試験/TRANSCEND-PILOT-017006試験) における副作用発現状況
(データカットオフ日: 2021年9月24日、臨床検査値異常を含む)

安全性評価対象例数	61例	副作用発現例数	48例	副作用発現率	78.7%
-----------	-----	---------	-----	--------	-------

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)
免疫系障害	26 (42.6)
サイトカイン放出症候群	23 (37.7)
低γグロブリン血症	4 (6.6)
血液およびリンパ系障害	25 (41.0)
好中球減少症	19 (31.1)
貧血	10 (16.4)
白血球減少症	8 (13.1)
リンパ球減少症	7 (11.5)
血小板減少症	7 (11.5)
発熱性好中球減少症	1 (1.6)
低フィブリノゲン血症	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (36.1)
疲労	17 (27.9)
発熱	4 (6.6)
悪寒	2 (3.3)
無力症	1 (1.6)
カテーテル留置部位紅斑	1 (1.6)
末梢性浮腫	1 (1.6)
神経系障害	22 (36.1)
振戦	10 (16.4)
浮動性めまい	4 (6.6)
嗜眠	3 (4.9)
失語症	2 (3.3)
脳症	2 (3.3)
頭痛	2 (3.3)
失認症	1 (1.6)
失行症	1 (1.6)
運動失調	1 (1.6)
認知障害	1 (1.6)
意識レベルの低下	1 (1.6)
注意力障害	1 (1.6)
構語障害	1 (1.6)
計算力障害	1 (1.6)
測定障害	1 (1.6)
記憶障害	1 (1.6)
錯感覚	1 (1.6)
傾眠	1 (1.6)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)
精神障害	8 (13.1)
錯乱状態	8 (13.1)
譫妄	1 (1.6)
失見当識	1 (1.6)
代謝および栄養障害	6 (9.8)
食欲減退	2 (3.3)
脱水	1 (1.6)
低血糖	1 (1.6)
低カリウム血症	1 (1.6)
低マグネシウム血症	1 (1.6)
低ナトリウム血症	1 (1.6)
胃腸障害	5 (8.2)
悪心	2 (3.3)
腹痛	1 (1.6)
便秘	1 (1.6)
嚥下障害	1 (1.6)
臨床検査	3 (4.9)
C-反応性蛋白増加	1 (1.6)
リンパ球数減少	1 (1.6)
好中球数減少	1 (1.6)
体重減少	1 (1.6)
血管障害	3 (4.9)
低血圧	2 (3.3)
末梢冷感	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.3)
筋力低下	1 (1.6)
筋肉痛	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.3)
呼吸困難	1 (1.6)
喘鳴	1 (1.6)
心臓障害	1 (1.6)
頻脈	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	1 (1.6)
COVID-19	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)
転倒	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.6)

MedDRA/J (ver.23.0)

承認時評価資料

海外第I相試験(017001試験/TRANSCEND NHL 001試験)における副作用発現状況
(データカットオフ日:2019年8月12日、臨床検査値異常を含む)

安全性評価対象例数	269例	副作用発現例数	201例	副作用発現率	74.7%
-----------	------	---------	------	--------	-------

