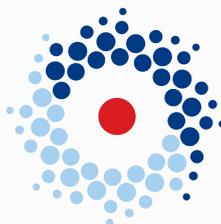


# 適正使用ガイド



ヒト体細胞加工製品

再生医療等製品

薬価基準収載

## ブレヤンジ® 静注

Breyanzi

リソカブタゲン マラルユーセル

### 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。
- 1.3 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. 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 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。



## 適正使用のお願い

ブレヤンジ®静注(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す。

本ガイドでは、本品による治療を適正に実施していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与に際して注意すべき事項、注意を要する副作用とその対策等について解説しています。

本品の治療を実施していただく医師及び医療施設は、製造販売業者による認定を受けていただくようお願いいたします。また、本品の使用前に製造販売業者による講習を受けていただく必要があります。

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、同意を得てから治療を開始してください。また、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、同意を得てください。

本品の使用に際しては、最新の電子化された添付文書(電子添文)、製造販売業者が提供するマニュアル等と併せて本ガイドをご熟読いただきますようお願いいたします。

本品の投与にあたっては、最適使用推進ガイドライン(医薬機審発0816第1号:令和6年8月16日付)及び留意事項通知等(保医発0518第3号:令和3年5月18日付及び保医発0518第4号:令和3年5月18日付)も確認してください。

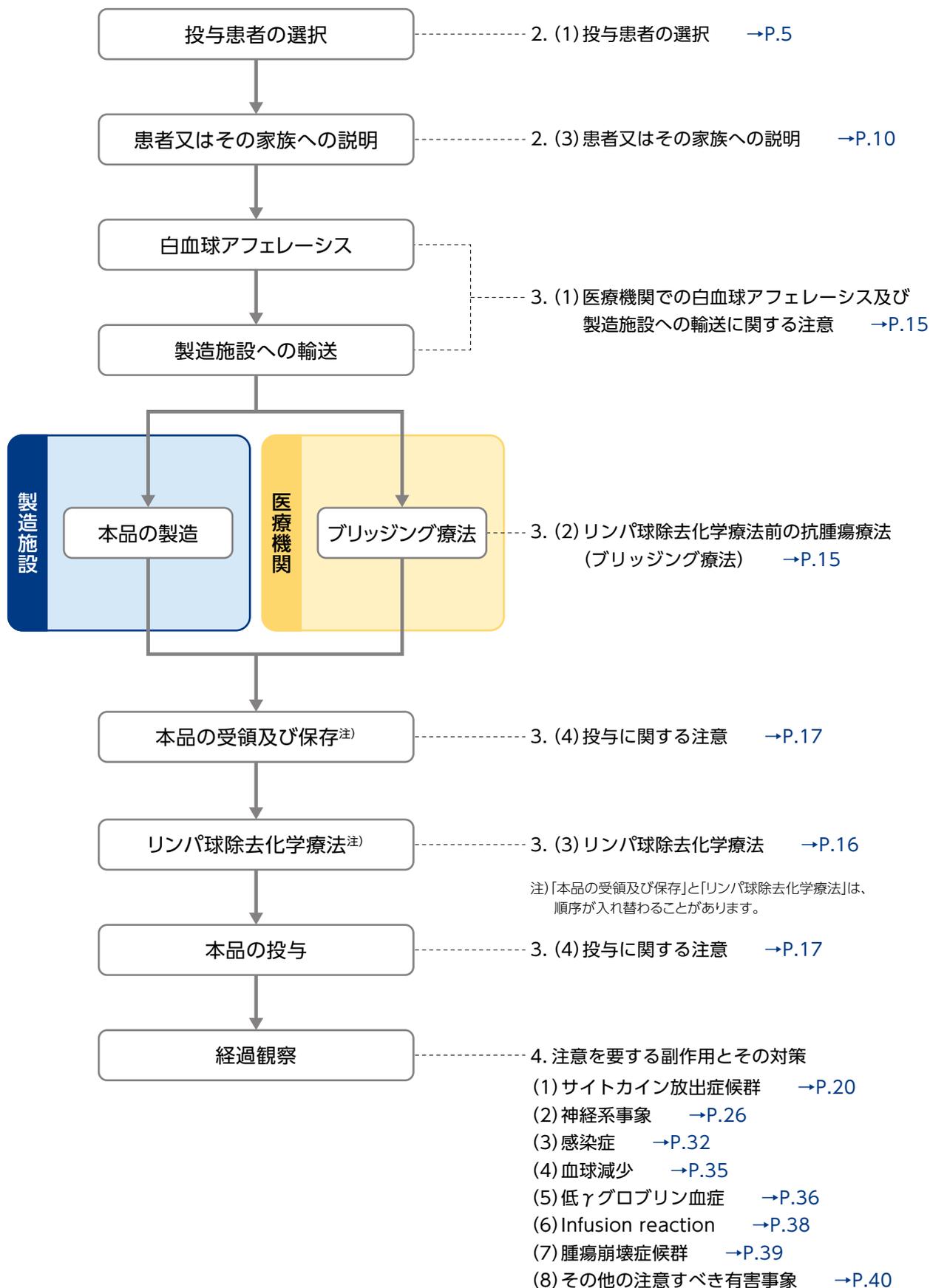
最適使用推進ガイドライン及び留意事項通知等の最新情報に関しては、厚生労働省保険局又は医薬局の通知を確認してください。

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

# Contents

適正使用のお願い	2
1. 適正使用のためのフロー	4
2. 適切な患者選択	5
(1) 投与患者の選択	5
(2) 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）	10
(3) 患者又はその家族への説明	10
(4) チェックリスト	11
3. 用法及び用量又は使用方法	13
(1) 医療機関での白血球アフェレーシス及び製造施設への輸送に関する注意	15
(2) リンパ球除去化学療法前の抗腫瘍療法（ブリッジング療法）	15
(3) リンパ球除去化学療法	16
(4) 投与に関する注意	17
(5) チェックリスト	19
4. 注意を要する副作用とその対策	20
(1) サイトカイン放出症候群	20
サイトカイン放出症候群（CRS）管理アルゴリズム	21
(2) 神経系事象	26
神経系事象管理アルゴリズム	27
(3) 感染症	32
(4) 血球減少	35
(5) 低 $\gamma$ グロブリン血症	36
(6) Infusion reaction	38
(7) 腫瘍崩壊症候群	39
(8) その他の注意すべき有害事象	40
5. Q&A	41
別添	43
1. 臨床試験におけるサイトカイン放出症候群（CRS）治療アルゴリズム	44
2. 臨床試験における神経毒性治療アルゴリズム	46
3. 臨床試験における選択基準及び除外基準	47
4. 臨床試験における適格性確認	60
5. 臨床試験における薬剤の使用禁止期間	63
6. 臨床試験における主な検査スケジュール	66
7. 臨床試験における主な患者背景	68
8. 臨床試験におけるブリッジング療法の内訳	75
9. 臨床試験におけるCRSの発現時期及び症例の経過	78
10. 臨床試験における神経系事象の発現時期及び症例の経過	80
11. 臨床試験における低 $\gamma$ グロブリン血症（IgG 500mg/dL未満）の発現状況	83

# 1. 適正使用のためのフロー



## 2. 適切な患者選択

本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されています。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ますが、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してください。

### (1) 投与患者の選択

#### 1) 効能、効果又は性能

#### 4. 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。

#### 5. 効能、効果又は性能に関連する注意

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、「17. 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。[17.1.1-17.1.5参照]

注) ※ 大細胞型B細胞リンパ腫の組織型については、WHO分類改訂第4版 (P.6参照) に基づく。

※ 疾患経過の中でCD19陽性が確認されていることが望ましい。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 2. 適切な患者選択

### ■ WHO分類 (改訂第4版) による大細胞型B細胞リンパ腫の組織型

#### Diffuse large B-cell lymphoma, NOS (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・非特定型)

##### Other lymphomas of large B cells (その他の大細胞型B細胞リンパ腫)

- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma (T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫)
- Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS (原発性中枢神経系びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)
- Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・下肢型)
- EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS (EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・非特定型)
- Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation (慢性炎症関連びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)
- Lymphomatoid granulomatosis (リンパ腫様肉芽腫症)
- Large B-cell lymphoma with *IRF4* rearrangement (*IRF4*再構成を伴う大細胞型B細胞リンパ腫)
- Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (原発性縦隔 [胸腺] 大細胞型B細胞リンパ腫)
- Intravascular large B-cell lymphoma (血管内大細胞型B細胞リンパ腫)
- ALK-positive large B-cell lymphoma (ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫)
- Plasmablastic lymphoma (形質芽球性リンパ腫)
- HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma (HHV8陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・非特異型)
- Primary effusion lymphoma (原発性体腔液リンパ腫)

#### High-grade B-cell lymphoma (高悪性度B細胞リンパ腫)

- High-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements (*MYC*および*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)
- High-grade B-cell lymphoma, NOS (高悪性度B細胞リンパ腫・非特異型)

#### B-cell lymphoma, unclassifiable (B細胞リンパ腫・分類不能)

- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classic Hodgkin lymphoma (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴うB細胞リンパ腫・分類不能型)

CNS: central nervous system, EBV: Epstein-Barr virus, HHV: human herpes virus, WHO: 世界保健機関  
Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues 4th ed., Revised ed.: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2017.

## 【参考】

本品の臨床試験では、以下の患者が組み入れられました。

## ●再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)

国際共同第Ⅲ相臨床試験  
(JCAR017-BCM-003試験)

以下に該当する一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者。

- 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(*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(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)。

海外第Ⅱ相臨床試験  
(017006試験)

以下に該当する一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者。

- WHO分類(2016年)に基づき、DLBCL非特定型(*de novo*又は形質転換FL)、DLBCLの形態を示すMYC及び*BCL2*と*BCL6*の両方か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(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)。

海外第Ⅰ相臨床試験  
(017001試験)

以下に該当する再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者。

- DLBCL非特定型(*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、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。  
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だけの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)。

国際共同第Ⅱ相臨床試験  
(JCAR017-BCM-001試験)

以下に該当する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。

- WHO分類(2016年)に基づき、DLBCL非特定型(*de novo*又は形質転換FL)、DLBCLの形態を示すMYC及び*BCL2*と*BCL6*の両方か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。
  - ・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だけの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)。

## 2. 適切な患者選択

### 【参考】

本品の臨床試験では、以下の患者が組み入れられました。

#### ●再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)

国際共同第Ⅱ相臨床試験  
(JCAR017-FOL-001試験)

以下に該当する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。

#### ●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

- ・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。
  - ① FL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
  - ④ 6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)。

## 2) 禁忌・禁止

## 2. 禁忌・禁止 (抜粋)

2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 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。

## 3) 合併症・既往歴等のある患者への適用 (次の患者には慎重に適用すること)

<b>感染症を合併している患者</b>	<p>骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがあります。 リンパ球除去化学療法又は本品の投与前に臨床的に重要な活動性感染症が認められた場合は、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してください。また、細菌、真菌、ウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症が悪化するおそれがあるため、本品投与前及び投与後は患者の状態を十分観察し、抗生物質の投与等の適切な処置を行ってください。</p>
<b>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</b>	<p>本品投与後にウイルスが再活性化又は増加するおそれがあります。 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型肝炎ウイルスの有無を確認してください。 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してください。</p>
<b>HIVの感染者</b>	<p>本品投与後にウイルスが増加するおそれがあります。 白血球アフェレーシスを実施する前に、HIV感染の有無を確認してください。</p>

## 4) その他の特定の背景を有する患者への適用

<b>高齢者</b>	<p>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してください。</p>
<b>生殖能を有する者</b>	<p>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してください。</p>
<b>妊婦</b>	<p>本品の妊娠中の投与に関する安全性は確認されていないため、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でください。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してください。 ▶ 5. Q&amp;A (P.41) を参照してください。</p>
<b>授乳婦</b>	<p>本品投与後の授乳に関する安全性は確認されていないため、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してください。 ▶ 5. Q&amp;A (P.41) を参照してください。</p>
<b>小児等</b>	<p>小児等を対象とした臨床試験は実施していません。</p>

## 2. 適切な患者選択

### (2) 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)

##### 生ワクチン:

免疫抑制下で生ワクチン (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) を接種すると病原性をあらわす可能性があります。生ワクチンの接種は、リンパ球除去化学療法開始の少なくとも6週間前から、本品の治療中、さらに本品の治療後、免疫機能が回復するまでは推奨されません。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、適切な処置を行ってください。

##### 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と共発現しています。そのため、本品投与後に抗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) を投与することにより、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ります。マウスを用いた非臨床試験では、抗EGFRモノクローナル抗体により本品が除去され、腫瘍量の増加と被験動物の生存期間短縮が認められました。

### (3) 患者又はその家族への説明

本品の使用にあたっては、以下の点について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てください。

- 疾病の治療における本品の必要性、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
- 白血球アフェレーシスを実施する際の当該白血球の使途等

また、白血球アフェレーシスを実施しても、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場合や本品の投与ができない場合があること、本品の治療開始後に異常を感じた場合には速やかに医師に連絡する必要があることを、患者又はその家族に説明してください。

製造販売業者にて患者又はその家族への説明文書及び同意書を作成しています。患者又はその家族から同意を得る際には必要に応じて利用してください。

本品の治療を適切かつ安全に行っていただくために、本品の治療及び副作用等についてまとめた患者向け資料 (「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」) を作成しています。患者又はその家族への説明にご利用ください。また、サイトカイン放出症候群及び神経系事象の症状や本品投与後の注意事項を記載した「ブレヤンジ®連絡カード」を作成しています。患者の氏名、治療に関する連絡先等を記入の上、患者に常に携帯いただくようご指導ください。



ブレヤンジ 連絡カード	
ブレヤンジの治療を受けられた患者さんへ	
■ このカードは常に携帯してください。	
■ 医療機関を受診する際はこのカードを必ず提示し、ブレヤンジの治療を受けたことを伝えてください。	
■ ブレヤンジの投与後4週間は、ブレヤンジの投与を受けた医療機関もしくは主治医から指定された病院をすぐに受診できるようにしてください。	
お名前	<input type="text"/>
電話番号	<input type="text"/>

#### (4) チェックリスト

<適格な患者選択チェックリスト: 治療開始前(白血球アフェレーシス前)>

本品による治療開始前に以下のチェックリストの内容をご確認ください。

また、治療にあたっては、「別添4. 臨床試験における適格性確認」(P.60)及び「別添5. 臨床試験における薬剤の使用禁止期間」(P.63)も参照してください。

##### 【効能、効果又は性能】

以下の赤字に該当する場合、他の治療法を検討してください。

項目	確認
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)又は再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ → 本品の【効能、効果又は性能】に該当しません。
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	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ → 本品の【効能、効果又は性能】に該当しません。

##### 【禁忌・禁止】(抜粋)

以下の赤字に該当する場合、本品を使用することはできません。

項目	確認
本品の成分(ジメチルスルホキシド [DMSO] を含む)に対する過敏症の既往歴がある	<input type="checkbox"/> はい → 過敏症が発現する可能性があるため、本品を使用することはできません。 <input type="checkbox"/> いいえ

##### 【使用注意】

以下の赤字に該当する場合は、慎重に適用してください。

項目	確認
感染症を合併している患者	<input type="checkbox"/> はい → 本品の使用により感染症が増悪するおそれがあるため、慎重に適用してください。 <input type="checkbox"/> いいえ
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	<input type="checkbox"/> はい → 本品の使用によりウイルスが再活性化又は増加するおそれがあるため、慎重に適用してください。 <input type="checkbox"/> いいえ

## 2. 適切な患者選択

### 【その他の注意事項】

項目	確認
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> はい → 原則として投与しないでください。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してください。 <input type="checkbox"/> いいえ
授乳中の女性	<input type="checkbox"/> はい → 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してください。 <input type="checkbox"/> いいえ
小児等	<input type="checkbox"/> はい → 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。 <input type="checkbox"/> いいえ

### 【併用注意】

項目	確認
生ワクチンの接種	<input type="checkbox"/> はい → 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ため、リンパ球除去化学療法開始の6週間前以降は、接種しないでください。(⇒P.10参照) <input type="checkbox"/> いいえ

### 【患者又はその家族への説明】

項目	確認
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、同意を得ている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ → 患者又はその家族に同意を得てから本品の治療を開始してください。
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、同意を得ている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ → 患者又はその家族に同意を得てから白血球アフェレーシスを実施してください。

# 3. 用法及び用量又は使用方法

本品の使用前には、製造販売業者による講習を必ず受けていただくようお願いいたします。

## 用法及び用量又は使用方法

### 6. 用法及び用量又は使用方法

#### 6.1 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送

##### 6.1.1 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

##### 6.1.2 白血球アフェレーシス産物の輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、1～10℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

