

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

再使用禁止

最適使用推進ガイドライン対象品目

【警告】

- 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・経験をもち、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。
- 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）
- 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌・禁止】

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

【形状、構造、成分、分量又は本質】

本品は以下の2種類のバイアルから構成される。
CD8陽性細胞バイアル

成分		含量
構成細胞	CD8陽性細胞成分	CAR発現生T細胞として 1.1×10^6 個/mL以上
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。

【効能、効果又は性能】

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

ただし、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

***【効能、効果又は性能に関連する使用上の注意】

臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量又は使用方法】

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

- 白血球アフェレーシス
白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。
- 白血球アフェレーシス産物の輸送
採取した白血球アフェレーシス産物を、1～10℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

- 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。
- 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 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 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。
- 本品の投与
投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR発現生T細胞としてCD8陽性細胞（ $20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$ 個）及びCD4陽性細胞（ $20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$ 個）を、合計細胞数が体重を問わず 100×10^6 個を目標（範囲： $44 \times 10^6 \sim 100 \times 10^6$ 個）に、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の細胞数の比が1（範囲：0.8～1.2）となるよう、CD8陽性細胞を静脈内投与した後にCD4陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

【用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意】

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

前処置

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

製造販売業者が提供するマニュアル等を必ずご参照ください。

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

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- 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）

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和ともに、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。

**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（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等）	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。
抗EGFRモノクローナル抗体（セツキシマブ〔遺伝子組換え〕、パニツムマブ〔遺伝子組換え〕、ネシツムマブ〔遺伝子組換え〕等）	本品投与後に抗EGFRモノクローナル抗体を投与すると、本品が除去され、本品の抗腫瘍効果が減弱するおそれがある。	本品は、生物活性を惹起しない部分型ヒト上皮増殖因子受容体（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。

****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。

*** * 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。

*** * 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、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

	10%以上	1～10%	1%未満
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

5. 高齢者への適用

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

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

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清学的検査への影響

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

8. その他の注意

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

*** * 【臨床成績】**

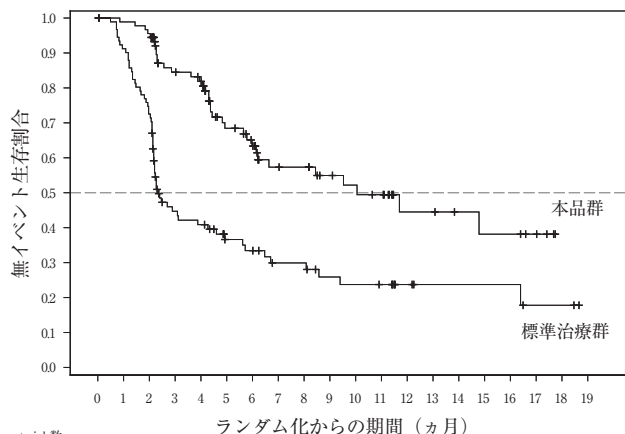
国際共同第Ⅲ相試験（JCAR017-BCM-003試験）

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、本品と標準治療（救援化学療法及び自家造血幹細胞移植併用大量化学療法）の有効性及び安全性を比較することを目的としたランダム化非盲検並行群間比較試験を実施した。対象患者は、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）非特定期型（de novo）又は形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、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）、T細胞/組織球豊富大細胞型B細胞リンパ腫、Grade 3Bの濾胞性リンパ腫（FL）のいずれかと診断された患者のうち、アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む一次治療の化学療法に難治性又は12ヵ月以内に再発した自家造血幹細胞移植適応患者とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した²⁾。本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10⁶個（1回投与）であった²⁾。

184例（日本人9例を含む）がランダム化された。主要評価項目である無イベント生存期間は、ランダム化から死因を問わない死亡、病勢進行、ランダム化9週間後まで完全奏効/部分奏効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のいずれかが最初に確認された日までの期間と定義された。標準治療群に対する本品群のハザード比 [95%信頼区間 (CI)] は0.349 [0.229～0.530]、中央値 [95%CI] は本品群で10.1 [6.1～推定不能] ヲ月、標準治療群で2.3 [2.2～4.3] ヲ月であり、標準治療群に対する本品群の優越性が検証された（片側p値<0.0001、層別Cox比例ハザードモデル）（2021年3月8日データカットオフ）。

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。

無イベント生存期間のKaplan-Meier曲線 (JCAR017-BCM-003試験)



海外第Ⅱ相試験 (017006試験)