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	発現例(%)
免疫系障害	123(45.7)
サイトカイン放出症候群	113(42.0)
低γグロブリン血症	22(8.2)
神経系障害	101(37.5)
頭痛	36(13.4)
振戦	30(11.2)
浮動性めまい	26(9.7)
失語症	22(8.2)
脳症	17(6.3)
傾眠	9(3.3)
運動失調	6(2.2)
嗜眠	6(2.2)
認知障害	5(1.9)
構語障害	5(1.9)
健忘	4(1.5)
意識レベルの低下	4(1.5)
注意力障害	4(1.5)
記憶障害	4(1.5)
小脳症候群	3(1.1)
味覚異常	3(1.1)
測定障害	3(1.1)
顔面麻痺	2(0.7)
過眠症	2(0.7)
痙攣発作	2(0.7)
平衡障害	1(0.4)
脳浮腫	1(0.4)
ジスキネジア	1(0.4)
本態性振戦	1(0.4)
手眼協調運動障害	1(0.4)
感覚鈍麻	1(0.4)
思考散乱	1(0.4)
感覚異常性大腿神経痛	1(0.4)
片頭痛	1(0.4)
筋痙直	1(0.4)
眼振	1(0.4)
錯感覚	1(0.4)
嗅覚錯誤	1(0.4)
失神寸前の状態	1(0.4)
感覚消失	1(0.4)
言語緩慢	1(0.4)
会話障害	1(0.4)
てんかん重積状態	1(0.4)
失神	1(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	81(30.1)
疲労	48(17.8)
発熱	19(7.1)
悪寒	10(3.7)
無力症	7(2.6)
疼痛	5(1.9)
倦怠感	3(1.1)
歩行障害	2(0.7)
末梢性浮腫	2(0.7)
胸部不快感	1(0.4)
不快感	1(0.4)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	発現例(%)
限局性浮腫	1(0.4)
多臓器機能不全症候群	1(0.4)
浮腫	1(0.4)
血液およびリンパ系障害	74(27.5)
好中球減少症	44(16.4)
貧血	37(13.8)
血小板減少症	31(11.5)
発熱性好中球減少症	14(5.2)
白血球減少症	9(3.3)
リンパ球減少症	9(3.3)
低フィブリノゲン血症	2(0.7)
骨髄機能不全	1(0.4)
リンパ節痛	1(0.4)
精神障害	51(19.0)
錯乱状態	31(11.5)
激越	10(3.7)
精神状態変化	10(3.7)
譫妄	5(1.9)
失見当識	3(1.1)
不安	2(0.7)
感情の平板化	2(0.7)
不眠症	2(0.7)
易刺激性	2(0.7)
精神緩慢	1(0.4)
妄想	1(0.4)
離人感・現実感消失障害	1(0.4)
ディスフェミア	1(0.4)
多幸気分	1(0.4)
幻覚	1(0.4)
幻視	1(0.4)
社会逃避行動	1(0.4)
胃腸障害	44(16.4)
悪心	15(5.6)
下痢	10(3.7)
嘔吐	10(3.7)
便秘	4(1.5)
腹部膨満	2(0.7)
腹痛	2(0.7)
肛門失禁	2(0.7)
腹水	2(0.7)
消化不良	2(0.7)
胃腸出血	2(0.7)
嚥下障害	1(0.4)
小腸炎	1(0.4)
大腸穿孔	1(0.4)
心臓障害	39(14.5)
洞性頻脈	20(7.4)
頻脈	6(2.2)
動悸	5(1.9)
心筋症	3(1.1)
上室性頻脈	3(1.1)
心室性頻脈	3(1.1)
心房細動	2(0.7)
徐脈	2(0.7)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	発現例(%)
完全房室ブロック	1(0.4)
期外収縮	1(0.4)
心筋虚血	1(0.4)
洞性徐脈	1(0.4)
血管障害	39(14.5)
低血圧	28(10.4)
起立性低血圧	4(1.5)
高血圧	3(1.1)
深部静脈血栓症	2(0.7)
潮紅	2(0.7)
ほてり	2(0.7)
塞栓症	1(0.4)
上大静脈症候群	1(0.4)
代謝および栄養障害	31(11.5)
食欲減退	16(5.9)
脱水	6(2.2)
低リン酸血症	4(1.5)
低ナトリウム血症	3(1.1)
高トリグリセリド血症	2(0.7)
低カリウム血症	2(0.7)
栄養障害	2(0.7)
水分過負荷	1(0.4)
高カルシウム血症	1(0.4)
高血糖	1(0.4)
低マグネシウム血症	1(0.4)
代謝性アシドーシス	1(0.4)
腫瘍崩壊症候群	1(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26(9.7)
呼吸困難	6(2.2)
咳嗽	5(1.9)
低酸素症	4(1.5)
口腔咽頭痛	3(1.1)
喘鳴	3(1.1)
急性呼吸不全	2(0.7)
鼻出血	2(0.7)
胸膜痛	2(0.7)
肺水腫	2(0.7)
頻呼吸	2(0.7)
無呼吸	1(0.4)
びまん性肺胞障害	1(0.4)
発声障害	1(0.4)
胸水	1(0.4)
肺臓炎	1(0.4)
湿性咳嗽	1(0.4)
肺出血	1(0.4)
鼻漏	1(0.4)
副鼻腔うっ血	1(0.4)
上気道咳症候群	1(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	20(7.4)
筋肉痛	8(3.0)
筋力低下	5(1.9)
背部痛	3(1.1)
関節痛	2(0.7)
頸部痛	2(0.7)
骨痛	1(0.4)
筋固縮	1(0.4)
筋攣縮	1(0.4)
開口障害	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害	15(5.6)
発疹	5(1.9)
寝汗	3(1.1)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	発現例(%)
多汗症	2(0.7)
そう痒症	2(0.7)
皮膚障害	2(0.7)
斑状皮疹	1(0.4)
丘疹性皮疹	1(0.4)
感染症および寄生虫症	14(5.2)
肺炎	5(1.9)
敗血症	3(1.1)
結膜炎	2(0.7)
BKウイルス感染	1(0.4)
気管支肺アスペルギルス症	1(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1(0.4)
サイトメガロウイルス血症	1(0.4)
憩室炎	1(0.4)
単純ヘルペス	1(0.4)
ヒトヘルペスウイルス6感染	1(0.4)
パラインフルエンザウイルス感染	1(0.4)
鼻炎	1(0.4)
ライノウイルス感染	1(0.4)
臨床検査	12(4.5)
体重減少	4(1.5)
血中クレアチニン増加	2(0.7)
血中トリグリセリド増加	2(0.7)
トロポニン増加	2(0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.4)
呼吸音異常	1(0.4)
リンパ球数減少	1(0.4)
腎および尿路障害	9(3.3)
尿失禁	4(1.5)
急性腎障害	2(0.7)
腎不全	1(0.4)
腎損傷	1(0.4)
腎塩類喪失症候群	1(0.4)
眼障害	6(2.2)
霧視	3(1.1)
片側失明	1(0.4)
注視麻痺	1(0.4)
流涙増加	1(0.4)
散瞳	1(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	6(2.2)
注入に伴う反応	3(1.1)
転倒	2(0.7)
創傷	1(0.4)
耳および迷路障害	2(0.7)
難聴	1(0.4)
耳閉	1(0.4)
耳鳴	1(0.4)
肝胆道系障害	1(0.4)
肝不全	1(0.4)
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(0.4)
末梢性T細胞性リンパ腫、 組織型不明	1(0.4)

MedDRA/J (ver.21.0)

承認時評価資料

国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-BCM-001試験/TRANSCEND WORLD試験) (コホート1及びコホート3) における副作用発現状況 (データカットオフ日: 2020年6月19日、臨床検査値異常を含む)

安全性評価対象例数	(日本人集団) 10例 (全体) 46例	副作用発現例数	(日本人集団) 8例 (全体) 42例	副作用発現率	(日本人集団) 80.0% (全体) 91.3%
-----------	-------------------------	---------	------------------------	--------	-----------------------------