#### 6.2 医療機関での受入れ～投与

##### 6.2.1 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。

##### 6.2.2 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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。

##### 6.2.3 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（20×10<sup>6</sup>～50×10<sup>6</sup>個）及びCD4陽性細胞（20×10<sup>6</sup>～50×10<sup>6</sup>個）を、合計細胞数が体重を問わず100×10<sup>6</sup>個を目標（範囲：44×10<sup>6</sup>～100×10<sup>6</sup>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。

### 7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7.1 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）

#### 7.2 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、「17. 臨床成績」の項を参照すること。[17.1.1-17.1.5参照]

#### 7.3 本品の投与

7.3.1 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。[11.1.6参照]

7.3.2 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。[1.2、8.4、11.1.1参照]

### 8. 重要な基本的注意（抜粋）

8.13 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。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

### 3. 用法及び用量又は使用方法

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 調製時の注意

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 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。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 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。
- 14.1.5 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。
- 14.1.6 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。
- 14.1.7 本品への放射線照射は行わないこと。

##### 14.2 投与時の注意

- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 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。
- 14.2.4 本品は、CD8陽性細胞から投与すること。
- 14.2.5 本品は、約0.5mL/分の速度で静脈内投与すること。
- 14.2.6 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。

### (1) 医療機関での白血球アフェレーシス及び製造施設への輸送に関する注意

本品は患者のT細胞より製造するCAR T細胞療法製品であるため、白血球アフェレーシスを行ってください。  
医療機関での白血球アフェレーシス、梱包・冷蔵による本品製造施設への輸送に関する詳細については、製造販売業者が提供する「製品用MNC採取手順書—日本版」を参照してください。

### (2) リンパ球除去化学療法前の抗腫瘍療法(ブリッジング療法)

白血球アフェレーシス後からリンパ球除去化学療法の開始前までの病勢コントロールを目的に、患者の腫瘍量等に  
応じて、抗腫瘍療法(ブリッジング療法)を適宜実施してください。

本品の臨床試験でリンパ球除去化学療法の開始前までの病勢コントロールを目的にブリッジング療法を施行した  
患者の割合は以下のとおりでした。

#### ●再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 3B)

	一次治療後に再発又は難治性の アグレッシブB細胞NHL			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NHL	
	自家造血幹細胞移植 適応	自家造血幹細胞移植 非適応		自家造血幹細胞移植歴がある 再発又は難治性のB細胞NHL	
	JCAR017- BCM-003試験 (本品投与群) (n=92)	017006試験 (n=61)	JCAR017- BCM-001試験 コホート2 (n=27)	017001試験 (n=269)	JCAR017- BCM-001試験 コホート1及び3 (n=46)
ブリッジング 療法を施行した 患者の割合	58 (63.0)	32 (52.5)	23 (85.2)	159 (59.1)	37 (80.4)

n (%)

#### ●再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1、2、3A)

国際共同第Ⅱ相臨床試験(JCAR017-FOL-001試験)でブリッジング療法を施行した患者の割合は37.7%  
(49/130例)でした。

臨床試験で行われたブリッジング療法の内訳については、別添8(P.75)を参照してください。

### 3. 用法及び用量又は使用方法

#### (3) リンパ球除去化学療法

本品投与前の前処置として、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ってください。  
なお、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を延期してください。

- 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)

①フルダラビンリン酸エステルとして30mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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\*。

			1日目	2日目	3日目
フルダラビンリン酸エステル	30mg/m <sup>2</sup>	1日1回3日間点滴静注	↓	↓	↓
シクロホスファミド	300mg/m <sup>2</sup>	1日1回3日間点滴静注	↓	↓	↓

\* 本品の臨床試験でのリンパ球除去化学療法は、以下のとおり規定されていました。腎機能障害によるフルダラビンリン酸エステルの減量は、以下のとおり実施してください。

リンパ球除去化学療法の初日に血清クレアチンを測定する。血清クレアチンが正常値上限(ULN)の1.5倍超、あるいは推算クレアチンクリアランス(Cockcroft-Gault式による)又は放射性同位体糸球体ろ過量(GFR)が30mL/min未満の場合、リンパ球除去化学療法を中止する。

推奨される投与方法は以下のとおり。

- ・シクロホスファミドの投与2時間前に、0.9%生理食塩液1Lを500mL/hrの投与速度で静脈内投与する。
- ・フルダラビンリン酸エステル30mg/m<sup>2</sup>を30分かけて静脈内投与する。
  - クレアチンクリアランスが50~70mL/minの場合：用量を毎回の1日投与量から20%減量する。
  - クレアチンクリアランスが30~49mL/minの場合：用量を毎回の1日投与量から40%減量する。
  - クレアチンクリアランスが30mL/min未満の場合：フルダラビンリン酸エステルの投与を中止する。
- ・シクロホスファミド300mg/m<sup>2</sup>を60分かけて静脈内投与する。
- ・0.9%生理食塩液1Lを500mL/hrの投与速度で追加投与する。

②リンパ球除去化学療法終了2~7日後に本品を投与する\*。

\* 本品の臨床試験では、リンパ球除去化学療法による副作用が発現した場合、治験依頼者との協議に基づき、本品の投与をリンパ球除去化学療法の終了から14日後まで延期することが許容されていました。

#### 〈リンパ球除去化学療法の実施について〉

リンパ球除去化学療法はCAR T細胞の生着及び増殖・活性化のために必須であり、本品の臨床試験では、十分な有効性を期待するため、白血球数及びリンパ球数の値にかかわらず、本品の投与前にはリンパ球除去化学療法の実施を必須としていました。そのため、本品の臨床試験ではすべての被験者でリンパ球除去化学療法が実施されており、リンパ球除去化学療法を実施せずに本品を投与した経験はありません。

本品の投与前にはリンパ球除去化学療法を実施してください。

ただし、血液検査等により患者の状態を確認し、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を延期してください。

- ・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)

#### (4) 投与に関する注意

本品の受領、保存、解凍、投与に関する詳細については、製造販売業者が提供する「ブレヤンジ®静注投与マニュアル」を参照してください。

本品の投与は入院管理下で行い、綿密なモニタリングを行ってください。

##### 1) 投与に際して

###### 1. 警告 (抜粋)

**1.1 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。**

##### 2) 投与に関する注意事項

###### ① 本品の受領及び保存

- ・ 本品の輸送容器と出荷証明書の内容が患者と一致しているかを確認してください。  
本品は自家用製品です。患者本人以外に投与しないでください。
- ・ 凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで $-130^{\circ}\text{C}$ 以下の液体窒素気相下で凍結保存してください。

###### ② 投与前の注意事項

- ・ リンパ球除去化学療法終了2~7日後に本品を投与してください。
- ・ 本品投与後は、副作用が高頻度に発現することが報告されています。そのため、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期してください。
  - ー 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
  - ー コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患
  - ー 活動性の移植片対宿主病 (GVHD)
- ・ 本品投与時にショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがあります。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してください\*。  
なお、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でください。  
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ください。  
\* 本品の臨床試験では、本品の投与30~60分前に、アセトアミノフェン (500~650mgを経口投与) 及びジフェンヒドラミン塩酸塩 (25~50mgを経口投与又は静脈内投与) の前投薬を規定していました。
- ・ サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、緊急時に備えて、本品投与前に2回分以上のトシリズマブ (遺伝子組換え) の在庫を確保し、速やかに使用できるように準備してください。また、緊急時にはICU等を利用できる体制を整えてください。

###### ③ 本品の解凍

- ・ 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してください。
- ・ 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してください。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) は同時に解凍してください。
- ・ 本品に損傷や漏れ等が認められた場合には、本品を投与しないでください。
- ・ 室温で完全に融解してから本品を投与してください。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してください。融解後の再凍結は行わないでください。
- ・ CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の2種のバイアルは、別々に扱ってください。

### 3. 用法及び用量又は使用方法

- ・CD8陽性細胞のシリンジから調製してください。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してください。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してください。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してください。なお、投与量が2.5mL未満の場合、5mLのシリンジを使用しないでください(投与量が1.0mLまでは1mLシリンジ、1.0mL~2.5mLまでは2.5mLシリンジを使用してください)。

#### ④投与方法

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してください(投与細胞数については、P.13「6. 用法及び用量又は使用方法」の「6.2.3 本品の投与」参照)。  
本品の再投与はしないでください。

#### [投与時の注意事項]

- ・本品への放射線照射は行わないでください。
- ・本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないでください。
- ・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してください。
- ・バイアルは1回のみ使用とし、バイアル内に内容物が残存した場合も、再使用しないでください。
- ・本品は、CD8陽性細胞から投与してください。
- ・本品は、約0.5mL/分の速度で静脈内投与してください。
- ・本品の投与によりアレルギー反応があらわれるおそれがあります。本品は副成分としてジメチルスルホキシドを含有しており、これらの成分がアナフィラキシー等の重篤な過敏症を誘発する可能性があります。そのため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください(P.38参照)。

#### ⑤投与後の注意事項

- ・投与後に注意を要する副作用については、P.20~40を参照してください。
- ・本品投与後にサイトカイン放出症候群及び神経系事象に関連した徴候及び症状があらわれることがあるため、投与後は、入院管理下で綿密なモニタリングを行ってください。
- ・本品投与後少なくとも4週間は、サイトカイン放出症候群や神経系事象の徴候及び症状に注意し、異常が認められた場合は、速やかに適切な医療機関で診察を受けるよう患者に指示してください。
- ・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、本品投与後一定期間は、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指導してください。
  - ―本品の臨床試験で認められた「治験責任医師によって特定された神経系事象」の初回発現の範囲は、全Gradeで本品投与後1~66日(2例を除き、50日目までに発現)、Grade 3以上で本品投与後2~44日でした(P.80参照)。本品の米国添付文書では、本品投与後少なくとも8週間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指導することが推奨されています。
- ・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ります。
- ・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してください。
- ・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ます。本品の投与後は長期間経過を観察してください。

#### ⑥本品の廃棄に関する注意

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ます。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してください。

## (5) チェックリスト

### <リンパ球除去化学療法実施前 及び 本品投与前 チェックリスト>

リンパ球除去化学療法実施前及び本品投与前に以下のチェックリストの内容をご確認ください。

また、治療にあたっては、「別添4. 臨床試験における適格性確認」(P.60) 及び「別添5. 臨床試験における薬剤の使用禁止期間」(P.63) も参照してください。

本品の臨床試験では、白血球アフェレーシス後からリンパ球除去化学療法前の方に病勢コントロール目的で実施するブリッジング療法は、リンパ球除去化学療法の開始7日前までに終了するよう規定していました。

以下の「はい」に該当する場合は、回復するまで、リンパ球除去化学療法又は本品投与を延期してください。

項目	確認
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)の持続がある	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患がある	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
活動性の移植片対宿主病(GVHD)がある	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

## 4. 注意を要する副作用とその対策

### (1) サイトカイン放出症候群

- 本品投与後に、サイトカイン放出症候群 (CRS) があらわれることがあり、重度のCRSも報告されています。重度のCRSでは、死亡に至る又は生命を脅かす可能性があります。
- CRSは、大量のリンパ球 (T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞等) や骨髄系細胞 (マクロファージ、樹状細胞、単球等) が活性化され、炎症性サイトカインを放出することにより引き起こされる反応であり、CAR T細胞の増殖、活性化等により発現することがあります。
- 本品によるCRSの症状として発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症等が認められています。また、CRSに関連して、血球貪食性リンパ組織球症 (マクロファージ活性化症候群) が報告されています (P.25)。
- CRSの緊急時に備えて、本品投与前及び回復期間中は、2回分以上のトシリズマブ (遺伝子組換え) の在庫を確保し、速やかに使用できるように準備してください。また、緊急時にはICU等を利用できる体制を整えてください。
- 本品の投与にあたっては、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症等の症状について、患者の状態を十分に観察し、適宜、血液検査等を実施してください。
- 本品投与後は、入院管理下で綿密なモニタリングを行ってください。
- 本品投与後少なくとも4週間は、CRSの症状及び徴候を観察し、異常が認められた場合は、速やかに適切な医療施設で診察を受けるよう患者に指示してください。
- 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、P.21の「サイトカイン放出症候群 (CRS) 管理アルゴリズム」等に従い、適切な処置を行ってください。

## サイトカイン放出症候群 (CRS) 管理アルゴリズム

本品投与後は患者のモニタリングを行い、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は、CRSの評価を行ってください。CRSが疑われる場合は、下表に従い、適切な処置を行ってください。

また、CRSと同時に神経系事象が認められた場合は、神経系事象管理アルゴリズム (P.27) も参照し、いずれかのうちより積極的な処置を行ってください (副腎皮質ステロイドについては、各アルゴリズムの該当Gradeに示されている対処法を確認し、いずれか強度の高いほうの治療としてください。トシリズマブについては、CRS管理アルゴリズムの該当Gradeの対処法を参照してください)。

CRS Grade <sup>注)</sup>	対処法
Grade 1 発熱 (38.5℃以上)	本品投与後72時間以上経過している場合： 対症療法を行う。
	本品投与後72時間未満の場合： 必要に応じて、トシリズマブ8mg/kgの静脈内投与を行う (1時間かけて投与、800mgを超えないこと)。また、デキサメタゾン10mgの24時間ごとの静脈内投与の併用も考慮する。
Grade 2 症状が中等度の介入を必要とし、介入に反応する。 FiO <sub>2</sub> 0.4未満の酸素投与を必要とする、輸液もしくは低用量の1つの昇圧薬に反応する低血圧、又はGrade 2の臓器毒性。発熱の程度は問わない。	本品投与後72時間以上経過している場合： トシリズマブ8mg/kgの静脈内投与を行う (1時間かけて投与、800mgを超えないこと)。また、デキサメタゾン10mgの12～24時間ごとの静脈内投与の併用も考慮する。
	本品投与後72時間未満の場合： トシリズマブ8mg/kgの静脈内投与を行う (1時間かけて投与、800mgを超えないこと)。また、デキサメタゾン10mgを12～24時間ごとに静脈内投与する。
	上記の治療で24時間以内にCRSの改善が認められない場合、又は急速に悪化する場合： ・ トシリズマブを再度投与し、デキサメタゾンの用量を10～20mgに漸増して6～12時間ごとに静脈内投与する。また、臨床的増悪の他の原因を検討する (例：敗血症、副腎機能不全)。 以上の治療でCRSの改善が認められない、又は急速な悪化が継続する場合： ・ デキサメタゾンを最大量 (20mgを6時間ごとに静脈内投与) とし、必要に応じて、メチルプレドニゾン (2mg/kg投与後、2mg/kgを1日4回に分割投与、7日以内に漸減) に切り替える。 ・ トシリズマブを2回投与した後でもCRSの持続が認められる場合は、他の免疫抑制剤の使用を検討する。なお、トシリズマブを3回以上投与する場合は、トシリズマブの投与は24時間で3回以内とし、合計4回までとする。
Grade 3 症状が高度な介入を必要とし、介入に反応する。 FiO <sub>2</sub> 0.4以上の酸素投与を必要とする、高用量もしくは複数の昇圧薬を必要とする低血圧、Grade 3の臓器毒性、又はGrade 4のトラスアミナーゼ上昇。発熱の程度は問わない。	トシリズマブ8mg/kgの静脈内投与を行う (1時間かけて投与、800mgを超えないこと)。また、デキサメタゾン10mgを12時間ごとに静脈内投与する。
	24時間以内に改善が認められない、又はCRSが急速に悪化する場合、Grade 2のガイダンスに従う。

## 4. 注意を要する副作用とその対策

CRS Grade <sup>注)</sup>	対処法
<b>Grade 4</b> 生命を脅かす症状 人工呼吸器サポートが必要、又は Grade 4の臓器毒性(トランスア ミナーゼ上昇を除く)	トシリズマブ8mg/kgの静脈内投与を行う(1時間かけて投与、800mgを 超えないこと)。また、デキサメタゾン20mgを6時間ごとに静脈内投与する。 24時間以内に改善が認められない、又はCRSが急速に悪化する場合、 Grade 2のガイダンスに従う。
<b>他の留意事項</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本品投与後はCRS症状(発熱、血行動態不安定、低酸素症等)をモニタ              リングし、神経学的評価を行う。また、血清CRP、フェリチン及び凝固パラ              メータをモニタリングする。</li> <li>デキサメタゾン投与を開始した場合は、少なくとも3回投与、又はCRS              及び関連する神経症状が消失するまで投与し、漸減を検討すること。</li> <li>Grade 2の場合は、発熱及び症状が消失するまで、頻回にモニタリング              を実施し、神経学的評価と対症療法(酸素補給、静脈内輸液及び積極的              な電解質補充、解熱薬、低用量の昇圧薬)を行う。神経系事象が認めら              れる場合は、脳波モニタリングを検討する。</li> <li>Grade 3以上の場合は、ICUにおいてモニタリング、対症療法、血行動態              及び呼吸の補助、神経学的評価を行う。神経系事象が認められる場合              は、脳波モニタリングを検討する。</li> <li>Grade 3以上の場合は、血球貪食性リンパ組織球症の可能性を除外する              ため、フェリチン、トリグリセリド及びフィブリノゲンの数値を観察し、              骨髄穿刺を実施して誘発因子である感染症併発の可能性を検討する。</li> </ul>