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に、本品の有効性及び安全性を検討するために非盲検非対照試験を実施した。対象患者は、WHO分類 (2016年) に基づき、DLBCL非特定期型 (de novo又は形質転換FL)、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、Grade 3BのFLのいずれかと診断された患者のうち、アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む一次治療の化学療法に難治性又は再発した自家造血幹細胞移植非適応患者とした (続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした)。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した^(注)。本品の目標投与量はCAR発現T細胞として 100×10^6 個であった^(注)。本品が投与された61例について、主要評価項目とされた全奏効割合 [95%CI] は80.3% [68.2, 89.4] であった (2021年9月24日データカットオフ)。

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。

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患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者は、DLBCL非特定期型 (de novo又は形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫)、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、PMBCL、Grade 3BのFLのいずれかと診断され、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) による治療を受けており、かつ2つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴があり、治療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とした。また、FLが形質転換した場合には、形質転換後の1つ以上を含む、通算2つ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患者も含まれた。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみ患者は組入れ対象外とした (続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした)。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した^(注)。本品の目標投与量は抗CD19 CAR T細胞としてCD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の投与細胞数の合計が50、100又は 150×10^6 個となるよう、CD8陽性細胞、CD4陽性細胞の順に、別々に静脈内投与することとされた^{(4), (5)}。

抗CD19 CAR T細胞として 100×10^6 個を投与 (CD8陽性細胞 (50×10^6 個) を静脈内投与した後にCD4陽性細胞 (50×10^6 個) を静脈内投与) された主たる有効性評価集団133例について、主要評価項目とされた全奏効割合 [95%CI] は74.4% [66.2, 81.6] であり (2019年4月12日データカットオフ)、95%CIの下限が事前に規定された閾値全奏効割合40%を上回った。また、抗CD19 CAR T細胞を投与した有効性解析対象集団256例における全奏効割合 [95%CI] は72.7% [66.8, 78.0] であった (2019年8月12日データカットオフ)。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。

国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-BCM-001試験)

再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者に対する本品の有効性及び安全性を評価した。

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は、WHO分類 (2016年) に基づき、DLBCL非特定期型 (de novo又は形質転換FL)、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、Grade 3BのFLのいずれかと診断され、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とした。

- ・コホート1 (欧州を対象)：アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ (又は他のCD20標的薬) を含む2つ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化学療法後に再発した患者。
- ・コホート2 (欧州及び日本を対象)：アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ (又は他のCD20標的薬) を含む1つの化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した自家造血幹細胞移植非適応患者。
- ・コホート3 (日本を対象)：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。

また、FLが形質転換したDLBCLでは、形質転換前の化学療法歴にアントラサイクリン系薬剤を含む場合、形質転換後にアントラサイクリン系薬剤の治療歴がない患者も試験に登録可能とした。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみ患者は組入れ対象外とした (続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした)。前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した^(注)。本品の目標投与量はCAR発現T細胞として 100×10^6 個 (1回投与) であった^{(6), (7)}。

- ・コホート1及びコホート3

本品が投与されたコホート1及びコホート3の計34例について、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 (2019年9月13日データカットオフ)、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。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。

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。

(※) 試験登録後のブリッジング療法を含めるとリンパ球除去化学療法前までに2つの化学療法を受けていた。

- ・コホート2

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 (2022年3月2日データカットオフ)。

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。

国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-FOL-001試験)

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対する本品の有効性及び安全性を評価した。

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は、FL (Grade 1, 2, 3A) と診断され、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とした。

- ・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。

- 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

なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみ患者は組入れ対象外とした (続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした)。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した¹²⁾。本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として 100×10^6 個(1回投与)であった⁸⁾。

・コホート1及びコホート2

本品が投与されたコホート1及びコホート2の有効性解析対象集団計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(2023年1月27日データカットオフ)、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。

・コホート3

本品が投与された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(2023年1月27日データカットオフ)、閾値50%に対して統計的に有意であった。なお、日本人1例でも奏効が認められた。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。

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。

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リンパ球除去化学療法を行い、リンパ球除去化学療法の終了から2～7日後に本品を投与することとされた。

・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日間のリンパ球除去化学療法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。

【原理・メカニズム】

本品は、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、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細胞製剤である。なお、本品は投与を受ける患者のT細胞を用いて製造される。このCAR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、IgG4ヒンジドメイン、CD28膜貫通ドメイン、4-1BB共刺激ドメイン、及びCD3 ζ 活性化ドメインから構成される。CD3 ζ シグナルはT細胞の活性化及び抗腫瘍活性を惹起するのに不可欠であるのに対し、4-1BBシグナルは本品に含まれるエフェクターT細胞の増殖及び生命の維持・促進に寄与する。腫瘍性及び正常なB細胞の細胞表面に発現するCD19に結合したCARは、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⁹⁾。これらの作用により、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細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。