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	日本人集団	全体
	発現例 (%)	発現例 (%)
血液およびリンパ系障害	8 (80.0)	30 (65.2)
好中球減少症	6 (60.0)	24 (52.2)
貧血	6 (60.0)	18 (39.1)
血小板減少症	8 (80.0)	18 (39.1)
白血球減少症	6 (60.0)	11 (23.9)
発熱性好中球減少症	0	6 (13.0)
低フィブリノゲン血症	3 (30.0)	4 (8.7)
リンパ球減少症	0	3 (6.5)
貪食細胞性組織球症	0	2 (4.3)
後天性アンチトロンビンⅢ欠乏症	1 (10.0)	1 (2.2)
好酸球増加症	1 (10.0)	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (50.0)	24 (52.2)
発熱	1 (10.0)	18 (39.1)
疲労	4 (40.0)	6 (13.0)
無力症	0	2 (4.3)
インフルエンザ様疾患	0	1 (2.2)
限局性浮腫	0	1 (2.2)
粘膜の炎症	0	1 (2.2)
免疫系障害	5 (50.0)	20 (43.5)
サイトカイン放出症候群	5 (50.0)	19 (41.3)
低γグロブリン血症	2 (20.0)	4 (8.7)
神経系障害	0	11 (23.9)
失語症	0	4 (8.7)
振戦	0	4 (8.7)
浮動性めまい	0	2 (4.3)
頭痛	0	2 (4.3)
記憶障害	0	2 (4.3)
傾眠	0	2 (4.3)
運動失調	0	1 (2.2)
意識レベルの低下	0	1 (2.2)
構語障害	0	1 (2.2)
味覚異常	0	1 (2.2)
ジスキネジア	0	1 (2.2)
嗅覚減退	0	1 (2.2)
痙攣発作	0	1 (2.2)
昏迷	0	1 (2.2)
精神障害	1 (10.0)	8 (17.4)
錯乱状態	1 (10.0)	7 (15.2)
譫妄	0	2 (4.3)
失見当識	0	2 (4.3)
激越	0	1 (2.2)
精神緩慢	0	1 (2.2)
幻覚	0	1 (2.2)
妄想症	0	1 (2.2)
胃腸障害	1 (10.0)	6 (13.0)
悪心	0	3 (6.5)
下痢	0	2 (4.3)
腹部不快感	0	1 (2.2)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	日本人集団	全体
	発現例 (%)	発現例 (%)
口内炎	0	1 (2.2)
嘔吐	1 (10.0)	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (20.0)	6 (13.0)
皮膚乾燥	0	1 (2.2)
湿疹	0	1 (2.2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.2)
そう痒性皮疹	0	1 (2.2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (10.0)	1 (2.2)
発疹	1 (10.0)	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	0	5 (10.9)
カンジダ性敗血症	0	2 (4.3)
蜂巣炎	0	1 (2.2)
クロストリジウム性大腸炎	0	1 (2.2)
肺感染	0	1 (2.2)
肺真菌症	0	1 (2.2)
臨床検査	0	4 (8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)
免疫グロブリン減少	0	1 (2.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (6.5)
労作性呼吸困難	0	1 (2.2)
低酸素症	0	1 (2.2)
呼吸不全	0	1 (2.2)
心臓障害	0	2 (4.3)
動悸	0	1 (2.2)
頻脈	0	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (4.3)
筋骨格痛	0	2 (4.3)
肝胆道系障害	0	1 (2.2)
肝細胞損傷	0	1 (2.2)
代謝および栄養障害	1 (10.0)	2 (4.3)
食欲減退	1 (10.0)	2 (4.3)
腎および尿路障害	0	1 (2.2)
腎機能障害	0	1 (2.2)
血管障害	0	1 (2.2)
毛細血管漏出症候群	0	1 (2.2)
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 (10.0)	1 (2.2)
腫瘍周囲浮腫	1 (10.0)	1 (2.2)

MedDRA/J (ver.21.0)

承認時評価資料

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

(コホート2)における副作用発現状況(データカットオフ日:2022年3月2日、臨床検査値異常を含む)

安全性評価 対象例数	(日本人集団) 2例 (全体) 27例	副作用 発現例数	(日本人集団) 2例 (全体) 24例	副作用 発現率	(日本人集団) 100% (全体) 88.9%
---------------	------------------------	-------------	------------------------	------------	----------------------------

器官別大分類(SOC)／ 基本語(PT)	日本人集団	全体
	発現例(%)	発現例(%)
血液およびリンパ系障害	2(100)	16(59.3)
好中球減少症	2(100)	15(55.6)
血小板減少症	2(100)	7(25.9)
貧血	2(100)	5(18.5)
白血球減少症	0	4(14.8)
リンパ球減少症	0	2(7.4)
発熱性好中球減少症	0	1(3.7)
低グロブリン血症	1(50.0)	1(3.7)
免疫系障害	1(50.0)	14(51.9)
サイトカイン放出症候群	1(50.0)	13(48.1)
血球貪食性リンパ組織球症	0	1(3.7)
低γグロブリン血症	0	1(3.7)
一般・全身障害および投与 部位の状態	1(50.0)	10(37.0)
発熱	1(50.0)	8(29.6)
無力症	0	2(7.4)
神経系障害	0	4(14.8)
振戦	0	2(7.4)
健忘	0	1(3.7)
失語症	0	1(3.7)
構語障害	0	1(3.7)
脳症	0	1(3.7)
嗜眠	0	1(3.7)
神経痛	0	1(3.7)
傾眠	0	1(3.7)
臨床検査	2(100)	2(7.4)
血中フィブリノゲン減少	2(100)	2(7.4)
血中ビリルビン増加	1(50.0)	1(3.7)