注) LeeらのCRS Grade判定基準<sup>1)</sup>

\* トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの最新の電子添文及び適正使用ガイド等を熟読してください。

1) Lee DW et al.: Blood 2014; 124 (2) : 188-195

## ■ 発現状況 (有害事象)

本品の臨床試験でのCRSの発現状況は以下のとおりでした。

	再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫 及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 併合解析 (n=492) 注1)		再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) (n=130) 注2)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
CRS	212 (43.1)	10 (2.0)	75 (57.7)	1 (0.8)
CRSの主な症状*				
発熱	203 (41.3)	12 (2.4)	74 (56.9)	0
低血圧	84 (17.1)	12 (2.4)	18 (13.8)	2 (1.5)
頻脈	56 (11.4)	1 (0.2)	1 (0.8)	0
悪寒	44 (8.9)	0	5 (3.8)	0
低酸素症	39 (7.9)	15 (3.0)	3 (2.3)	0
頭痛	23 (4.7)	5 (1.0)	4 (3.1)	0
疲労	20 (4.1)	0	0	0
悪心	11 (2.2)	0	0	0
頻呼吸	8 (1.6)	1 (0.2)	0	0
呼吸困難	6 (1.2)	2 (0.4)	1 (0.8)	0
倦怠感	6 (1.2)	0	1 (0.8)	0
浮動性めまい	5 (1.0)	0	1 (0.8)	0
筋肉痛	1 (0.2)	0	2 (1.5)	0

MedDRA/J (ver 25.1) n (%)

CRSのGradeは、Leeらの判定基準<sup>1)</sup>をもとに評価した (P.45の「CRSのGrade判定基準」参照)。CRSの症状のGradeはNCI CTCAE規準に基づく。

注1) JCAR017-BCM-003試験 (本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者)、017006試験、JCAR017-BCM-001試験及び017001試験の併合解析

注2) JCAR017-FOL-001試験

\* 再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 併合解析、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) のいずれかで、全Gradeが1%以上認められたCRSの症状を表示

1) Lee DW et al.: Blood 2014; 124 (2) :188-195

## ■ 発現時期

本品の各臨床試験でのCRS (全Grade) の初回発現までの期間の中央値は3~6日、消失までの期間の中央値は3~5日です。

各臨床試験でのCRSの初回発現までの期間、CRSの消失までの期間は、別添9 (P.78) も参照してください。

臨床試験でCRSを発現した症例の経過は、別添9 (P.79) を参照してください。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 4. 注意を要する副作用とその対策

### ■ 対処法

本品投与後は患者のモニタリングを行い、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は、他の要因を除外したうえで、CRSの評価を行ってください。CRSが疑われる場合は、「サイトカイン放出症候群 (CRS) 管理アルゴリズム」(P.21)等に従い、適切な処置を行ってください。

なお、臨床試験において、CRSの治療のためのトシズマブ及び/又は副腎皮質ステロイドを使用した患者の割合及びCRSに対するトシズマブ投与回数は以下のとおりでした。

### ● 再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)

	一次治療後に再発又は難治性の アグレッシブB細胞NHL		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NHL		
	自家造血幹細胞移植 適応	自家造血幹細胞移植 非適応	JCAR017- BCM-001試験 コホート2 (n=27)	JCAR017- 017001試験 (n=269)	JCAR017- BCM-001試験 コホート1及び3 (n=46)
JCAR017- BCM-003試験 (本品投与群) (n=89)*2		017006試験 (n=61)			

#### CRSに対してトシズマブ及び/又は副腎皮質ステロイドを使用した患者の割合

	トシズマブ及び/又は 副腎皮質ステロイド	トシズマブ	1回	2回	3回	4回	副腎皮質ステロイド	その他の免疫抑制薬*1
	20 (22.5)	16 (26.2)	7 (25.9)	53 (19.7)	10 (21.7)			
	20 (22.5)	16 (26.2)	7 (25.9)	48 (17.8)	10 (21.7)			
	11 (12.4)	15 (24.6)	4 (14.8)	31 (11.5)	4 (8.7)			
	3 (3.4)	1 (1.6)	1 (3.7)	12 (4.5)	4 (8.7)			
	3 (3.4)	0	1 (3.7)	4 (1.5)	1 (2.2)			
	3 (3.4)	0	1 (3.7)	1 (0.4)	1 (2.2)			
	11 (12.4)	10 (16.4)	4 (14.8)	26 (9.7)	2 (4.3)			
	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (2.2)			

n (%)

\*1 その他の免疫抑制薬として、siltuximab (本邦未承認) 及び/又はanakinra (本邦未承認) が投与された。

\*2 本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者

### ● 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)

	JCAR017-FOL-001試験 (n=130)
CRSに対してトシズマブ及び/又は副腎皮質ステロイドを使用した患者の割合	
トシズマブ及び/又は 副腎皮質ステロイド	33 (25.4)
トシズマブ	33 (25.4)
1回	20 (15.4)
2回	12 (9.2)
3回	1 (0.8)
4回	0
副腎皮質ステロイド	15 (11.5)
その他免疫抑制薬	0

n (%)

なお、本品の臨床試験では、別添1 (P.44) のCRS治療アルゴリズムに従った管理を推奨していました。

### 【参考：血球貪食性リンパ組織球症（マクロファージ活性化症候群）】

本品投与後に、血球貪食性リンパ組織球症（マクロファージ活性化症候群）があらわれることが報告されています。血球貪食性リンパ組織球症は、CRSと関連している可能性があり、マクロファージ及びリンパ球の活性化及び増殖により発現すると考えられています。

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ってください。

#### ■ 発現状況（有害事象）

本品の臨床試験での血球貪食性リンパ組織球症の発現状況は以下のとおりでした。

	再発又は難治性の 大細胞型B細胞リンパ腫及び 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 併合解析 (n=492) <sup>注1)</sup>		再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) (n=130) <sup>注2)</sup>	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血球貪食性リンパ 組織球症	4 (0.8)	3 (0.6)*	1 (0.8)	1 (0.8)*

MedDRA/J (ver 25.1)

n (%)

注1) JCAR017-BCM-003試験（本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者）、017006試験、JCAR017-BCM-001試験及び017001試験の併合解析

注2) JCAR017-FOL-001試験

\* JCAR017-BCM-001試験コホート2及びJCAR017-FOL-001試験の各1例はGrade 5であった。

#### ■ 対処法

本品の臨床試験では、以下の2つの基準のうち、いずれか1つを満たす場合にマクロファージ活性化症候群/血球貪食性リンパ組織球症（MAS/HLH）と診断（HLH-2004診断基準に従う。悪性腫瘍関連HLHについては2014年に改訂されている。）を確定できることとしていました<sup>1) 2)</sup>。

- 分子診断がMAS/HLHと一致する。
- MAS/HLHの診断基準を満たしている（以下の8項目中5項目に該当する）。
  - ・持続性の高熱（38.5℃以上）
  - ・脾腫
  - ・血球減少（末梢血の3系統中2系統の減少）：ヘモグロビン90g/L未満、血小板 $100 \times 10^9/L$ 未満、好中球 $1.0 \times 10^9/L$ 未満
  - ・トリグリセリド3.0mmol/L（すなわち265mg/dL）以上又はフィブリノゲン1.5g/L以下
  - ・骨髓、脾臓及び/又はリンパ節での血球貪食
  - ・NK細胞活性の低下又は欠損（各実施医療機関の臨床検査基準値に従う）
  - ・フェリチン500ng/mL以上
  - ・可溶性CD25（すなわち可溶性IL-2受容体）2,400U/mL以上

本品の臨床試験では、マクロファージ活性化症候群の臨床管理として、以下を推奨していました。

MAS/HLHは、複数の治療法を併用して治療を行う。

- 生命を脅かす重度の症状が頻発するため、支持療法が不可欠である。
- 免疫系の活性化異常を惹起する刺激を取り除くために、誘因（特に感染症）の除去が重要である。適切な広域スペクトラムの抗ウイルス薬、抗生物質、抗真菌薬による予防及び治療を開始しなければならない。
- 免疫抑制剤及び細胞毒性薬により、炎症反応及び細胞増殖をそれぞれ抑制する必要がある。一次治療にはトシリズマブによるIL-6の阻害がある。また、グルココルチコイドも原因を問わずMAS/HLHの一次治療として適応となる（CRS Grade 4の治療推奨事項に従うこと）。

1) Ramos-Casals M et al.: Lancet 2014; 383(9927): 1503-1516. Erratum in: Lancet. 2014; 383(9927): 1464

2) Lehmborg K et al.: Haematologica 2015; 100(8): 997-1004

## 4. 注意を要する副作用とその対策

### (2) 神経系事象

- 本品投与後に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)<sup>1)</sup>を含む神経系事象があらわれることがあり、重度又は生命を脅かす神経系事象も報告されています。
- CAR T細胞療法に伴う神経系事象は、発症機序等は解明されていませんが、本品を含むCAR T細胞療法等の免疫エフェクター細胞療法に特異的に認められる事象です。
- 本品による神経系事象の症状として錯乱状態、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛等が認められています。また、痙攣発作及び脳浮腫(P.31)も報告されています。
- 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、頭痛等の症状について、観察を十分に行ってください。
- 本品投与後は、入院管理下で綿密なモニタリングを行ってください。
- 本品投与後少なくとも4週間は、神経系事象の症状及び徴候を観察し、異常が認められた場合は、速やかに適切な医療施設で診察を受けるよう患者に指示してください。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、P.27の「神経系事象管理アルゴリズム」等に従い、適切な処置を行ってください。

1) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25 (4) : 625-638

## 神経系事象管理アルゴリズム

本品投与後は患者のモニタリング（脳波検査を含む）を行い、異常が認められた場合には、神経学的症状に関する他の要因を除外したうえで、下表に従い、適切な処置を行ってください。

また、神経系事象と同時にCRSが認められた場合は、サイトカイン放出症候群（CRS）管理アルゴリズム（P.21）も参照し、いずれかのうちより積極的な処置を行ってください（副腎皮質ステロイドについては、各アルゴリズムの該当Gradeに示されている対処法を確認し、いずれか強度の高いほうの治療としてください。トシリズマブについては、CRS管理アルゴリズムの該当Gradeの対処法を参照してください）。

神経系事象Grade <sup>注)</sup>	対処法
Grade 1	本品投与後72時間以上経過している場合： 経過を観察する。
	本品投与後72時間未満の場合： デキサメタゾン10mgを12～24時間ごとに2～3日間静脈内投与することを考慮する。
Grade 2	デキサメタゾン10mgを12時間ごとに2～3日間（症状が継続する場合はそれ以上）静脈内投与する。副腎皮質ステロイド曝露期間が計3日を超える場合は漸減を考慮する。 24時間以内に改善が認められない、又は神経系事象が悪化した場合は、デキサメタゾンの用量及び投与頻度を最大20mgの6時間ごとまで増量する。 さらに24時間経過しても改善が認められない、症状の急速な進行が認められる、又は生命を脅かす合併症が認められる場合は、メチルプレドニゾロンを静脈内投与する（2mg/kg投与後、2mg/kgを1日4回に分割投与、7日以内に漸減）。
Grade 3	デキサメタゾン10～20mgを8～12時間ごとに静脈内投与する。孤発性のGrade 3の頭痛には副腎皮質ステロイドの使用は推奨されない。 24時間以内に改善が認められない、又は神経系事象が悪化した場合は、メチルプレドニゾロンを静脈内投与する（投与量及び頻度はGrade 2のガイダンス参照）。 脳浮腫が疑われる場合は、高用量のメチルプレドニゾロンを静脈内投与（1～2g、必要に応じて24時間ごとに繰り返す。臨床的に必要な場合は漸減する。）及びシクロホスファミド1.5g/m <sup>2</sup> を静脈内投与し、過換気療法及び高浸透圧療法を考慮する。
Grade 4	デキサメタゾン20mgを6時間ごとに静脈内投与する。 24時間以内に改善が認められない、又は神経系事象が悪化した場合は、メチルプレドニゾロンを静脈内投与する（投与量及び頻度はGrade 2のガイダンス参照）。 脳浮腫が疑われる場合は、高用量のメチルプレドニゾロンを静脈内投与（1～2g、必要に応じて24時間ごとに繰り返す。臨床的に必要な場合は漸減する。）及びシクロホスファミド1.5g/m <sup>2</sup> を静脈内投与し、過換気療法及び高浸透圧療法を考慮する。

注) 神経系事象のGradeはNCI CTCAE規準を用いる。

## 4. 注意を要する副作用とその対策

### <治験責任医師によって特定された神経系事象>

#### ■ 発現状況 (有害事象)

本品の臨床試験での治験責任医師によって特定された神経系事象 (本品と関連があると考えられる神経系有害事象) の発現状況は以下のとおりでした。

	再発又は難治性の 大細胞型B細胞リンパ腫及び 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 併合解析 (n=492) <sup>注1)</sup>		再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) (n=130) <sup>注2)</sup>	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
治験責任医師によって 特定された神経系事象	122 (24.8)	40 (8.1)	20 (15.4)	3 (2.3)
<b>主な治験責任医師によって特定された神経系事象*</b>				
錯乱状態	48 (9.8)	8 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)
振戦	43 (8.7)	2 (0.4)	9 (6.9)	0
失語症	33 (6.7)	10 (2.0)	9 (6.9)	1 (0.8)
脳症	22 (4.5)	13 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
浮動性めまい	14 (2.8)	1 (0.2)	0	0
頭痛	11 (2.2)	2 (0.4)	3 (2.3)	0
精神状態変化	11 (2.2)	5 (1.0)	0	0
傾眠	11 (2.2)	2 (0.4)	1 (0.8)	0
激越	10 (2.0)	3 (0.6)	1 (0.8)	0
計算力障害	1 (0.2)	0	3 (2.3)	0
書字障害	0	0	3 (2.3)	0

MedDRA/J (ver 25.1)

n (%)

注1) JCAR017-BCM-003試験 (本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者)、017006試験、JCAR017-BCM-001試験及び017001試験の併合解析

注2) JCAR017-FOL-001試験

\* 再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 併合解析、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) のいずれかで、全Gradeが2%以上認められた治験責任医師によって特定された神経系事象を表示

#### ■ 発現時期

本品による神経系事象は、CRSと同時に発現する又はCRSの回復後に発現する、あるいはCRSの発症なしに発現する場合があります。

本品の各臨床試験での治験責任医師によって特定された神経系事象 (全Grade) の初回発現までの期間の中央値は7~11日、消失までの期間の中央値は3.5~11日です。

各臨床試験での治験責任医師によって特定された神経系事象の初回発現までの期間、治験責任医師によって特定された神経系事象の消失までの期間は、別添10 (P.80) も参照してください。

臨床試験で神経系事象を発現した症例の経過は、別添10 (P.82) を参照してください。

<神経系障害及び精神障害の有害事象>

■ 発現状況 (有害事象)

本品の臨床試験での神経系障害及び精神障害の有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

	再発又は難治性の 大細胞型B細胞リンパ腫及び 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 併合解析 (n=492) <sup>注1)</sup>		再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) (n=130) <sup>注2)</sup>	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
神経系障害及び精神障害	322 (65.4)	60 (12.2)	60 (46.2)	6 (4.6)
<b>主な神経系障害及び精神障害の有害事象*</b>				
神経系障害	284 (57.7)	49 (10.0)	56 (43.1)	6 (4.6)
頭痛	126 (25.6)	8 (1.6)	38 (29.2)	0
浮動性めまい	84 (17.1)	1 (0.2)	6 (4.6)	0
振戦	67 (13.6)	2 (0.4)	18 (13.8)	0
失語症	33 (6.7)	10 (2.0)	9 (6.9)	1 (0.8)
脳症	24 (4.9)	14 (2.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
嗜眠	21 (4.3)	1 (0.2)	1 (0.8)	0
傾眠	21 (4.3)	4 (0.8)	1 (0.8)	0
感覚鈍麻	12 (2.4)	0	0	0
味覚不全	11 (2.2)	0	0	0
失神	8 (1.6)	8 (1.6)	3 (2.3)	3 (2.3)
計算力障害	1 (0.2)	0	3 (2.3)	0
書字障害	0	0	3 (2.3)	0
精神障害	158 (32.1)	24 (4.9)	19 (14.6)	2 (1.5)
錯乱状態	58 (11.8)	8 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)
不眠症	58 (11.8)	1 (0.2)	7 (5.4)	0
不安	35 (7.1)	1 (0.2)	2 (1.5)	0
うつ病	20 (4.1)	1 (0.2)	0	0
激越	15 (3.0)	4 (0.8)	2 (1.5)	0
精神状態変化	14 (2.8)	6 (1.2)	0	0
譫妄	12 (2.4)	3 (0.6)	0	0