***【体内動態】

海外第I相試験(017001試験)

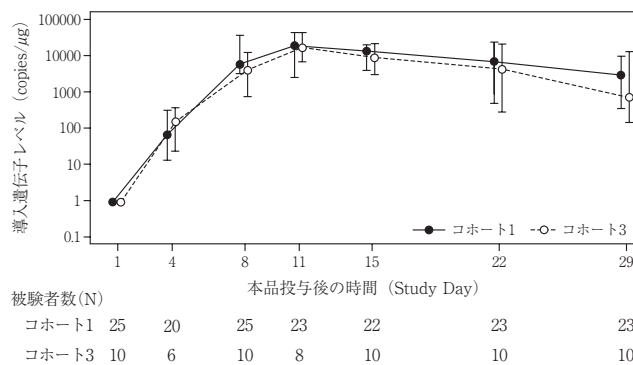
再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者に本品を投与した。本品は、投与後に増殖した後、二相性に消失した。末梢血中の最大増加までの時間の中央値は投与12日後であった。本品は末梢血中に投与2年後まで検出された。

奏効が得られた患者(175名)の C_{\max} の中央値は33,121.6 copies/ μg 、 AUC_{0-28} の中央値は258,584.8 day \cdot copies/ μg であり、奏効が得られなかった患者(50名)の C_{\max} の中央値は8,160.0 copies/ μg 、 AUC_{0-28} の中央値は99,966.3 day \cdot copies/ μg であった¹⁰⁾(外国人の成績)。

国際共同第II相試験(JCAR017-BCM-001試験)

再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者にCAR発現生T細胞として 100×10^6 個を投与(CD8陽性細胞 (50×10^6) 個)を静脈内投与した後にCD4陽性細胞 (50×10^6) 個を静脈内投与した時の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^{6), 11)}。

国際共同第II相試験(JCAR017-BCM-001試験)におけるコホート1及び3の本品由来の遺伝子レベルの推移[中央値(第1四分位、第3四分位)]



国際共同第II相試験(JCAR017-BCM-001試験)におけるコホート別の細胞動態パラメータ(中央値)

	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/ μg)	28,004.0	21,226.0	46,561.5
t_{\max} (day)	10.0	9.0	12.0
AUC_{0-28} (day \cdot copies/ μg)	298,106.0	204,946.2	398,123.9

海外第II相試験(017006試験)

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CAR発現生T細胞として 100×10^6 個を投与した時の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。 C_{\max} の中央値は23,000.0 copies/ μg 、 AUC_{0-28} の中央値は218,194.1 day \cdot copies/ μg であった¹¹⁾(外国人の成績)。

国際共同第III相試験(JCAR017-BCM-003試験)

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(日本人患者5名を含む83名)にCAR発現生T細胞として 100×10^6 個を投与した時の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。 C_{\max} の中央値は33,349.2 copies/ μg 、 AUC_{0-28} の中央値は270,345.1 day \cdot copies/ μg であった¹¹⁾。

国際共同第II相試験(JCAR017-FOL-001試験)

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(日本人患者10名を含む128名)にCAR発現生T細胞として 100×10^6 個を投与した時の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。 C_{\max} の中央値は42,026 copies/ μg 、 AUC_{0-28} の中央値は260,274 day \cdot copies/ μg であった¹²⁾。

【貯蔵方法及び有効期間等】

<貯蔵方法>

液体窒素気相下(-130℃以下)

<使用期限>

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承認条件及び期限】

- 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。
- 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。

【主要文献及び文献請求先】

**<主要文献>

- 1) Harrison SJ, et al. : Blood. 2023 ; 142 (Suppl 1) : 6939-6940
- 2) Kamdar M, et al. : Lancet. 2022 ; 399 : 2294-2308
- 3) Sehgal A, et al. : Lancet Oncol. 2022 ; 23 : 1066-1077
- 4) Abramson JS, et al. : Lancet. 2020 ; 396 : 839-852
- 5) 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）
- 6) 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）
- 7) 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）
- 8) 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）
- 9) 社内資料：JCAR017の薬理試験
- 10) 社内資料：JCAR017の体内動態（再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫）
- 11) 社内資料：JCAR017の体内動態（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）
- 12) 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）

<文献請求先>

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

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
東京都千代田区大手町1-2-1
電話番号：0120-093-507

®：登録商標