器官別大分類(SOC)／ 基本語(PT)	日本人集団	全体
	発現例(%)	発現例(%)
眼障害	0	1(3.7)
潰瘍性角膜炎	0	1(3.7)
胃腸障害	0	1(3.7)
嘔吐	0	1(3.7)
感染症および寄生虫症	0	1(3.7)
結膜炎	0	1(3.7)
傷害、中毒および処置合 併症	0	1(3.7)
注入に伴う反応	0	1(3.7)
代謝および栄養障害	1(50.0)	1(3.7)
低カリウム血症	1(50.0)	1(3.7)
筋骨格系および結合組織 障害	0	1(3.7)
筋力低下	0	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)	0	1(3.7)
腫瘍フレア	0	1(3.7)
精神障害	0	1(3.7)
錯乱状態	0	1(3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	0	1(3.7)
胸水	0	1(3.7)
血管障害	0	1(3.7)
高血圧	0	1(3.7)

MedDRA/J(ver.23.0)

承認時評価資料

国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-FOL-001試験/TRANSCEND FL試験)
(コホート1、コホート2及びコホート3)における
副作用発現状況 (データカットオフ日: 2023年1月27日、臨床検査値異常を含む)

安全性評価 対象例数	(日本人集団) 10例 (全体) 130例	副作用 発現例数	(日本人集団) 10例 (全体) 114例	副作用 発現率	(日本人集団) 100% (全体) 87.7%
---------------	--------------------------	-------------	--------------------------	------------	----------------------------

器官別大分類(SOC)／ 基本語(PT)	日本人集団	全体
	発現例(%)	発現例(%)
免疫系障害	5(50.0)	77(59.2)
サイトカイン放出症候群	3(30.0)	75(57.7)
低γグロブリン血症	2(20.0)	2(1.5)
免疫不全症	0	1(0.8)
血球貪食性リンパ組織球症	0	1(0.8)
血液およびリンパ系障害	7(70.0)	76(58.5)
好中球減少症	6(60.0)	67(51.5)
貧血	4(40.0)	36(27.7)
血小板減少症	2(20.0)	23(17.7)
リンパ球減少症	6(60.0)	18(13.8)
白血球減少症	3(30.0)	10(7.7)
発熱性好中球減少症	1(10.0)	6(4.6)
低グロブリン血症	0	1(0.8)
一般・全身障害および 投与部位の状態	0	40(30.8)
発熱	0	19(14.6)
疲労	0	16(12.3)
無力症	0	11(8.5)
悪寒	0	2(1.5)
末梢性浮腫	0	2(1.5)
疼痛	0	2(1.5)
不快感	0	1(0.8)
異常感	0	1(0.8)
粘膜の炎症	0	1(0.8)
神経系障害	3(30.0)	28(21.5)
頭痛	2(20.0)	13(10.0)
振戦	1(10.0)	12(9.2)
失語症	0	9(6.9)
計算力障害	0	3(2.3)
書字障害	0	3(2.3)
運動失調	0	1(0.8)
平衡障害	0	1(0.8)
大脳基底核梗塞	0	1(0.8)
認知障害	0	1(0.8)
注意力障害	0	1(0.8)
構語障害	0	1(0.8)
知覚過敏	0	1(0.8)
記憶障害	0	1(0.8)
精神的機能障害	0	1(0.8)
傾眠	0	1(0.8)
意識レベルの低下	0	1(0.8)
浮動性めまい	0	1(0.8)
脳症	0	1(0.8)
微細運動機能障害	0	1(0.8)
会話障害	0	1(0.8)
臨床検査	6(60.0)	17(13.1)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	3(30.0)	7(5.4)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	3(30.0)	5(3.8)

器官別大分類(SOC)／ 基本語(PT)	日本人集団	全体
	発現例(%)	発現例(%)
好中球数減少	3(30.0)	3(2.3)
C-反応性蛋白増加	0	2(1.5)
血小板数減少	2(20.0)	2(1.5)
血中クレアチニン増加	0	1(0.8)
血中免疫グロブリンG減少	0	1(0.8)
血圧上昇	0	1(0.8)
フィブリンDダイマー増加	0	1(0.8)
血沈亢進	0	1(0.8)
血中免疫グロブリンA減少	0	1(0.8)
血中免疫グロブリンM減少	0	1(0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.8)
脳波異常	0	1(0.8)
腸通過時間異常	0	1(0.8)
プロトロンビン時間延長	0	1(0.8)
白血球数減少	0	1(0.8)
胃腸障害	2(20.0)	17(13.1)
下痢	0	8(6.2)
腹痛	0	5(3.8)
悪心	2(20.0)	4(3.1)
便秘	0	2(1.5)
裂肛	0	1(0.8)
消化不良	0	1(0.8)
嘔吐	0	1(0.8)
代謝および栄養障害	1(10.0)	14(10.8)
食欲減退	0	6(4.6)
低カリウム血症	1(10.0)	5(3.8)
痛風	0	1(0.8)
高トリグリセリド血症	0	1(0.8)
高尿酸血症	0	1(0.8)
低マグネシウム血症	0	1(0.8)
筋骨格系および 結合組織障害	1(10.0)	12(9.2)
筋肉痛	0	5(3.8)
関節痛	1(10.0)	4(3.1)
骨痛	0	1(0.8)
側腹部痛	0	1(0.8)
筋痙縮	0	1(0.8)
筋骨格痛	0	1(0.8)
背部痛	0	1(0.8)
精神障害	0	9(6.9)
錯乱状態	0	2(1.5)
失見当識	0	2(1.5)
不眠症	0	2(1.5)
激越	0	1(0.8)
幻視	0	1(0.8)
不安	0	1(0.8)
易刺激性	0	1(0.8)
皮膚および皮下組織障害	3(30.0)	8(6.2)
発疹	2(20.0)	3(2.3)
多汗症	0	1(0.8)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	日本人集団	全体
	発現例 (%)	発現例 (%)
点状出血	0	1 (0.8)
そう痒症	0	1 (0.8)
蕁麻疹	1 (10.0)	1 (0.8)
寝汗	0	1 (0.8)
血管障害	0	5 (3.8)
低血圧	0	4 (3.1)
ほてり	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	0	3 (2.3)
穿孔性虫垂炎	0	1 (0.8)
大腸菌性敗血症	0	1 (0.8)
腎盂腎炎	0	1 (0.8)
細菌性尿路感染	0	1 (0.8)
心臓障害	0	3 (2.3)
頻脈	0	2 (1.5)
洞性頻脈	0	1 (0.8)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	日本人集団	全体
	発現例 (%)	発現例 (%)
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)	0	2 (1.5)
腫瘍フレア	0	1 (0.8)
良性単クローン性高γグロブリン血症	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.5)
呼吸困難	0	1 (0.8)
胸水	0	1 (0.8)
眼障害	0	1 (0.8)
霧視	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	0	1 (0.8)
肝毒性	0	1 (0.8)