MedDRA/J (ver 25.1)

n (%)

注1) JCAR017-BCM-003試験 (本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者)、017006試験、JCAR017-BCM-001試験及び017001試験の併合解析

注2) JCAR017-FOL-001試験

\* 再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 併合解析、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) のいずれかで、全Gradeが2%以上認められた神経系障害及び精神障害の有害事象を表示

■ 発現時期

本品の各臨床試験での神経系障害及び精神障害の有害事象 (全Grade) の初回発現までの期間の中央値は5~9日です。

各臨床試験での神経系障害及び精神障害の有害事象の初回発現までの期間は、別添10 (P.81) も参照してください。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 4. 注意を要する副作用とその対策

### ■ 対処法

本品投与後は患者のモニタリングを行い、異常が認められた場合には、神経学的症状に関する他の要因を除外したうえで、「神経系事象管理アルゴリズム」(P.27)等に従い、適切な処置を行ってください。

なお、臨床試験において、治験責任医師によって特定された神経系事象の治療のための副腎皮質ステロイドの投与期間は以下のとおりでした。

#### ● 再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)

	一次治療後に再発又は難治性の アグレッシブB細胞NHL			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NHL	
	自家造血幹細胞移植 適応	自家造血幹細胞移植 非適応			
	JCAR017- BCM-003試験 (本品投与群) (n=89)*	017006試験 (n=61)	JCAR017- BCM-001試験 コホート2 (n=27)	017001試験 (n=269)	JCAR017- BCM-001試験 コホート1及び3 (n=46)
治験責任医師によって特定された神経系事象に対して副腎皮質ステロイドが投与された患者での投与期間					
副腎皮質ステロイドの 投与期間 中央値、日(範囲)	(n=6) 6.5 (2-16)	(n=8) 5.0 (2-28)	(n=1) 8.0 (-)	(n=44) 3.5 (1-74)	(n=8) 7.0 (3-14)

\* 本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者。

#### ● 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)

国際共同第Ⅱ相臨床試験(JCAR017-FOL-001試験)(n=130)で、治験責任医師によって特定された神経系事象の治療目的で副腎皮質ステロイドが投与された9例での投与期間の中央値は4.0日(範囲1-12日)でした。

なお、本品の臨床試験では、別添2(P.46)の神経毒性治療アルゴリズムに従った管理を推奨していました。

本品の臨床試験では、神経系事象発現時にはレベチラセタム\*<sup>1</sup>等による痙攣発作の予防を開始するよう治療アルゴリズムに規定していました。また、CRS発現時や神経系事象の発現リスクが高い患者ではレベチラセタム\*<sup>1</sup>等による痙攣発作の予防を検討するよう推奨していました。臨床試験において、レベチラセタム\*<sup>1</sup>が投与された患者の割合は以下のとおりでした。

#### ● 再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)

	一次治療後に再発又は難治性の アグレッシブB細胞NHL			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NHL	
	自家造血幹細胞移植 適応	自家造血幹細胞移植 非適応			
	JCAR017- BCM-003試験 (本品投与群) (n=89)* <sup>2</sup>	017006試験 (n=61)	JCAR017- BCM-001試験 コホート2 (n=27)	017001試験 (n=269)	JCAR017- BCM-001試験 コホート1及び3 (n=46)
レベチラセタム* <sup>1</sup> が 投与された患者の割合	30 (33.7)	29 (47.5)	14 (51.9)	125 (46.5)	25 (54.3)

n (%)

#### ● 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)

国際共同第Ⅱ相臨床試験(JCAR017-FOL-001試験)(n=130)では、58名(44.6%)の患者に痙攣発作の予防又は治療としてレベチラセタム\*<sup>1</sup>が投与されていました。

\*<sup>1</sup> レベチラセタムの効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

・てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)

・他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

\*<sup>2</sup> 本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者

### 【参考：脳浮腫】

本品投与後に脳浮腫があらわれることがあります。

CAR T細胞療法による脳浮腫発症の機序等は確立されていませんが、生命を脅かす重要なリスクです。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ってください。

#### ■ 発現状況 (有害事象)

本品の臨床試験で、脳浮腫は、海外第I相臨床試験 (017001試験) では269例中1例 (0.4%) に認められました。国際共同第III相臨床試験 (JCAR017-BCM-003試験)、海外第II相臨床試験 (017006試験)、国際共同第II相臨床試験 (JCAR017-BCM-001試験)、国際共同第II相臨床試験 (JCAR017-FOL-001試験) では認められませんでした。

#### ■ 対処法

脳浮腫が認められた場合は、高用量のメチルプレドニゾロンを投与してください (1~2g、必要に応じて24時間ごとに反復投与)。临床上必要な場合は、漸減を行ってください。過換気療法及び高浸透圧療法も検討してください。「神経系事象管理アルゴリズム」(P.27) も参照してください。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 4. 注意を要する副作用とその対策

### (3) 感染症

- 本品投与後に細菌、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、死亡に至った例も報告されています。
- 本品により、B型肝炎ウイルスの再活性化及びC型肝炎の悪化が起こる可能性、並びにHIV感染者でウイルスが増加する可能性があります。また、免疫抑制状態となることからサイトメガロウイルスやエプスタイン・バー（EB）ウイルス等の再活性化による日和見感染を引き起こす可能性があります。
- 本品投与後は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ってください。
- 発熱性好中球減少症があらわれることがあります。発熱性好中球減少症が認められた場合は、感染の評価を行い、必要に応じて、抗生物質の投与、補液、その他の支持療法等により管理してください。
- 本品の臨床試験で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）を行ってください。

## ■発現状況(有害事象)

本品の臨床試験での感染症(本品投与90日目までに発現)及び発熱性好中球減少症の発現状況は以下のとおりでした。なお、本品の海外臨床試験では、抗ウイルス療法等により抑制されたB型肝炎ウイルスのキャリア又は既往を有する患者は登録可能でしたが、これらの患者でB型肝炎の再燃は認められませんでした。

C型肝炎については、海外第I相臨床試験(017001試験)の2例、国際共同第III相臨床試験(JCAR017-BCM-003試験)の2例、海外第II相臨床試験(017006試験)の1例、国際共同第II相臨床試験(JCAR017-FOL-001試験)の3例で既往が認められましたが、悪化等に関する報告は認められませんでした。

HIV感染者については、本品の臨床試験ではHIVの既往歴のある患者及びHIVに罹患中の患者は除外されており、使用経験はありません。

	再発又は難治性の 大細胞型B細胞リンパ腫及び 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 併合解析(n=492) <sup>注1)</sup>		再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) (n=130) <sup>注2)</sup>	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
<b>感染症および寄生虫症</b>	174(35.4)	60(12.2)	25(19.2)	7(5.4)
<b>主な感染症および寄生虫症*</b>				
肺炎	24(4.9)	13(2.6)	2(1.5)	1(0.8)
上気道感染	15(3.0)	1(0.2)	2(1.5)	0
カンジダ感染	14(2.8)	0	0	0
副鼻腔炎	13(2.6)	1(0.2)	1(0.8)	0
尿路感染	12(2.4)	4(0.8)	2(1.5)	0
クロストリジウム・ ディフィシレ感染	10(2.0)	1(0.2)	0	0
ライノウイルス感染	10(2.0)	0	2(1.5)	0
口腔カンジダ症	9(1.8)	0	0	0
結膜炎	6(1.2)	0	0	0
蜂巣炎	5(1.0)	1(0.2)	1(0.8)	0
大腸菌性尿路感染	5(1.0)	1(0.2)	1(0.8)	0
クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	5(1.0)	1(0.2)	0	0
敗血症	5(1.0)	5(1.0)	0	0
敗血症性ショック	5(1.0)	5(1.0)	0	0
ブドウ球菌感染	5(1.0)	1(0.2)	0	0
気管支炎	0	0	2(1.5)	1(0.8)
<b>発熱性好中球減少症</b>				
発熱性好中球減少症	44(8.9)	40(8.1)	8(6.2)	6(4.6)

MedDRA/J (ver 25.1)

n (%)

注1) JCAR017-BCM-003試験(本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者)、017006試験、JCAR017-BCM-001試験及び017001試験の併合解析

注2) JCAR017-FOL-001試験

\* 再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 3B)併合解析、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1、2、3A)のいずれかで、全Gradeの発現例数が1%以上認められた感染症および寄生虫症の有害事象を表示

海外第I相臨床試験(017001試験)で、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)が報告されています。当該患者では、本品投与後710日目にPMLが認められました(775日目に死亡)。

## 4. 注意を要する副作用とその対策

### ■ 対処法

本品投与後は患者の状態を十分観察し、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ってください。

- ・ 本品の臨床試験では、予防的又は経験的な感染症治療薬（ニューモシチス肺炎 [PCP] 予防のためのスルファメトキサゾール/トリメトプリム、広域抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬など）の使用は、治験実施医療機関の基準に従って許可されていました。抗真菌薬、抗ウイルス薬及び抗ウイルス薬が投与された患者の割合は以下のとおりでした。

#### ● 再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)

一次治療後に再発又は難治性の アグレッシブB細胞NHL			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NHL		
自家造血幹細胞移植 適応	自家造血幹細胞移植 非適応		自家造血幹細胞移植歴がある 再発又は難治性のB細胞NHL		
JCAR017- BCM-003試験 (本品投与群) (n=89)* <sup>2</sup>	017006試験 (n=61)	JCAR017- BCM-001試験 コホート2 (n=27)	017001試験 (n=269)	JCAR017- BCM-001試験 コホート1及び3 (n=46)	

#### 抗真菌薬、抗ウイルス薬及び抗ウイルス薬が予防のため投与された患者の割合

	自家造血幹細胞移植 適応	自家造血幹細胞移植 非適応	JCAR017- BCM-001試験 コホート2 (n=27)	017001試験 (n=269)	JCAR017- BCM-001試験 コホート1及び3 (n=46)
抗真菌薬* <sup>1</sup>	76 (85.4)	57 (93.4)	26 (96.3)	226 (84.0)	42 (91.3)
スルファメトキサ ゾール/トリメトプ リム	49 (55.1)	38 (62.3)	23 (85.2)	142 (52.8)	33 (71.7)
抗真菌薬	57 (64.0)	45 (73.8)	14 (51.9)	165 (61.3)	32 (69.6)
抗ウイルス薬	73 (82.0)	54 (88.5)	22 (81.5)	253 (94.1)	41 (89.1)

n (%)

\*1 スルファメトキサゾール/トリメトプリムが投与された患者を含む割合

\*2 本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者

#### ● 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (JCAR017-FOL-001試験) では、予防的な又は経験的な感染症治療として抗真菌薬が83.8% (109/130例) (スルファメトキサゾール/トリメトプリムは64.6% [84/130例])、抗真菌薬が46.2% (60/130例)、抗ウイルス薬が85.4% (111/130例) に投与されていました。

- ・ 発熱性好中球減少症が認められた場合には、CRSを併発している場合があるため、感染の評価を行い、必要に応じて、抗生物質の投与、補液、その他の支持療法等により管理してください。
- ・ B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性) では、本品投与後は定期的に肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行い、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。
- ・ C型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HCV抗体陽性) では、本品投与後は定期的に肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行い、C型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意してください。
- ・ HIVの感染者では、本品投与後に血中ウイルス量のモニタリングを行い、HIVウイルス増加の徴候に注意してください。

#### (4) 血球減少

- 本品投与後に血球減少があらわれることがあります。また、本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髓抑制があらわれることがありますので、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してください。
- リンパ球除去化学療法及び本品の作用により早期(本品投与後28日まで)に血球減少が発現する可能性があり、また、本品の影響により持続性の血球減少が発現する可能性があります。
- 本品投与後は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ってください。

#### ■ 発現状況(臨床検査値に基づく解析)

本品の臨床試験での血球減少の発現状況は以下のとおりでした。

		再発又は難治性の大細胞型 B細胞リンパ腫及び 再発又は難治性の 濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 併合解析(n=492) <sup>注1)</sup>	再発又は難治性の 濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) (n=130) <sup>注2)</sup>
血球減少症*1	1日目から29日目又は 35日目*2までにGrade 3以上	448 (91.1)	103 (79.2)
	29日目又は35日目*2の 来院時にGrade 3以上	183 (37.2)	29 (22.3)
ヘモグロビン減少	1日目から29日目又は 35日目*2までにGrade 3以上	156 (31.7)	22 (16.9)
	29日目又は35日目*2の 来院時にGrade 3以上	36 (7.3)	6 (4.6)
好中球数減少	1日目から29日目又は 35日目*2までにGrade 3以上	436 (88.6)	102 (78.5)
	29日目又は35日目*2の 来院時にGrade 3以上	111 (22.6)	20 (15.4)
血小板数減少	1日目から29日目又は 35日目*2までにGrade 3以上	199 (40.4)	24 (18.5)
	29日目又は35日目*2の 来院時にGrade 3以上	146 (29.7)	19 (14.6)

n (%)

注1) JCAR017-BCM-003試験(本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者)、017006試験、JCAR017-BCM-001試験及び017001試験の併合解析

注2) JCAR017-FOL-001試験

\*1 血球減少症は、臨床検査値としてGrade 3以上のヘモグロビン減少、好中球数減少又は血小板数減少が認められた場合と定義した。

\*2 治験実施計画書で定義した投与29日目又は35日目の来院の許容期間は、017006試験、JCAR017-BCM-001試験、017001試験、JCAR017-FOL-001試験では本品投与29±2日目(単回投与の場合は1回目の投与後、2回投与の場合は2回目の投与後)、JCAR017-BCM-003試験では本品投与35±6日目であった。この許容期間内に複数の検査結果がある場合、最悪Gradeを選択した。新たな抗がん治療の開始後、又は本品の再投与後の結果は考慮しないこととした。

#### ■ 対処法

血球減少に対しては、赤血球輸血、血小板輸血の投与を検討してください。

感染症の合併がみられた場合には、抗生物質、抗真菌薬の投与、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤投与も考慮してください。

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

## 4. 注意を要する副作用とその対策

### (5) 低γグロブリン血症

- 本品投与後に低γグロブリン血症があらわれることがあります。
- 本品はCD19を標的とするため、正常なB細胞の一部も枯渇し、その結果としてγグロブリンの産生が低下すると考えられ、本品の作用機序から想定される事象です。
- 本品投与後は免疫グロブリン値の検査を行ってください。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等、適切な処置を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行ってください。

#### ■発現状況(有害事象)

本品の臨床試験で、本品投与90日目まで、及び本品投与91日目以降における低γグロブリン血症の発現状況は以下のとおりでした。

	再発又は難治性の 大細胞型B細胞リンパ腫及び 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 併合解析 (n=492) <sup>注1)</sup>		再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) (n=130) <sup>注2)</sup>	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
<b>投与90日目まで</b>				
低γグロブリン血症	55 (11.2)	1 (0.2)	5 (3.8)	0
<b>投与91日目以降</b>				
低γグロブリン血症	(n=440) 15 (3.4)	0	(n=129) 2 (1.6)	0

MedDRA/J (ver 25.1) 複数の基本語を併合

n (%)

注1) JCAR017-BCM-003試験 (本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者)、017006試験、JCAR017-BCM-001試験及び017001試験の併合解析

注2) JCAR017-FOL-001試験

本品の臨床試験における臨床検査値に基づく低γグロブリン血症 (IgG 500mg/dL未満) の発現状況は、別添11 (P.83) も参照してください。

## ■ 対処法

本品投与後は、免疫グロブリン値の検査を含め、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等、適切な管理を行ってください。また、感染症の徴候等に対する観察を十分に行ってください。

免疫グロブリンが投与された患者の割合は以下のとおりでした。

### ●再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)

	一次治療後に再発又は難治性の アグレッシブB細胞NHL			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NHL	
	自家造血幹細胞移植 適応	自家造血幹細胞移植 非適応			
	JCAR017- BCM-003試験 (本品投与群) (n=89)*	017006試験 (n=61)	JCAR017- BCM-001試験 コホート2 (n=27)	017001試験 (n=269)	JCAR017- BCM-001試験 コホート1及び3 (n=46)
<b>免疫グロブリンが 投与された患者の割合</b>	10 (11.2)	2 (3.3)	3 (11.1)	58 (21.6)	8 (17.4)

\* 本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者 n (%)

### ●再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (JCAR017-FOL-001試験) の21.5% (28/130例) で、免疫グロブリンが投与されていました。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 4. 注意を要する副作用とその対策

### (6) Infusion reaction

- 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ります。
- 本品投与後は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ってください。

#### ■ 発現状況 (有害事象)

本品の臨床試験でのinfusion reactionの発現状況は以下のとおりでした。

	再発又は難治性の 大細胞型B細胞リンパ腫及び 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 併合解析 (n=492) <sup>注1)</sup>		再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) (n=130) <sup>注2)</sup>	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
注入に伴う反応	4 (0.8)	0	0	0

MedDRA/J (ver 25.1)

n (%)

本品による「注入に伴う反応」と定義した。

注1) JCAR017-BCM-003試験 (本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者)、017006試験、JCAR017-BCM-001試験及び017001試験の併合解析

注2) JCAR017-FOL-001試験

#### ■ 対処法

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してください。なお、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でください。

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ください。

本品の臨床試験では、注入反応への対応として、以下のガイドラインに従うこととしていました。

<b>Grade 1</b>	対症療法を行う。CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞ともに同じ用量及び投与速度で投与を継続する。
<b>Grade 2</b>	本品の投与を中断し、対症療法を行う。症状が消失した場合に限り、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の投与を、投与速度を落として再開する。
<b>Grade 3</b>	本品の投与を中断し、対症療法を行う。症状が消失した場合に限り、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の投与を、投与速度を落として再開する。 Grade 3の注入反応が再発した場合には本品の投与を中止する。以降はCD8陽性細胞及びCD4陽性細胞を投与しない。
<b>Grade 4</b>	本品の投与を中止し、必要に応じて対症療法を行う。以降はCD8陽性細胞及びCD4陽性細胞を投与しない。

## (7) 腫瘍崩壊症候群

- 本品投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 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など、観察を十分に行ってください。
- 本品投与後は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）を行ってください。

### ■ 発現状況（有害事象）

本品の臨床試験では、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相臨床試験（017001試験）で2例（0.7%）に腫瘍崩壊症候群（いずれもGrade 3以上）が認められました。

国際共同第III相臨床試験（JCAR017-BCM-003試験）、海外第II相臨床試験（017006試験）、国際共同第II相臨床試験（JCAR017-BCM-001試験）、国際共同第II相臨床試験（JCAR017-FOL-001試験）では認められませんでした。

### ■ 発現時期

海外第I相臨床試験（017001試験）で腫瘍崩壊症候群を発現した2例は、いずれも投与1日目に腫瘍崩壊症候群を発現していました。

### ■ 対処法

特に腫瘍量が多い患者では、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン酸塩血症、低カルシウム血症等を注意深くモニタリングしてください。

腫瘍量が多い患者など腫瘍崩壊症候群発症の高リスク患者に対しては、各医療機関の標準的な診療指針に従ってアロプリノール等の投与及び補液などの予防措置を検討してください。

## 4. 注意を要する副作用とその対策

### (8) その他の注意すべき有害事象

#### 1) 自己免疫障害

##### ■ 発現状況

本品の臨床試験では、自己免疫障害の発現は認められませんでした。

##### ■ リスク及び対応

本品は改変され活性化されたT細胞であり、本品のCD19を標的としたキメラ抗原受容体 (CAR) が、患者のB細胞以外の組織に発現するCD19様エピトープに反応する可能性があります。T細胞の結合によりサイトカイン分泌環境が促進された結果、さらにT細胞やマクロファージが誘導され、結合した組織を攻撃することで、自己免疫障害と一致するような局所炎症反応が発現する可能性があります。

本品投与後は、経過を観察する等十分に注意してください。

#### 2) 移植片対宿主病の増悪

##### ■ 発現状況

海外第I相臨床試験 (017001試験) では、269例中9例 (3.3%) が同種造血幹細胞移植歴を有しており、そのうち1例で移植片対宿主病\*1が認められました。

それ以外の本品の臨床試験では、同種造血幹細胞移植歴がある患者は含まれておらず、移植片対宿主病は認められませんでした。

##### ■ リスク及び対応

同種造血幹細胞移植歴のある患者では、本品の原料となるT細胞は、生着したドナー由来であると考えられます。ドナー由来の本品による影響で、移植片対宿主病が増悪する可能性があります。

本品投与後は、経過を観察する等十分に注意してください。

#### 3) 二次発がん

##### ■ 発現状況

海外第II相臨床試験 (017006試験) では、本品投与91日目以降に57例中2例 (3.5%)\*2に二次発がんが認められました。

海外第I相臨床試験 (017001試験) では、本品投与90日目までは269例中5例 (1.9%)\*3、本品投与91日目以降では247例中15例 (6.1%)\*4に二次発がんが認められました。

国際共同第II相臨床試験 (JCAR017-BCM-001試験) のコホート2の27例中1例 (3.7%)\*5、同試験のコホート1及びコホート3の46例中1例 (2.2%)\*6に二次発がんが認められました。

国際共同第II相臨床試験 (JCAR017-FOL-001試験) では130例中4例 (3.1%) に二次発がんが認められました\*7。

国際共同第III相臨床試験 (JCAR017-BCM-003試験) の本品投与群では二次発がんは認められませんでした。

##### ■ リスク及び対応

T細胞にレンチウイルスベクターを用いて遺伝子挿入をすることで、細胞増殖を制御する重要な遺伝子に影響を及ぼすことにより二次発がんを引き起こす可能性があります。

因果関係は明確ではありませんが、CAR発現T細胞を含有する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ます。

本品投与後は、長期間経過を観察する等十分に注意してください。

#### ▶ 5. Q&A (P.41) を参照してください。

\*1 Grade 1の皮膚移植片対宿主病及び消化管移植片対宿主病 (本品投与約8ヵ月後に発現)

\*2 本品投与91日目以降に認められた骨髄異形成症候群及び皮膚有棘細胞癌各1例

\*3 内訳は、造血器悪性腫瘍2例 (末梢性T細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群各1例)、固形がん3例 (皮膚基底細胞癌、子宮内膜腺癌、表皮内皮膚有棘細胞癌各1例)であった。

\*4 内訳は、造血器悪性腫瘍6例 (骨髄異形成症候群5例、急性骨髄性白血病1例)、固形がん10例 (基底細胞癌5例、皮膚有棘細胞癌3例 [うち1例は基底細胞癌及び骨髄異形成症候群も発現]、肺扁平上皮癌、虫垂新生物及び乳頭状膀胱尿路上皮癌各1例)であった。

\*5 頭頸部扁平上皮癌

\*6 本品投与91日目以降に認められた肺腺癌

\*7 内訳は、本品投与90日目までに認められた急性骨髄性白血病及び結腸腺癌各1例、本品投与91日目以降に認められたポーエン病及び急性骨髄性白血病1例 [同一症例] 並びに直腸癌1例

## 5. Q&A

### Q 1 . 複製可能レンチウイルス (RCL) の発生リスクについて教えてください。

本品の製造過程で遺伝子導入に用いるレンチウイルスベクターは、自己不活性化されていますが、理論上、複製能を獲得することによるRCL発生の可能性は否定できません。なお、これまでに、本品でRCLの発生は認められていません。

### Q 2 . 本品による二次発がんの発生リスクについて教えてください。

本品の製造で遺伝子導入に用いるレンチウイルスベクターは非増殖性の自己不活性型であり、レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異のリスクは低いものの、挿入変異とそれによる発がんのリスクは、現時点では否定できません。なお、これまでに臨床試験で報告された二次発がん、本品による発がんを示唆するエビデンスは認められていません。

### Q 3 . 本品の免疫原性について教えてください。

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (JCAR017-BCM-003 試験) の89例中1例 (1.1%)、海外第Ⅱ相臨床試験 (017006 試験) の54例中4例 (7.4%)、国際共同第Ⅱ相臨床試験 (JCAR017-BCM-001 試験) コホート2の25例中1例 (4.0%)、同試験コホート1及びコホート3の45例中4例 (8.9%)、海外第Ⅰ相臨床試験 (017001 試験) の257例中37例 (14.4%) で本品投与後に抗治療抗体の発現 (ベースラインからの増加を含む) が認められました。これらの臨床試験では抗治療抗体が認められた患者数が少ないため、有効性及び安全性との関連は評価できませんでした。

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (JCAR017-FOL-001 試験) では、121例中27例 (22.3%) で本品投与後に抗治療抗体の発現 (ベースラインからの増加を含む) が認められました。本品誘発性の抗治療抗体が認められた患者と認められなかった患者又は本品により抗治療抗体が増加しなかった患者との間で、有効性及び安全性に明らかな差は認められませんでした。

なお、本品に対する免疫反応の結果として、アナフィラキシーなどの有害事象の発現や有効性の欠如などが認められる可能性があります。

### Q 4 . 妊娠や授乳を避ける期間について教えてください。

本品の臨床試験では、妊婦及び授乳婦は除外されており、リンパ球除去化学療法 (フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド) 完了後12ヵ月以上並びに本品の投与前及び投与後一定期間は避妊するよう規定していました。

妊娠可能な女性の場合、本品による治療開始前に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認してください。リンパ球除去化学療法で使用するフルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミドは、催奇形性及び胎児毒性の報告がありますので、これらの薬剤の電子添文等を参照し、適切な避妊を行ってください。

なお、本品の作用機序に基づくと、本品が胎盤を通過した場合、B細胞リンパ球減少症などの胎児毒性を引き起こす可能性があります。そのため、妊娠している女性には本品の投与は推奨されず、本品投与後の妊娠については患者と相談いただく必要があります。なお、現時点で、本品投与後の妊娠を避ける期間について推奨できる根拠となる情報は得られていません。また、本品の投与を受けた女性患者が妊娠した場合、新生児の免疫グロブリン値及びB細胞数の測定を検討いただくようお願いします。

### Q 5 . 長期の安全性について教えてください。

本品が体内に長期にわたって存在し活性を有した場合、遅発性の毒性が生じる可能性があります。本品の臨床試験では長期 (最長15年) の追跡調査を行っており、現時点で、本品の長期の安全性に関連する有害事象の報告はありません。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 5. Q&A

### Q 6 . 同種造血幹細胞移植歴のある患者に本品を投与したときの有効性及び安全性について教えてください。

本品の臨床試験では、白血球アフェレーシスの実施前90日を超えている条件で同種造血幹細胞移植歴のある患者は登録可能となっていました（スクリーニング時に活動性の急性又は慢性GVHDのある患者を除く）。

海外第I相臨床試験（017001試験）では同種造血幹細胞移植歴のある患者9例が本品の投与を受け、奏効が認められた患者は6例で、最良治療効果は完全奏効（CR）が4例、部分奏効（PR）が2例でした。安全性について特段の懸念は認められませんでした。なお、9例中1例で本品投与約8ヵ月後にGrade 1の移植片対宿主病が認められました。

それ以外の本品の臨床試験では、同種造血幹細胞移植歴のある患者は登録されませんでした。

### Q 7 . 続発性中枢神経系病変のある患者に本品を投与したときの有効性及び安全性について教えてください。

国際共同第Ⅲ相臨床試験（JCAR017-BCM-003試験）及び国際共同第Ⅱ相臨床試験（JCAR017-BCM-001試験）コホート2では、続発性中枢神経系病変のある患者各1例が本品の投与を受けました。いずれの患者もCRを達成し、安全性については、JCAR017-BCM-003試験の1例にGrade 3以上の持続性血球減少症、神経系障害及び精神障害に分類される神経系事象が認められました。その他、続発性中枢神経系病変のある患者に特有の安全性の懸念は認められませんでした。

海外第I相臨床試験（017001試験）では続発性中枢神経系病変のある患者7例が本品の投与を受け、奏効が認められたのは4例で、いずれも最良治療効果はCRでした。国際共同第Ⅱ相臨床試験（JCAR017-BCM-001試験）コホート1及びコホート3では続発性中枢神経系病変のある患者1例が本品の投与を受け、最良治療効果はCRでした。安全性については、両試験の続発性中枢神経系病変のある患者8例で、CRSが3例（Grade 1：1例、Grade 2：2例）、治験責任医師によって特定された神経系事象が3例（Grade 1：1例、Grade 3：2例）に認められました。その他、続発性中枢神経系病変のある患者に特有の安全性の懸念は認められませんでした。

それ以外の本品の臨床試験では、続発性中枢神経系病変のある患者は登録されませんでした。

### Q 8 . リヒター症候群の患者での本品の使用経験について教えてください。

海外第I相臨床試験（017001試験）で、リヒター症候群の患者5例が登録されました。そのうち3例で奏効が認められたものの、奏効持続期間は本試験のDLBCLコホート全体よりも全体的に短い傾向がみられました。安全性については、特段の懸念は認められませんでした。

リヒター症候群の患者は、本品の投与対象とはなりません。

### Q 9 . 他のCD19標的CAR T細胞療法を受けた患者での本品の使用について教えてください。

他のCD19を標的としたCAR T細胞療法の治療歴のある患者に対する本品の使用経験はなく、本品の適応とはなりません。

### Q10 . 再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性のFL (Grade 3B) において、一次治療（前治療）でCR達成後12ヵ月を超えて再発した自家造血幹細胞移植適応患者での本品の使用について教えてください。

再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性のFL (Grade 3B) において、一次治療によりCRを達成したのち12ヵ月を超えてから再発し、二次治療として自家造血幹細胞移植の適応となる患者に対する本品の使用経験はなく、本品の投与対象とはなりません。

# 別添

1. 臨床試験におけるサイトカイン放出症候群 (CRS) 治療アルゴリズム
2. 臨床試験における神経毒性治療アルゴリズム
3. 臨床試験における選択基準及び除外基準
4. 臨床試験における適格性確認
5. 臨床試験における薬剤の使用禁止期間
6. 臨床試験における主な検査スケジュール
7. 臨床試験における主な患者背景
8. 臨床試験におけるブリッジング療法の内訳
9. 臨床試験におけるCRSの発現時期及び症例の経過
10. 臨床試験における神経系事象の発現時期及び症例の経過
11. 臨床試験における低 $\gamma$ グロブリン血症 (IgG 500mg/dL未満) の発現状況

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

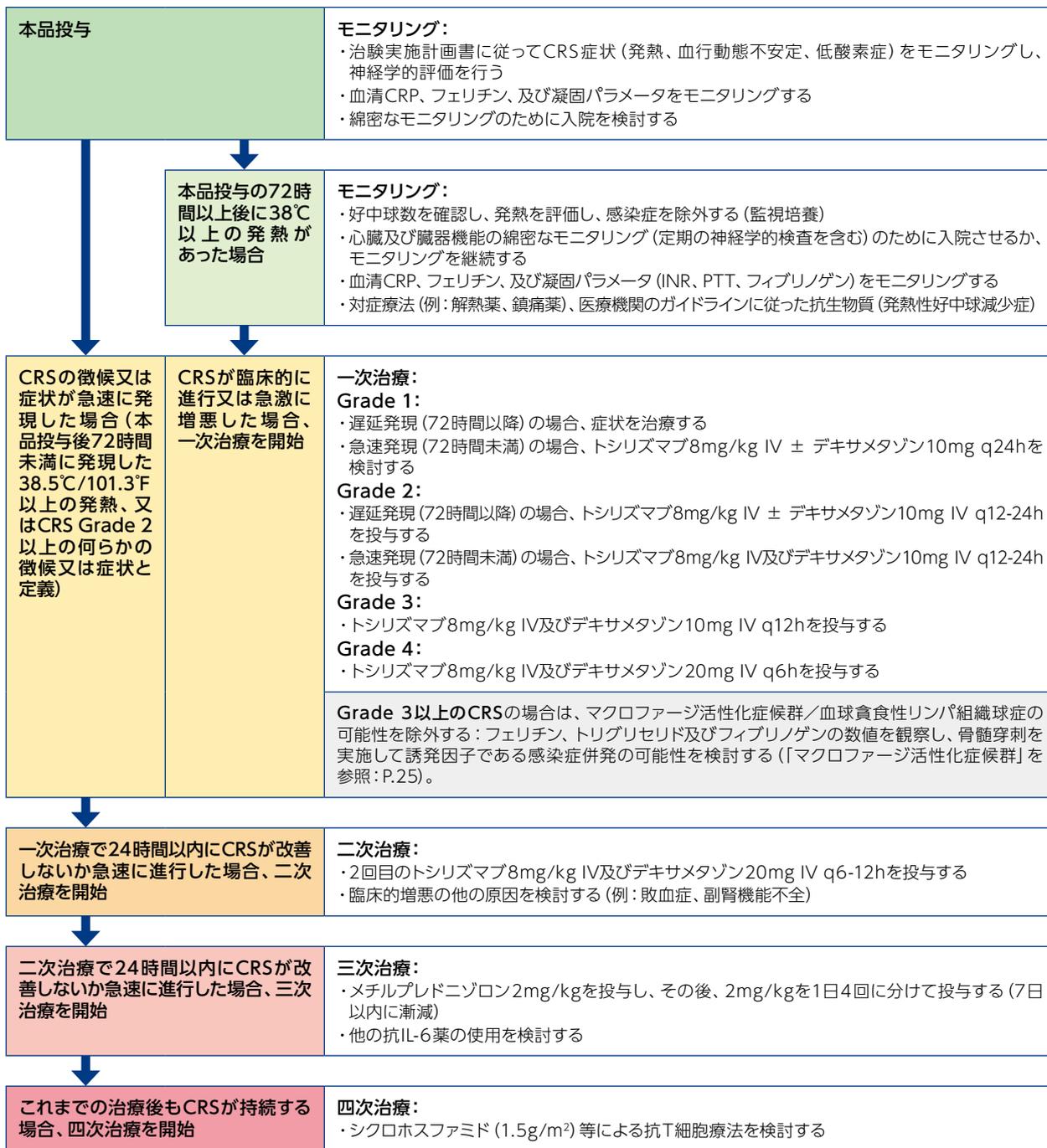
3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