MedDRA/J (ver. 25.1)

承認時評価資料

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌・禁止】(抜粋)

2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》(抜粋)

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。

重大な副作用〈抜粋〉

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。

9. 高齢者

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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

【解説】

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、注意喚起のため記載した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

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。

【解説】

- 1) 本品を用いた動物での生殖発生毒性試験は実施されていないが、妊婦等に対する安全性は確立していないため設定した。
- 2) 本品の授乳中の患者での使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。
- 3) 小児等を対象とした臨床試験の結果が得られておらず、小児等に対する安全性は確立していないことから設定した。

11. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

【解説】

本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターはHIV-1の遺伝子配列を一部含むため、HIV核酸増幅検査で偽陽性になるおそれがあるため記載した。

12. 過剰使用

設定されていない。

13. 適用上の注意

設定されていない。

14. その他の注意

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。
- 3) CAR発現T細胞を含有する他の再生医療等製品において、製品投与後にCAR陽性のT細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現が報告されている³²⁾。

【解説】

- 1) 本品による治療を受けた患者から提供された血液、臓器、組織及び細胞の移植に関する安全性が確立していないことから設定した。
- 2) 本品の臨床試験で、二次発がんが報告されていることから設定した。
- 3) 海外で、CAR発現T細胞を含有する他の再生医療等製品の投与後にCAR陽性のT細胞を起源とするリンパ系腫瘍と判断される事象が報告されたことから³²⁾、医療現場へ情報提供が必要と考え、設定した。

15. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験 (参考情報)

試験の対象	試験系	投与量 投与経路	結果
本品細胞 (FMC63 scFv) のCD19発現細胞に対する結合能 ³³⁾	CD19発現ヒト、マウス及び非ヒト霊長類細胞	CD19発現標的細胞をAlexaFluor647 ($1 \times 10^4 \sim 1.02 \times 10^{-3} \text{ ng/mL}$) に結合させたFMC63 scFvで標識 (<i>in vitro</i>)	FMC63 scFvはCD19発現ヒト細胞と濃度依存的に結合するが、CD19発現マウス及び非ヒト霊長類細胞とは結合しなかった。
本品細胞のCD19発現細胞に対する細胞傷害能 ³³⁾	CD19発現ヒト、マウス及び非ヒト霊長類細胞	エフェクター細胞：標的細胞 (E:T) = 25:1 ~ 0.097:1 で4時間共培養 (<i>in vitro</i>)	本品細胞の細胞傷害活性は、CD19発現ヒト細胞に対して認められたが、CD19発現マウス及び非ヒト霊長類細胞に対しては認められなかった。
本品細胞 (FMC63 scFv) の結合特異性 ³⁴⁾	ヒト細胞膜タンパク発現細胞	5 $\mu\text{g/mL}$ (<i>in vitro</i>)	FMC63 scFvはCD19に特異的に結合し、他の細胞膜発現タンパクには特異的結合性を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

遺伝子導入した患者のT細胞における本品のゲノム挿入部位の網羅的評価 (*in vitro*)³⁵⁾

第3世代複製不能自己不活化レンチウイルスベクターを用いて製造される本品のレンチウイルスによる遺伝子導入に由来する毒性のリスクを検討するため、本遺伝子導入細胞製品の全ゲノムにおけるウイルスDNA挿入の特性を次世代シーケンシングにより解析した。本品の製造に使用されたレンチウイルスベクターは、これまでに報告されている野生型レンチウイルスと同様のゲノム挿入プロファイル(挿入領域の選択性、活性化クロマチンマークを含む領域、活性転写領域及び高いグアニン-シトシン含量を有する領域)を示し、構成体特異的リスク並びにがん原遺伝子、がん関連共通挿入部位及び増殖制御に関連する領域への影響の増加を示す結果は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

〈参考〉

IL-2依存的細胞増殖解析 (*in vitro*)³⁶⁾

組換えヒトIL-2の存在下又は非存在下で、本品細胞及び偽処置T細胞(ウイルスによる形質転換なし)を60日間長期培養した(開始濃度 1.6×10^6 cells/mL : 50×10^6 cells/well及び 25×10^6 cells/wellに相当)。本品細胞及び偽処置細胞の生存率はIL-2存在下において低下し、IL-2非存在下においてはより速やかに低下した。すなわち、本品細胞及び非形質転換T細胞の反応性並びにIL-2依存性を反映しており、長期培養にはIL-2の補充が必要であることが示された。IL-2非依存性状態での形質転換又はクローン性増殖は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ヒト組織交差反応性試験 (*in vitro*)³⁷⁾

FMC63(CD19結合部位の由来元である抗ヒトCD19モノクローナル抗体)を含む複数のCD19を標的とするscFv-Fc融合タンパク(1及び $5 \mu\text{g/mL}$)を用いて、ヒト組織における染色パターンを評価した。その結果、FMC63 scFvによるヒト各組織に存在する単核球に対する強い染色反応が認められた。一方、弱い染色反応が肝細胞、食道、扁桃、子宮頸部及び前立腺(以下、弱染色組織)において認められた。弱染色組織は検討した他の抗CD19モノクローナル抗体では染色されず、弱染色組織に対する本品の毒性も認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

再生医療等製品

2. 有効期間

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

3. 包装状態での貯法

液体窒素気相下（-130℃以下）

4. 取扱い上の注意点

「V. 4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」の項参照

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。

5. 患者向け資料

B細胞性リンパ腫に対してブレヤンジ®の治療を受けられる方へ（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

ブレヤンジ®連絡カード（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：キムリア®点滴静注、イエスカルタ®点滴静注

7. 国際誕生年月日

2021年2月5日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2021年3月22日

承認番号：30300FZX00002000

薬価基準収載年月日：2021年5月19日

販売開始年月日：2021年5月19日

9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容

効能、効果又は性能追加：2022年12月20日

内容：【効能、効果又は性能】及び《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》の一部変更

前治療歴が1つの再発又は難治性のLBCLへの適応拡大に伴い、以下の点線箇所の記載を削除した。

【効能、効果又は性能】（一部抜粋）

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く、自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る。

- ・ 形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では2回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に1回以上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治療後に再発した
- ・ 濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の1回以上を含む、通算2回以上の化学療法歴があり、形質転換後の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
- ・ 濾胞性リンパ腫以外の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に2回以上の化学療法歴があり、形質転換後の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

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》（一部抜粋）

- ・ 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と診断された後に、2回以上の化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者に投与すること。

効能、効果又は性能追加：2024年8月16日

内容：《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》の一部変更

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1、2、3A）の適応追加に伴い、以下の記載を削除した。

・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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

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（Grade 3B）

10年：2021年3月22日～2031年3月21日（希少疾病用再生医療等製品）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1、2、3A）

10年：2024年8月16日～2034年8月15日（希少疾病用再生医療等製品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 コード
ブレヤンジ® 静注	4900406X1029	4900406X1029	197007401	629700701

14. 保険給付上の注意

(1) ブレヤンジ静注については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) 本製品の投与開始に当たっては、次に掲げる施設のうち、該当するものを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。（「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載）

ア 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー1）を有する施設

イ 認定カテゴリー1に準ずる診療科（認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科）を有する施設

（保医発0518第4号：令和3年5月18日付より抜粋）

(6) ブレヤンジ静注

① 本製品の原料採取に伴い、患者から末梢血単核球を採取した場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「K921-3」末梢血単核球採取（一連につき）を算定できるものであること。

なお、本算定は原則として1回までとする。

② 本製品を患者に投与した場合は、医科点数表区分番号「K922-2」CAR発現生T細胞投与（一連につき）を算定できるものであること。

なお、本算定は原則として1回までとする。

（保医発0518第3号：令和3年5月18日付より抜粋）

最新情報に関しては、厚生労働省保険局又は医薬局の通知を確認すること。

(<https://www.mhlw.go.jp/hourei/index.html>)

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：効力を裏付ける試験 (2021年3月22日承認、CTD2.6.2.-2.)
- 2) Crump M et al.: J Clin Oncol 2014; 32 (31): 3490-3496 (PMID: 25267740)
- 3) Gisselbrecht C et al.: J Clin Oncol 2010; 28 (27): 4184-4190 (PMID: 20660832)
- 4) 社内資料：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) (2022年12月20日承認、CTD2.7.6.)
- 5) Kamdar M et al.: Lancet 2022; 399 (10343): 2294-2308 (PMID: 35717989)
- 6) 社内資料：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) (2022年12月20日承認、CTD2.7.6.)
- 7) Sehgal A et al.: Lancet Oncol 2022; 23 (8): 1066-1077 (PMID: 35839786)
- 8) 社内資料：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) (2022年12月20日承認、CTD2.7.6.)
- 9) 社内資料：JCAR017の海外第Ⅰ相試験 (017001試験) (再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫) (2021年3月22日承認、CTD2.7.6.)
- 10) Abramson JS et al.: Lancet 2020; 396 (10254): 839-852 (PMID: 32888407)
- 11) 社内資料：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-BCM-001試験コホート1及びコホート3) (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) (2021年3月22日承認、CTD2.7.6.)
- 12) 社内資料：JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-FOL-001試験コホート1、コホート2及びコホート3) (再発又は難治性のインドレントB細胞非ホジキンリンパ腫) (2024年8月16日承認、CTD2.5.)
- 13) 社内資料：用法及び用量又は使用方法の設定根拠 (2021年3月22日承認、CTD1.8.-2.2.)
- 14) Cheson BD et al.: J Clin Oncol 2014; 32 (27): 3059-3068 (PMID: 25113753)
- 15) 社内資料：製品の構造及び特徴 (2021年3月22日承認、CTD2.6.1.)
- 16) 社内資料：FMC63の結合特性解析及びCD19エピトープ解析 (2021年3月22日承認、CTD2.6.2.-2.3.1.)
- 17) 社内資料：JCAR017細胞CARエンドドメイン活性の*in vitro*評価 (2021年3月22日承認、CTD2.6.2.-2.3.2.)
- 18) 社内資料：JCAR017細胞活性の解析 (2021年3月22日承認、CTD2.6.2.-2.3.3.)
- 19) 社内資料：患者由来JCAR017細胞の*in vitro*細胞傷害活性 (2021年3月22日承認、CTD2.6.2.-2.3.4.)
- 20) 社内資料：非ホジキンリンパ腫患者由来JCAR017細胞のキメラ抗原受容体6日間刺激による増殖能及び生存性 (2021年3月22日承認、CTD2.6.2.-2.3.5.)
- 21) 社内資料：JCAR017の製造工程バージョン別抗腫瘍効果 (2021年3月22日承認、CTD2.6.2.-2.4.1.)
- 22) 社内資料：細胞動態 (2021年3月22日承認、CTD2.7.2.-2.1.1.1.)
- 23) 社内資料：細胞動態パラメータ (2021年3月22日承認、CTD2.7.2.-2.2.1.1.)
- 24) 社内資料：細胞動態パラメータ (2022年12月20日承認、CTD2.7.2.-Appendix 2.2.1.2.)
- 25) 社内資料：細胞動態パラメータ (2022年12月20日承認、CTD2.7.2.-Appendix 2.1.1.2.)
- 26) 社内資料：細胞動態 (2022年12月20日承認、CTD2.7.2.-2.1.1.)
- 27) 社内資料：JCAR017の体内動態 (再発又は難治性のインドレントB細胞非ホジキンリンパ腫) (2024年8月16日承認、CTD2.5-3.1)
- 28) 社内資料：細胞動態と有効性の関連性 (2021年3月22日承認、CTD2.7.2.-2.1.1.4.)
- 29) 社内資料：母集団細胞動態解析 (2021年3月22日承認、CTD2.7.2.-2.1.2.)
- 30) 社内資料：吸収 (2021年3月22日承認、CTD2.6.4.-3.)
- 31) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25 (4): 625-638 (PMID: 30592986)
- 32) Harrison SJ et al.: Blood 2023; 142 (Suppl 1): 6939-6940