1. 臨床試験におけるサイトカイン放出症候群 (CRS) 治療アルゴリズム



他の留意事項:

- ・デキサメタゾン投与を開始した場合は、少なくとも3回、又はCRS及び関連する神経症状が消失するまで投与すること。
- ・**Grade 1:**痙攣発作の予防(例:レベチラセタムの投与)を検討する。
- ・**Grade 2:**発熱及び症状が消失するまで実施する入院中の頻回なモニタリングでは、神経学的評価と対症療法(酸素補給、静脈内輸液及び積極的な電解質補充、解熱薬、低用量の昇圧薬)を実施する。神経毒性が認められる場合は、痙攣発作の予防(例:レベチラセタムの投与)を開始し、脳波モニタリングを検討する(「別添2. 臨床試験における神経毒性治療アルゴリズム」を参照:P.46)。
- ・**Grade ≥ 3:**ICUでのモニタリング、対症療法、血行動態及び呼吸補助、神経学的評価を実施する。神経毒性が認められる場合は、痙攣発作の予防(例:レベチラセタムの投与)を開始し、脳波モニタリングを検討する(「別添2. 臨床試験における神経毒性治療アルゴリズム」を参照:P.46)。

CRP: C-反応性蛋白、ICU: 集中治療室、IL-6: インターロイキン6、INR: 国際標準比、IV: 静注内、PTT: 部分トロンボプラスチン時間、q: ごと

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

本品の臨床試験で使用したCRSのGrade分類は以下のとおりでした。

### CRSのGrade判定基準

症状/徴候	CRS Grade 1 (軽度)	CRS Grade 2 (中等度)	CRS Grade 3 (重度)	CRS Grade 4 (生命を脅かす)
		CRSのGradeは最も重度な症状で判定する (発熱を除く)		
<b>バイタルサイン</b>	体温38.5℃以上	あり	問わない	問わない
	収縮期血圧 (SBP) 90mmHg以下	N/A	静脈内輸液又は低用量の昇圧薬* (1種類) が奏効する	高用量* 又は複数の昇圧薬を要する
	90%を超える酸素飽和度 (SaO <sub>2</sub> ) に達するために酸素投与を要する	N/A	吸入酸素濃度 (FiO <sub>2</sub> ) <40%	FiO <sub>2</sub> ≥ 40% 人工呼吸器を要する
<b>臓器毒性</b>	N/A	Grade 2	Grade 3 又はGrade 4 の高トランスアミナーゼ血症	Grade 4 (高トランスアミナーゼ血症を除く)

N/A: 該当なし

LeeらのCRSのGrade判定基準<sup>1)</sup>

臓器毒性のGrade判定はNCI CTCAE規準に基づく。

\* 高用量の昇圧薬の定義は以下の「高用量の昇圧薬 (すべての投与は3時間以上を要する)」に示す。

1) Lee DW et al.: Blood 2014; 124 (2): 188-195

### 高用量の昇圧薬 (すべての投与は3時間以上を要する)

昇圧薬	用量
ノルアドレナリン単独療法	≥ 20µg/min
ドパミン単独療法	≥ 10µg/kg/min
フェニレフリン単独療法	≥ 200µg/min
アドレナリン単独療法	≥ 10µg/min
バソプレシンの併用	バソプレシン + ノルアドレナリン換算量 ≥ 10µg/min*
昇圧薬 (バソプレシン以外) との併用	ノルアドレナリン換算量 ≥ 20µg/min*

\* VASST試験の昇圧薬換算式: ノルアドレナリン換算量 = [ノルアドレナリン (µg/min)] + [ドパミン (µg/kg/min) ÷ 2] + [アドレナリン (µg/min)] + [フェニレフリン (µg/min) ÷ 10]

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

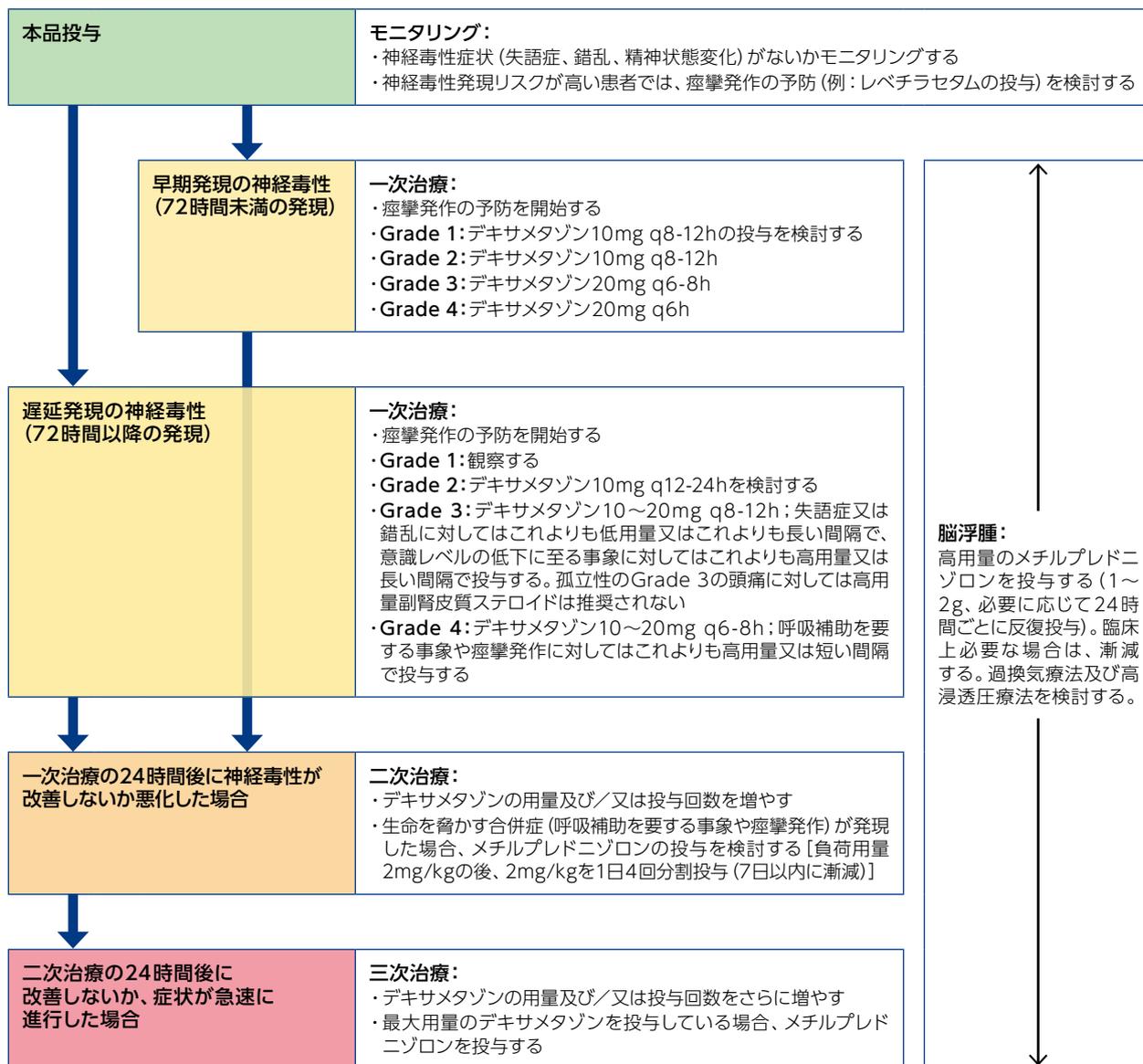
3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 2. 臨床試験における神経毒性治療アルゴリズム



### 他の留意事項:

- ・外来患者に事象が発現した場合、モニタリングのために入院させる。神経学的診察を開始する。
- ・CRSを併発している場合、神経毒性に関する推奨に加えて、CRSアルゴリズムに従ってCRSを治療する。2つのアルゴリズムで推奨される最も積極的な介入を使用する。
- ・神経症状について他の原因を検討する(例: 感染症、代謝症候群、病勢進行、投薬)。
- ・ステロイド投与は48時間以上継続投与してもよい。Gradeが高い症状や持続性/再発症状に対しては、さらに長期間(5~7日間)の投与(漸減を含む)を検討する。
- ・画像検査(MRI又はCT)、脳波検査及び腰椎穿刺を実施し、臨床的に改善しない場合は画像検査を再度実施する。脳波検査によるモニタリングの継続を検討する。
- ・痙攣発作又は痙攣発作様活動が発現した患者では、抗てんかん薬の投与が推奨される。多発性又は難治性の痙攣発作では複数の抗てんかん薬が必要な場合がある。
- ・ICUでのモニタリングが必要な場合がある。気道確保のために機械的換気を要する場合がある。

CRS: サイトカイン放出症候群、CT: コンピュータ断層撮影、ICU: 集中治療室、MRI: 磁気共鳴画像法、q: ごと

1. 適正使用のためのフロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は使用方法

4. 注意を要する副作用とその対策

5. Q & A

### 3. 臨床試験における選択基準及び除外基準

本品の臨床試験における選択基準及び除外基準は以下のとおりでした。

#### 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ブレッシブ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相臨床試験 (JCAR017-BCM-003試験)

##### ・選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験のランダム割付け適格者とした。

- 1) 同意説明書 (ICF) への署名時点で18歳以上75歳以下である患者
- 2) 治験開始前に、ICFの内容を理解し、自由意思で署名できる患者
- 3) 治験実施計画書上の来院及びその他の規定を遵守する意思があり、実行できる患者
- 4) 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1以下の患者
- 5) 組織学的検査で確認されたびまん性大細胞型B細胞リンパ腫非特定型 (DLBCL NOS) (*de novo*又は低悪性度非ホジキンリンパ腫 [NHL] からの転化)、DLBCLの組織学的検査でMYCとBCL2及び/又はBCL6の再構成が確認された高GradeのB細胞性リンパ腫 (ダブルヒットリンパ腫 [DHL] /トリプルヒットリンパ腫 [THL])、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 (PMBCL)、T細胞/組織球豊富大細胞型B細胞リンパ腫 (THRBCL) 又はGrade 3Bの濾胞性リンパ腫 (FL3B) と診断された患者。中央検査機関で病理検査を行うために十分な腫瘍検体が必要である。保存検体が直近の再発より前に採取した検体である場合や、保存検体がない又は不十分な場合には、診断を確認するために腫瘍生検を新たに実施する必要がある。一次治療に難治性の患者では、十分な保存検体がある場合は疾患診断時の腫瘍生検検体を使用してもよい。  
注意：続発性中枢神経系 (CNS) 病変患者は適格とする。患者の選択には、重度の有害事象に関する臨床的なりリスク因子及び別の治療選択肢を考慮に入れなければならない。患者を組み入れることができるのは、患者に対する潜在的有益性がリスクを上回ると治験責任医師が判断した場合に限られる。
- 6) 対象疾患に対する抗CD20抗体及びアントラサイクリン系薬剤を含む一次治療に難治性であった (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ヵ月以内の再発と定義する) 患者  
注意：再発までの期間は、対象疾患に対する一次治療で達成されたCRが確定された最初の疾患評価の日から、再発が認められた最初の評価の日までとする。
- 7) スクリーニング時に「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」に従って [<sup>18</sup>F] フルオロデオキシグルコース (FDG) PET陽性病変 (Deauvilleスコア4又は5) を有する患者
- 8) 臓器機能が保たれている患者。以下のとおり定義する。
  - ・十分な骨髄機能が保たれている。以下のとおり定義する：骨髄病変が認められない場合、絶対好中球数 (ANC) が $1.0 \times 10^9/L$ 以上及び血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上
  - ・血清クレアチニンが正常値上限 (ULN) の1.5倍未満又は推算クレアチンクリアランス [CrCL] (Cockcroft-Gault式による) が45mL/min超
  - ・アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) がULNの5倍以下かつ総ビリルビンが2.0mg/dL未満 (又はジルベール症候群若しくはリンパ腫肝浸潤がある患者では3.0mg/dL未満)
  - ・肺機能が保たれている。呼吸困難がないか、呼吸困難がある場合は有害事象共通語規準 (CTCAE) に基づくGrade 1、かつ動脈血酸素飽和度 (SaO<sub>2</sub>) が92%以上 (室内気)、FEV<sub>1</sub>が50%以上と定義する。
  - ・心機能が保たれている。ランダム割付け前4週以内に実施した心エコー又はマルチゲート収集法 (MUGA) スキャンで評価した左室駆出率 (LVEF) が40%以上と定義する。
- 9) 白血球アフェレーシスを行うための血管アクセスを確保可能な患者
- 10) リンパ球除去化学療法 (LDC) の少なくとも12ヵ月後まで、他者に対して血液、臓器、精子又は精液、並びに卵子の提供を行わないことに同意できる患者。本品投与後の組織提供を行わない期間については、推奨事項を提示するのに十分な曝露データが得られていない。したがって、本品による治療を受けた患者は、LDCの少なくとも12ヵ月後まで、他者に対して血液、臓器、精子又は精液、並びに卵子の提供を行わないこと。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 11) 妊娠可能な女性では、以下の要件を満たす患者

・ 治験治療開始前に妊娠検査の結果が陰性（本品投与群では2回）であることが、治験責任医師等により確認されていること（血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン[β-hCG] 妊娠検査の結果が、スクリーニング時で1回陰性、LDCの初回投与前7日以内で1回陰性。治験期間中及び治験治療終了後に継続的な妊娠検査を受けることに同意できる。これは、異性との性交渉を完全に控えている患者にも適用される。

・ 異性との性交渉を完全に控える（月に1回の頻度で確認を行い、原資料に記録する）又は有効な避妊法を常に使用することに同意し、遵守できる。避妊法は、スクリーニング時点からLDC投与の少なくとも12ヵ月後、又は化学療法の最終投与の12ヵ月後（いずれか遅い方）まで、効果の高い避妊法1種類を使用する。

注意：効果の高い避妊法は、一貫して適切に使用すれば失敗率が低い（年間1%未満）避妊法と定義される。以下に避妊法を例示する。

- －子宮内避妊具 (IUD)
- －ホルモン避妊薬（経口剤、注射剤、インプラント剤）
- －卵管結紮
- －パートナーの精管切除

・ 治験参加期間及びLDCの少なくとも1年後まで、授乳を行わないことに同意できる。

・ 本品投与後の避妊期間及び授乳を行わない期間については、推奨事項を提示するのに十分な曝露データが得られていない。本品投与後の避妊及び授乳について判断する際は担当医と相談すること。

## 12) 以下の要件を満たす男性患者

治験参加中（投与中断中を含む）、並びにLDC投与の少なくとも12ヵ月後、又は化学療法の最終投与の12ヵ月後（いずれか遅い方）まで、異性との性交渉を完全に控える\*（月に1回の頻度で確認を行う）、あるいは妊婦又は妊娠可能な女性との性交渉の際に男性用コンドームを使用すること（精管切除を受けている場合を含む）に同意できる。本品投与後の避妊期間については、推奨事項を提示するのに十分な曝露データが得られていない。本品投与後の避妊について判断する際は担当医と相談すること。

\* 該当患者が自身の選択により通常の生活でも性交渉を全く行っていない場合に限り、異性との性交渉を完全に控える避妊方法が認められる。月経周期や基礎体温に基づいて性交渉を控えること及び膈外射精による避妊は認められない。