- 33) 社内資料：JCAR017細胞の動物種間交差反応性試験(2021年3月22日承認、CTD2.6.2.-3.2.)
- 34) 社内資料：ヒト細胞膜タンパク質発現細胞を用いたFMC63 scFv-Fcの結合プロファイル評価(2021年3月22日承認、CTD2.6.2.-3.3.)
- 35) 社内資料：凍結保存JCAR017におけるレンチウイルス挿入部位のゲノムマッピング(2021年3月22日承認、CTD2.6.6.-4.1.)
- 36) 社内資料：JCAR017の*in vitro* IL-2依存的細胞増殖解析(2021年3月22日承認、CTD2.6.6.-5.3.)
- 37) 社内資料：抗CD19 scFv (FMC63由来)のヒト組織交差反応性試験(2021年3月22日承認、CTD2.6.6.-8.1.)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本品は、2024年8月現在、米国、欧州、イギリス、スイス、カナダ等の30以上の国と地域で承認されている。

米国の添付文書 (2024年5月改訂)

国名	米国
会社名	Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company
販売名	BREYANZI
承認日	2021年2月5日
剤形・規格	<p>BREYANZIは、注射用細胞懸濁液である。</p> <p>BREYANZIの1回分の投与には、CAR発現生T細胞としてCD8陽性細胞及びCD4陽性細胞が含まれ、各細胞成分は個別に単回投与用バイアルに充填されている。</p> <p>1回分の投与に必要な用量を満たすために、CD8細胞又はCD4細胞の各成分が2バイアル以上必要となる場合がある。</p> <p>各バイアルは、細胞懸濁液4.6mL中にCAR発現生T細胞として$6.9 \times 10^6 \sim 322 \times 10^6$個 (CAR発現生T細胞$1.5 \times 10^6 \sim 70 \times 10^6$個/mL) を含有する。</p> <p>投与量はCAR発現生T細胞濃度に基づき算出される。各成分で投与量が異なる場合がある。詳細はCertificate of Release for Infusion (RFI証明書) を参照。</p>
効能効果	<p>1. 効能効果</p> <p>1.1 大細胞型B細胞リンパ腫 (LBCL)</p> <p>BREYANZIは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 非特定型 (低悪性度リンパ腫から形質転換したDLBCLを含む)、高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫Grade 3Bを含む、大細胞型B細胞リンパ腫 (LBCL) の成人患者で、以下のいずれかを満たす場合の治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一次治療の化学免疫療法に難治性又は12ヵ月以内に再発 ・一次治療の化学免疫療法に難治性又は再発で、併存疾患あるいは年齢のために造血幹細胞移植 (HSCT) の適応がない ・2回以上の全身療法後の再発又は難治性 <p><u>使用上の制限</u>: BREYANZIは原発性中枢神経系 (CNS) リンパ腫患者の治療を適応としない。</p> <p>1.2 慢性リンパ性白血病 (CLL) 又は小リンパ球性リンパ腫 (SLL)</p> <p>BREYANZIは、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬およびB細胞リンパ腫-2 (BCL-2) 阻害薬を含む2種類以上の治療歴を有する再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (CLL) 又は小リンパ球性リンパ腫 (SLL) の成人患者を適応とする。</p> <p>本適応症は、奏効割合及び奏効期間に基づき迅速承認のもとで承認されている。本適応症の承認継続は、検証的試験における臨床的有用性の検証及び説明が条件となる。</p> <p>1.3 濾胞性リンパ腫 (FL)</p> <p>BREYANZIは、2種類以上の全身療法歴を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (FL) の成人患者を適応とする。</p> <p>本適応症は、奏効割合及び奏効期間に基づき迅速承認のもとで承認されている。本適応症の承認継続は、検証的試験における臨床的有用性の検証及び説明が条件となる。</p> <p>1.4 マントル細胞リンパ腫 (MCL)</p> <p>BREYANZIは、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬を含む2種類以上の全身療法歴を有する再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 (MCL) の成人患者を適応とする。</p>
用法用量	<p>2. 用法用量</p> <p>自家使用のみ。静脈内投与のみ。</p> <p>2.1. 用量</p> <p>実際の細胞数及び投与量については、各成分の出荷証明書 (RFI証明書) を参照のこと。</p> <p>CAR発現生T細胞 (CD8成分及びCD4成分の比が1:1で構成される) を単回投与する。各成分はそれぞれ1~4本の単回投与用バイアルに充填され供給される。適応症ごとの用量範囲は表1を参照。</p>

用法用量 (続き)	表1 用量範囲	
	適応症	BREYANZIの用量範囲
	2回以上の治療後の再発又は難治性のLBCL (1.1)	CAR発現生T細胞 $50\sim 110\times 10^6$ 個
	一次治療後の再発又は難治性のLBCL (1.1)	CAR発現生T細胞 $90\sim 110\times 10^6$ 個
	CLL又はSLL (1.2)	
FL (1.3)		
MCL (1.4)		

<https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/services/spl/set-ids/594bb413-af3b-4b97-afb3-bfe2b174f2ed/spl-doc?hl=breyanzi> (2024年8月アクセス)

欧州の添付文書 (2024年7月改訂)

国名	欧州
会社名	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
販売名	Breyanzi
承認日	2022年4月4日
剤形・規格	無色～黄色又は黄褐色のわずかに半透明～不透明の注射用細胞懸濁液
効能効果	Breyanziは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、高悪性度B細胞リンパ腫 (HGBCL)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 (PMBCL)、Grade 3Bの濾胞性リンパ腫 (FL3B)で、一次治療の化学免疫療法終了後12ヵ月以内に再発した、又は一次治療の化学免疫療法に難治性の成人患者の治療を適応とする。 Breyanziは、2回以上の全身療法後の、再発又は難治性のDLBCL、PMBCL、FL3Bの成人患者の治療を適応とする。
用法用量	目標用量はCAR発現生T細胞として 100×10^6 個 (CD8成分及びCD4成分の比が1:1で構成される)であり、用量範囲はCAR発現生T細胞 $44\sim 120\times 10^6$ 個である。

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_en.pdf (2024年8月アクセス)

本邦における効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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。

【用法及び用量又は使用方法】(抜粋)

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年5月改訂)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no available data with BREYANZI use in pregnant women. No animal reproductive and developmental toxicity studies have been conducted with BREYANZI to assess whether it can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. It is not known if BREYANZI has the potential to be transferred to the fetus. Based on the mechanism of action, if the transduced cells cross the placenta, they may cause fetal toxicity, including B-cell lymphocytopenia and hypogammaglobulinemia. Therefore, BREYANZI is not recommended for women who are pregnant, and pregnancy after BREYANZI infusion should be discussed with the treating physician. In the U. S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of BREYANZI in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BREYANZI and any potential adverse effects on the breastfed infant from BREYANZI or from the underlying maternal condition.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> Pregnancy status of females with reproductive potential should be verified. Sexually active females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with BREYANZI. <u>Contraception</u> See the prescribing information for fludarabine and cyclophosphamide for information on the need for effective contraception in patients who receive lymphodepleting chemotherapy. There are insufficient exposure data to provide a recommendation concerning duration of contraception following treatment with BREYANZI.</p> <p><u>Infertility</u> There are no data on the effects of BREYANZI on fertility.</p>
欧州の添付文書 (2024年7月改訂)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential/Contraception in males and females</u> Pregnancy status for women of child-bearing potential should be verified using a pregnancy test prior to starting treatment with Breyanzi. See the prescribing information for fludarabine and cyclophosphamide for information on the need for effective contraception in patients who receive the lymphodepleting chemotherapy. There are insufficient exposure data to provide a recommendation concerning duration of contraception following treatment with Breyanzi.</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no data from the use of lisocabtagene maraleucel in pregnant women. No animal reproductive and developmental toxicity studies have been conducted to assess whether it can cause foetal harm when administered to a pregnant woman (see section 5.3). It is not known if lisocabtagene maraleucel has the potential to be transferred to the foetus. Based on the mechanism of action, if the transduced cells cross the placenta, they may cause foetal toxicity, including B-cell lymphocytopenia. Therefore, Breyanzi is not recommended for women who are pregnant, or for women of childbearing potential not using contraception. Pregnant women should be advised on the potential risks to the foetus. Pregnancy after Breyanzi therapy should be discussed with the treating physician. Assessment of immunoglobulin levels and B-cells in newborns of mothers treated with should be considered.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether lisocabtagene maraleucel is excreted in human milk or transferred to the breast-feeding child. Women who are breast-feeding should be advised of the potential risk to the breast-fed child.</p> <p><u>Fertility</u> There are no data on the effect of lisocabtagene maraleucel on fertility.</p>

本邦における本品の使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」の項の記載は以下のとおりであり、外国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（抜粋）

- 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。

(2) 小児等への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年5月改訂)	8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of BREYANZI have not been established in pediatric patients.
欧州の添付文書 (2024年7月改訂)	4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of Breyanzi in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established.

本邦における本品の使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」の項の記載は以下のとおりであり、外国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（抜粋）

- 3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資料

-ブレヤンジ®静注 適正使用ガイド

<https://www.bmshealthcare.jp/medical/basic/phbre/index>

・患者向け資料

-B細胞性リンパ腫に対してブレヤンジ®の治療を受けられる方へ

-ブレヤンジ®連絡カード

<https://www.car-t.jp/patient-material>

(「Ⅹ. 5. 患者向け資料」の項参照)

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社