## ・除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本試験のランダム割付けから除外した。

- 1) 治験責任医師等の判断に基づき、本治験に参加できないような重度の疾患、臨床検査値異常、又は精神疾患を有する患者
- 2) 治験責任医師等の判断に基づき、本治験に参加した場合、許容できないリスクにさらされると考えられる臨床検査値異常を含む状態にある患者
- 3) 治験責任医師等の判断に基づき、治験データの解釈に影響を及ぼす（混乱を与える）可能性のある患者
- 4) 造血幹細胞移植 (HSCT) に不適格な患者
- 5) 同種造血幹細胞移植が予定されている患者
- 6) 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 (EBV) 陽性DLBCL、バーキットリンパ腫、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転化（リヒター転化）を有している患者
- 7) 再発又は難治性のアグレッシブNHL以外の悪性腫瘍の既往歴がある患者。悪性腫瘍の根治から2年以上経過している患者はこの基準から除外する。また、以下の非浸潤性悪性腫瘍は、根治から2年以上経過していなくてもこの基準から除外する。
  - ・ 皮膚基底細胞癌
  - ・ 皮膚扁平上皮癌
  - ・ 子宮頸部上皮内癌
  - ・ 乳管上皮内癌
  - ・ 偶発的組織学的所見（腫瘍・リンパ節・転移 [TNM] 臨床病期分類でT1a又はT1b）を示した前立腺癌又は根治可能な前立腺癌
  - ・ この他の完全切除され再発リスクの低いステージ1の固形腫瘍
- 8) 遺伝子治療製品の投与歴がある患者
- 9) 過去にCD19標的療法を受けた患者
- 10) 活動性B型肝炎又はC型肝炎に罹患中の患者。B型肝炎又はC型肝炎のウイルス量がポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法で陰性の患者は許容される。B型肝炎表面抗原及び/又はB型肝炎コア抗体が陽性でウイルス量が陰性の患者は適格とし、予防的抗ウイルス療法を検討すること。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の既往歴のある、又は罹患中の患者は除外する。
- 11) 適切な抗生物質投与又はその他の治療によってもコントロールできない、真菌、細菌、ウイルス又はその他の病原体（結核を含む）による全身性感染症を有する患者
- 12) 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

- 13) ICF署名前6ヵ月以内に以下の心血管系の既往歴・手術歴のある患者
  - ・ 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
  - ・ あるいはその他の臨床的に重大な心疾患
- 14) 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のある患者
- 15) 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症が認められる患者
- 16) 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈塞栓症のある患者
- 17) 妊娠中又は授乳中の女性患者
- 18) 以下を使用している患者
  - ・ 非動員白血球アフェレーシスの実施前7日以内の副腎皮質ステロイドの治療用量（プレドニゾン又は同換算で20mg/日超と定義）。ステロイドの生理的補充用量、局所投与及び吸入投与は許容される。
  - ・ リンパ球毒性細胞傷害性化学療法薬とみなされていない細胞傷害性化学療法薬及び髄腔内化学療法は、非動員白血球アフェレーシスの実施7日前までに中止すること。
  - ・ 非動員白血球アフェレーシスの実施2週間前のリンパ球毒性化学療法薬（シクロホスファミド、イホスファミド、ベンダムスチン等）
  - ・ ICF署名前4週以内の治験薬。当該治験薬による奏効又はPDが確認されておらず、かつ非動員白血球アフェレーシスの実施時点から消失半減期の3倍以上の期間より前の投与であれば許容される。
  - ・ 非動員白血球アフェレーシスの実施前4週以内の免疫抑制療法（カルシニューリン阻害薬、メトトレキサート又はその他の化学療法薬、ミコフェノール酸、ラパマイシン、サリドマイド、免疫抑制抗体 [抗TNF抗体、抗IL-6抗体、抗IL-6R抗体等] 等）
  - ・ ICF署名前4週以内の放射線療法。患者は照射病変にPDが認められているか、別の適格な非照射PET陽性病変を有していること。別の測定可能な非照射PET陽性病変がある場合、非動員白血球アフェレーシスの実施2週間までは単一病変への照射が許容される。
  - ・ 本品投与前の6週間又は薬剤の5半減期以内（いずれか短い方）の全身性免疫刺激薬（インターフェロン及びIL-2を含む。ただしこれらに限定されるものではない）
- 19) DMSO又はDextranに対するアレルギーのある患者

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 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相臨床試験 (017006試験)

### ・選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験の登録適格者とした。

- 1) ICFへの署名時点で18歳以上である患者
- 2) 治験開始前にICFに署名した患者
- 3) 再発時に以下の組織型の再発又は難治性のアグレッシブB細胞性NHLと診断された患者：
  - a. DLBCL NOS (*de novo*又は濾胞性リンパ腫からの形質転換 [tFL])、DLBCLの形態を示すMYCとBCL2及び/又はBCL6の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫 (DHL/THL)
  - b. 世界保健機関 (WHO) 分類2016年に基づくFL3B
- 4) 前治療で、アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む免疫化学療法 (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン [R-CHOP] 等) による1レジメンの治療を受けた患者
- 5) 大量化学療法及びHSCTのいずれにも非適応であり、かつCAR T細胞療法に十分な臓器機能を有する患者
  - a 以下に示す移植非適応基準のうち少なくとも1つを満たしている患者
    - ・70歳以上
    - ・ECOG PS=2
    - ・肺機能障害：性別特異的ヘモグロビン濃度で調整した一酸化炭素拡散能 [DLCO]  $\leq 60\%$
    - ・心機能障害：適格性判定後4週間以内に実施した心エコー又はMUGAスキャンで評価したLVEF  $< 50\%$
    - ・腎機能障害：推算CrCL [Cockcroft-Gault式による推算糸球体ろ過量]  $< 60\text{mL}/\text{min}$
    - ・肝機能障害：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST] /ALT  $> \text{ULN}$ の2倍
  - b 臓器機能が保たれている患者 (以下をすべて満たさなければならない)
    - ・SaO<sub>2</sub> (室内気)  $\geq 92\%$ かつ呼吸困難がないか、呼吸困難があってもCTCAEに基づくGrade 1
    - ・LVEF  $\geq 40\%$
    - ・推算CrCL (Cockcroft-Gault式による)  $> 30\text{mL}/\text{min}$
    - ・AST/ALT  $\leq \text{ULN}$ の5倍
    - ・治験責任医師等の評価により、LDCを受ける十分な骨髄機能が保たれている。
    - ・総ビリルビン  $< 2.0\text{mg}/\text{dL}$  (あるいはジルベール症候群又はリンパ腫肝浸潤のある患者では  $3.0\text{mg}/\text{dL}$  未満)
- 6) 「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」に従ってPET陽性病変を有する患者
- 7) 直近の再発で組織学的に診断が確認されている患者。中央解析で診断を確認するために十分な腫瘍検体が必要であり、腫瘍検体が不足している場合には腫瘍生検を新たに実施する必要がある。  
注意：直近の再発後に最良治療効果がSD/PDの治療があった場合、患者の適格性判断には直近の再発時の組織で十分である。
- 8) ECOG PSが0、1又は2の患者
- 9) 白血球アフェレーシスの手技を行うための血管アクセス (末梢ライン又は外科的留置ライン) を確保可能な患者
- 10) 妊娠可能な女性では、以下の要件を満たす患者
  - ・異性との性交渉を完全に控える (月に1回の頻度で確認を行い、原資料に記録する) 又は有効な避妊法を常に使用することに同意し、遵守できる。避妊法には、スクリーニング時点から、LDC投与の少なくとも12ヵ月後まで、効果の高い避妊法1種類を含める。
  - 注意：効果の高い避妊法は、一貫して適切に使用すれば失敗率が低い (年間1%未満) 避妊法と定義される。以下に避妊法を例示する。
    - IUD
    - ホルモン避妊薬 (経口剤、注射剤、インプラント剤)
    - 卵管結紮
    - パートナーの精管切除
  - ・試験参加期間及びLDC投与後少なくとも12ヵ月間は授乳を行わないことに同意できる。
  - ・本品投与後の避妊期間及び授乳を行わない期間については、推奨事項を提示するのに十分な曝露データが得られていない。本品投与後の避妊及び授乳について判断する際は担当医と相談すること。
- 11) 妊娠可能な女性の場合、妊娠検査の結果が2回陰性であることが、治験責任医師等により確認されている患者 (スクリーニング時の血清 $\beta$ -hCG妊娠検査の結果が1回陰性、かつLDCの初回投与前7日以内に陰性)。これは、異性との性交渉を完全に控えている患者にも適用される。
- 12) 男性患者では、以下の要件を満たす患者
  - ・LDC投与12ヵ月後までは、異性との性交渉を完全に控える\* (月1回の頻度で確認を行う)、あるいは妊婦又は妊娠可能な女性との性交渉の際に男性用コンドームを使用すること (精管切除を受けている場合を含む) に同意できる。

・本品投与後の避妊期間については、推奨事項を提示するのに十分な曝露データが得られていない。本品投与後の避妊について判断する際は担当医と相談すること。

\* 該当患者が自身の選択により通常の生活でも性交渉を全く行っていない場合に限り、異性との性交渉を完全に控える避妊方法が認められる。周期的禁欲法（例：カレンダー法、排卵法、症状体温法、排卵後法）及び膈外射精による避妊は認められない。

13) LDC投与後少なくとも1年間は他者に対して血液、臓器、精子又は精液、並びに卵子の提供を行わないことに同意できる患者。本品投与後の組織提供を行わない期間については、推奨事項を提示するのに十分な曝露データが得られていない。したがって、本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞の提供を行わないこと。

#### ・除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

- 1) 悪性腫瘍による病変がCNSのみの患者  
注意：続発性CNS病変を有する患者は本試験に参加可能である。
- 2) 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年未満の患者。以下の疾患は、2年間の寛解維持の制限から除外される。
  - ・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
- 3) 過去にCD19標的療法を受けた患者。ただし、本試験実施計画書で本品の投与を受けた後に再投与を受ける患者を除く。
- 4) 白血球アフェレーシスの実施前6ヵ月以内にアレムツズマブを投与、又は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
- 5) 活動性B型肝炎又はC型肝炎の患者（B型肝炎又はC型肝炎のウイルス量がPCR法で陰性の患者は許容される。B型肝炎表面抗原及び/又はB型肝炎コア抗体が陽性でウイルス量が陰性の患者は適格とし、予防的抗ウイルス療法を検討すること。）
- 6) スクリーニング時にHIVに罹患中又は既往歴のある患者
- 7) 白血球アフェレーシスの実施時点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
- 8) 過去6ヵ月以内に以下のいずれかの心血管系の既往歴がある患者：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
- 9) 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
- 10) 妊婦又は授乳中の女性患者；試験参加期間及びLDC投与の少なくとも1年後まで授乳を行わないことに同意しなければならない。
- 11) 以下を使用している患者
  - ・白血球アフェレーシスの実施前7日以内又は本品の投与前72時間以内の副腎皮質ステロイドの治療用量（プレドニゾン又は同換算で20mg/日超）。ただし、ステロイドの生理的補充用量、局所投与及び吸入投与は許容される。
  - ・白血球アフェレーシスの実施前1週以内のリンパ球毒性細胞傷害性化学療法薬とみなされていない細胞傷害性化学療法薬（ドキシソルビシン、ビンクリスチン、ゲムシタビン、オキサリプラチン、カルボプラチン、エトポシド等）。ただし、レナリドミド及びイブルチニブ等の経口化学療法薬は、白血球アフェレーシスの実施時点から消失半減期の3倍以上の期間より前の投与であれば許容される。
  - ・白血球アフェレーシスの実施前2週以内のリンパ球毒性化学療法薬（シクロホスファミド、イホスファミド、ベンダムスチン、メルファラン等）
  - ・白血球アフェレーシスの実施前4週以内の治療薬。ただし、治療薬による治療で奏効又はPDが確認されておらず、かつ白血球アフェレーシスの実施時点から消失半減期の3倍以上の期間より前の投与であれば許容される。
  - ・白血球アフェレーシスの実施前6週以内の放射線療法。患者は照射病変にPDが認められているか、別の非照射PET陽性病変を有していなければならない。ただし、別の測定可能な非照射PET陽性病変がある場合、白血球アフェレーシスの実施前2週までであれば単一病変への照射が許容される。
- 12) 過去にHSCTを受けた患者
- 13) コントロールされていない医学的、心理的、家族的、社会的又は地理的な状況にあり、試験実施計画書の遵守が不可能、又は試験実施計画書に規定される手順に従う意思又は能力がないと試験責任医師が判断する患者
- 14) 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症がある患者
- 15) 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈血栓症がある患者

## 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相臨床試験(017001試験) (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 [DLBCL] コホート)

### ・選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験の登録適格者とした。

- 1) ICFへの署名時に18歳以上である患者
- 2) 治験開始前にICFに署名した患者
- 3) 再発又は難治性の以下の組織型のB細胞NHLを有する患者
  - ・DLBCLコホート:DLBCL NOS (形質転換によるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 [tDLBCL] 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、PMBCL、及びFL3Bと診断され、アントラサイクリン系薬及びリツキシマブ (又は他のCD20標的薬) による治療を受けており、かつ2レジメン以上の治療又は自家造血幹細胞移植 (auto-HSCT) を受けた患者
- 4) 「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」に従い、PET陽性疾患を有する患者
- 5) 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。これまでに一度も完全寛解 (CR) を達成したことがない患者は、直近に採取した組織でかまわない。
- 6) ECOG PSが0又は1の患者。なお、治験実施計画書第5版の改訂まで、ECOG全身状態スコアが2の患者も登録可能であった。
- 7) 十分な臓器機能が保たれている患者。以下のとおり定義する。
  - ・治験責任医師等の評価により、LDCを受けるのに十分な骨髄機能が保たれている。
  - ・血清クレアチニンが年齢補正ULNの1.5倍以下、又は推算CrCL (Cockcroft-Gault式による) が30mL/min超
  - ・ALTがULNの5倍以下かつ総ビリルビンが2.0mg/dL未満 (又はジルベール症候群若しくはリンパ腫肝浸潤がある患者では3.0mg/dL未満)
  - ・肺機能が保たれている。呼吸困難がないか、呼吸困難があってもCTCAEに基づくGrade 1、かつSaO<sub>2</sub>が92%以上 (室内気) と定義する。
  - ・心機能が保たれている。適格性確認前1ヵ月以内に実施した心エコー又はMUGAスキャンで評価したLVEFが40%以上と定義する。
- 8) 白血球アフェレーシスの手技を行うための血管アクセス (末梢ライン又は外科的留置ライン) を確保可能な患者
- 9) CD19標的療法による前治療を受けている場合、CD19標的療法による前治療の終了後に生検によりCD19陽性リンパ腫が確認された患者
- 10) 妊娠可能な女性 (生理学的に妊娠可能なすべての女性と定義する) の場合、本品の最終投与後1年間、効果の高い避妊法を使用することに同意する患者
- 11) 妊娠可能な女性パートナーのいる男性の場合、本品の最終投与後1年間、効果の高いバリアーによる避妊法を使用することに同意する患者

### ・除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

- 1) 悪性腫瘍による病変がCNSのみの患者  
注意: 続発性CNS病変を有する患者は本試験に参加可能である。
- 2) 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年未満の患者。以下の疾患は、2年間の寛解維持の制限から除外される。
  - ・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
  - ・PAP塗抹検査で確認された扁平上皮内病変
- 3) 白血球アフェレーシスの実施前6ヵ月以内にアレムツズマブを投与、又は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
- 4) スクリーニング時に活動性B型肝炎、C型肝炎又はHIVに罹患中の患者
- 5) 白血球アフェレーシスの実施時点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
- 6) 急性又は慢性の移植片対宿主病 (GVHD) がある患者

- 7) 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
- ・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
- 8) 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
- 9) 妊娠中又は授乳中の女性患者  
注意：妊娠可能な女性は、LDCの開始前48時間以内に実施した血清妊娠検査が陰性でなければならない。
- 10) 以下を使用している患者
- ・白血球アフェレーシスの実施前1週以内又は本品の投与前72時間以内の副腎皮質ステロイドの治療用量（プレドニゾン又は同換算で20mg/日超と定義）。ただし、ステロイドの生理的補充用量、局所投与及び吸入投与は許容される。
  - ・白血球アフェレーシスの実施後、LDCの開始前1週以内に病勢コントロールを維持する目的で投与される低用量の化学療法（ビンクリスチン、リツキシマブ、シクロホスファミド [300mg/m<sup>2</sup>以下] 等）
  - ・白血球アフェレーシスの実施前1週以内のリンパ球毒性化学療法薬とみなされていない細胞傷害性化学療法薬。ただし、経口抗癌薬（レナリドミド、イブルチニブ等）は、白血球アフェレーシスの実施時点から消失半減期の3倍以上の期間より前の投与であれば許容される。
  - ・白血球アフェレーシスの実施前2週以内のリンパ球毒性化学療法薬（シクロホスファミド、イホスファミド、ベンダムスチン等）
  - ・白血球アフェレーシスの実施前4週以内の治験薬。ただし、治験薬による奏効又はPDが確認されておらず、かつ白血球アフェレーシスの実施時点から消失半減期の3倍以上の期間より前の投与であれば許容される。
  - ・白血球アフェレーシス及び本品投与前4週以内の免疫抑制療法（カルシニューリン阻害剤、メトトレキサート又はその他の化学療法薬、ミコフェノール酸、シロリムス、サリドマイド、免疫抑制抗体 [TNF製剤、抗IL-6製剤、抗IL-6R製剤等] 等）
  - ・本品の投与前6週以内のドナーリンパ球輸注 (DLI)
  - ・白血球アフェレーシスの実施前6週以内の放射線療法。患者は照射病変にPDが認められているか、別の非照射PET陽性病変を有していなければならない。ただし、別の非照射PET陽性病変がある場合、白血球アフェレーシスの実施2週間までであれば単一病変への照射が許容される。
  - ・白血球アフェレーシスの実施前90日以内の同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT)
- 11) コントロールされていない医学的、心理的、家族的、社会的又は地理的な状況にあり、治験実施計画書の遵守が不可能、又は治験実施計画書に規定される手順に従う意思又は能力がないと治験責任医師等が判断する患者
- 12) CAR T細胞又はその他の遺伝子改変T細胞療法の治療歴がある患者  
本品を2回投与される患者では、本治験実施計画書下での本品投与による治療歴は除外される。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 再発又は難治性のアブレッシブ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相臨床試験 (JCAR017-BCM-001試験)

### ・選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験の登録適格者とした。

- 1) ICFへの署名時に18歳以上である患者
- 2) 試験開始前に、ICFの内容を理解し、自由意思で署名できる患者
- 3) 治験実施計画書上の来院スケジュール及びその他の規定を遵守する意思があり、実行できる患者
- 4) 治験責任医師等により養子T細胞療法に適格と判断された患者
- 5) ECOG PSが0又は1の患者。ECOG PSが2の患者は、移植不適格で他のすべての選択/除外基準に適合している場合はコホート2及び3のみに登録できる。なお、治験実施計画書第2版の改訂まで、ECOG PSが2の患者もすべてのコホートに登録可能であった。
- 6) 以下の1つに適合する患者
  - ・コホート1: WHO分類2016年に基づき、DLBCL NOS (*de novo*又は濾胞性リンパ腫からの形質転換 [tFL])、高悪性度B細胞リンパ腫、又はFL3B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レジメン以上の治療\*を受けた患者
  - ・コホート2: WHO分類2016年に基づき、DLBCL NOS (*de novo*又はtFL)、高悪性度B細胞リンパ腫、又はFL3B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1レジメンの治療を受けた移植不適格患者
    - 移植不適格患者には、年齢、ECOG PS、又は併存疾患によって大量化学療法及びHSCTに不適格とされる患者を含める。患者は以下の基準のうち少なくとも1つに該当しなければならない: 70歳以上、ECOG PSが2以上、肺機能障害 (DLCO  $\leq$  60%)、心機能障害 (LVEF < 50%)、腎機能障害 (CrCL < 60 mL/min)、あるいは肝機能障害 (AST/ALT > ULNの2倍、ビリルビン > 2 mg/dL、又はChild-Pugh B若しくはCの肝硬変)
    - 患者は他のすべての選択基準及び除外基準を満たさなければならない。
  - ・コホート3 (日本のみ): コホート1又は2の適格性基準を満たす患者
    - \* 形質転換した疾患を有する患者の場合、形質転換した疾患 (DLBCL) に対して、コホート1では2レジメン以上、コホート2では1レジメンの全身治療を実施している場合に適格とする。治療レジメン数は、以前のインドレトリンパ腫 (濾胞性リンパ腫など) に対するものを含まない。インドレトリンパ腫の治療でアントラサイクリン系薬剤を投与されている場合、DLBCLの治療にアントラサイクリン系薬剤の投与の有無は問わない。

注意: 続発性CNSリンパ腫病変を伴う患者はコホート1~3に登録できる。患者選択には、重度の有害事象の臨床危険因子と代替の治療選択肢を考慮しなければならない。患者にとって想定されるベネフィットがリスクを上回ると治験責任医師が判断する場合にのみ、その患者を登録すること。
- 7) 直近の再発で組織学的に診断が確認されている患者。中央解析で診断を確認するために十分な腫瘍検体が必要であり、腫瘍検体が不足している場合には腫瘍生検を新たに実施する必要がある。
 

注意: 患者が最後の生検以降CRを達成していない場合、患者の適格性判断にはその直近の生検で十分である。
- 8) Lugano分類 (Cheson, 2014) に従い、PET陽性病変を有する患者
- 9) 臓器機能が保たれている患者。以下のとおり定義する。
  - ・ 治験責任医師等の評価により、LDCを受ける十分な骨髄機能が保たれている。
  - ・ 血清クレアチンがULNの1.5倍未満又は推算CrCL (Cockcroft-Gault式による) が30 mL/min超
  - ・ ALTがULNの5倍以下かつ総ビリルビンが2.0 mg/dL未満 (あるいはジルベール症候群又はリンパ腫肝浸潤のある患者では3.0 mg/dL未満)
  - ・ 肺機能が保たれている。呼吸困難がないか、呼吸困難があってもCTCAEに基づくGrade 1、かつSaO<sub>2</sub>が92%以上 (室内気) と定義する。
  - ・ 心機能が保たれている。白血球アフェレーシスの実施前4週以内に実施した心エコー又はMUGAスキャンで評価したLVEFが40%以上と定義する。
- 10) 白血球アフェレーシスの手技を行うための血管アクセスを確保可能な患者
- 11) 本品投与後は、他者に対して血液、臓器、精子又は精液、並びに卵子の提供を行わないことに同意できる患者
- 12) 妊娠可能な女性では、以下の要件を満たす患者
  - ・ 妊娠検査の結果が2回陰性であることが、治験責任医師等により確認されていること (スクリーニング時の血清 $\beta$ -hCG妊娠検査の結果が1回陰性、かつLDCの初回投与前48時間以内の血清妊娠検査の結果が1回陰性)。これは、異性との性交渉を完全に控えている\*患者にも適用される。
  - ・ 異性との性交渉を完全に控える\* (月に1回の頻度で確認を行い、原資料に記録する) 又は有効な避妊法を常に使用することに同意し、遵守できる。避妊法は、スクリーニング時点から、LDCの少なくとも12ヵ月後まで、効果の高い避妊法1種類を使用する。

注意：効果の高い避妊法は、一貫して適切に使用すれば失敗率が低い（年間1%未満）避妊法と定義される。以下に避妊法を例示する。

効果の高い避妊法：

- IUD
- ホルモン避妊薬（経口剤、注射剤、インプラント剤）
- 卵管結紮
- パートナーの精管切除

- ・試験参加期間中及びLDCの少なくとも12ヵ月後まで、授乳を行わないことに同意できる。
- ・本品投与後の避妊期間及び授乳を行わない期間については、推奨事項を提示するのに十分な曝露データが得られていない。本品投与後の避妊及び授乳について判断する際は担当医と相談すること。

### 13) 以下の要件を満たす男性患者

- ・試験参加期間、並びにLDCの少なくとも12ヵ月後まで、異性との性交渉を完全に控える\*（月に1回の頻度で確認を行い、原資料に記録する）、あるいは妊婦又は妊娠可能な女性との性交渉の際に男性用コンドームを使用すること（精管切除を受けている場合を含む）に同意できる。
- ・本品投与後の避妊期間については、推奨事項を提示するのに十分な曝露データが得られていない。本品投与後の避妊について判断する際は担当医と相談すること。

\* 該当患者が自身の選択により通常の生活でも性交渉を全く行っていない場合に限り、異性との性交渉を完全に控える避妊方法が認められる。月経周期や基礎体温に基づいて性交渉を控えること及び膈外射精による避妊は認められない。

### ・除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

- 1) 本試験に参加できないような重度の疾患、臨床検査値異常、又は精神疾患を有する患者
- 2) 本試験に参加した場合、許容できないリスクにさらされると考えられる臨床検査値異常を含む状態にある患者
- 3) 試験データの解釈に影響を及ぼす（混乱を与える）可能性のある患者
- 4) THRBCL、原発性皮膚大細胞型B細胞リンパ腫、PMBCL、EBV陽性DLBCL（高齢者）、バーキットリンパ腫及び眼内リンパ腫を有する患者
- 5) アグレッシブ再発又は難治性NHL以外の悪性腫瘍の既往歴があり、寛解維持の期間が2年未満の患者。ただし、以下の非浸潤性悪性疾患は、組入れ可能とする。
  - ・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、低再発リスクのステージ1の固形癌
- 6) 遺伝子治療製品の投与歴のある患者
- 7) 過去にCD19標的療法を受けた患者
- 8) HIV感染、B型肝炎又はC型肝炎：
  - ・HIVの既往歴のある、又は罹患中の患者は除外する。
  - ・活動性B型肝炎又はC型肝炎に罹患中の患者は除外する。
    - B型肝炎又はC型肝炎のウイルス量がPCR法で陰性の患者は許容される。B型肝炎表面抗原及び/又はB型肝炎コア抗体が陽性でウイルス量が陰性の患者は適格とし、予防的抗ウイルス療法を検討すること。
- 9) 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のある患者
- 10) 急性又は慢性のGVHDのある患者
- 11) 免疫抑制療法を要する活動性自己免疫疾患のある患者
- 12) 過去6ヵ月以内に以下の心血管系の既往歴・手術歴のある患者
  - ・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
- 13) 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のある患者
- 14) 妊婦又は授乳中の女性患者
- 15) 白血球アフェレーシスの実施前6ヵ月以内にアレムツズマブの投与を受けたか、白血球アフェレーシスの実施3ヵ月以内にフルダラビン又はクラドリビンの投与を受けた患者

## 16) 以下を使用している患者

- ・白血球アフェレーシスの実施前7日以内又は本品の投与前72時間以内の副腎皮質ステロイドの治療用量（プレドニゾン又は同換算で20mg/日超と定義）は禁止される。ただし、ステロイドの生理的補充用量、局所投与及び吸入投与は許容される。
- ・白血球アフェレーシスの実施後に病勢コントロールを維持する目的で投与される低用量の化学療法（ビンクリスチン、リツキシマブ、シクロホスファミド [300mg/m<sup>2</sup>以下] 等）は、LDCの実施7日前までに中止しなければならない。
- ・白血球アフェレーシスの実施前1週以内のリンパ球毒性細胞傷害性化学療法薬とみなされていない細胞傷害性化学療法薬。ただし、経口抗癌薬（レナリドミド、イブルチニブ等）は、白血球アフェレーシスの実施時点から消失半減期の3倍以上の期間より前の投与であれば許容される。
- ・白血球アフェレーシスの実施前2週以内のリンパ球毒性化学療法薬（シクロホスファミド>300mg/m<sup>2</sup>、イホスファミド、ベンダムスチン等）
- ・白血球アフェレーシスの実施前4週以内の治験薬。ただし、治験薬による奏効又はPDが確認されておらず、かつ白血球アフェレーシスの実施時点から消失半減期の3倍以上の期間より前の投与であれば許容される。
- ・白血球アフェレーシス及び本品投与の実施前4週以内の免疫抑制療法（カルシニューリン阻害薬、メトトレキサート又はその他の化学療法薬、ミコフェノール酸、ラパマイシン、サリドマイド、免疫抑制抗体 [抗TNF抗体、抗IL-6抗体、抗IL-6R抗体等] 等）
- ・本品の投与前6週以内のDLI
- ・白血球アフェレーシスの実施前6週以内の放射線療法。患者は照射病変にPDが認められているか、別の適格な非照射PET陽性病変を有していなければならない。ただし、別の測定可能な非照射PET陽性病変がある場合、白血球アフェレーシスの実施前2週までであれば単一病変への照射が許容される。
- ・白血球アフェレーシスの実施前90日以内のallo-HSCT
- ・過去にHSCTを受けた患者（コホート2のみに該当）
- ・本品投与前6週以内又は消失半減期の5倍以内（いずれか短い方）の免疫賦活剤（インターフェロン及びIL-2を含むがこれらに限定されない）の全身投与

17) 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症

18) 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈塞栓症

19) DMSO又はDextranに対する重度の過敏症のある患者

## 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) を対象とした国際共同第II相臨床試験 (JCAR017-FOL-001試験)

### ・選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験の登録適格者とした。

- 1) 治験実施医療機関の病理検査でスクリーニング前6ヵ月以内に組織学的にFL (Grade 1、2又は3A) と確認された患者。直近の再発から保存腫瘍生検組織が十分に利用可能であり、中央病理検査機関によるレトロスペクティブな診断の確認のための病理検査報告書を入手可能であること。保存検体が直近の再発以前のものである、あるいは組織が入手できない又は不十分である場合、腫瘍生検を新たに実施する必要がある。微細針吸引で採取した組織は許容されない。
- 2) 治験責任医師が再発又は難治性疾患を有すると評価した患者
  - ・再発リンパ腫は、前治療に対して最初にCR又はPRが認められた後の再発と定義する。
  - ・難治性リンパ腫は、前治療後の最良効果がSD又はPDの場合と定義する。
- 3) 以下の測定可能病変を有する患者
  - ・FL患者 (コホート1、2及び3) の場合、1つ以上のPET陽性病変及び1つ以上の直角に交わる二方向の径で測定可能なリンパ節又はリンパ節外病変を伴う、PET陽性疾患を有する。CTの横断面で短軸にかかわらず、長軸が1.5cm超のリンパ節病変並びに長軸及び短軸が1.0cm超のリンパ節外病変を測定可能と判断する。
- 4) コホートの割付けに従い、以下の治療を受けた患者
  - ・コホート1: 3レジメン以上の全身療法。3レジメン中1レジメン以上は抗CD20抗体 (例: リツキシマブ、オビヌツズマブ) とアルキル化剤による併用療法である。HSCTは前治療レジメンとして許容される。このコホートには3レジメン以上の前治療を受けた二重難治性患者の集団も組み入れる。
  - ・コホート2: 2レジメンの全身療法。2レジメン中1レジメン以上は抗CD20抗体 (例: リツキシマブ、オビヌツズマブ) とアルキル化剤による併用療法である。HSCTは前治療レジメンとして許容される。
  - ・コホート3: 抗CD20抗体 (例: リツキシマブ、オビヌツズマブ) とアルキル化剤を含む1レジメンの併用全身療法。このコホートには、診断後24ヵ月以内にPD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されるPOD24患者の集団を組み入れる。このPOD24の定義に該当しない1レジメンの前治療を受けた患者は、代わりに選択基準5に記載されている改変GELF基準 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2019) のいずれかに該当しなければならない。
- 5) コホート3の患者は、POD24の基準 (診断後24ヵ月以内にPDが認められ、診断後6ヵ月以内にFL治療を受けた) に該当しない場合、以下に示す改変GELF基準 (NCCN, 2019) のうち1つ以上に該当しなければならない
  - ・FLに起因する症状 (B症状に限定されない)
  - ・切迫した臓器機能障害、リンパ腫に起因する血球減少、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)
  - ・脾腫
  - ・6ヵ月以上にわたる持続的な増悪
- 6) ICFへの署名時点で18歳以上である患者
- 7) 過去にCD19標的療法を受けた患者は、CD19標的療法の終了後に実施した生検でCD19陽性リンパ腫が確認されていなければならない。
- 8) ECOG PSが0又は1の患者
- 9) 十分な臓器機能を有する患者。以下のとおり定義する。
  - ・治験責任医師等の評価により、LDCを受ける十分な骨髓機能が保たれている。
  - ・血清クレアチニンが年齢で調整したULNの1.5倍以下又はCrCL (Cockcroft-Gault式) が30mL/min超
  - ・ALTがULNの5倍以下かつ総ビリルビンが2.0mg/dL未満 (あるいはジルベール症候群又はリンパ腫肝浸潤のある患者では3.0mg/dL未満)
  - ・肺機能が保たれている。CTCAE第5.0版に基づくGrade 1以下の呼吸困難、かつSaO<sub>2</sub>が92%以上 (室内気) と定義する。
  - ・心機能が保たれている。適格性判定前4週以内に実施した心エコー又はMUGAスキャンで評価したLVEFが40%以上と定義する。
- 10) 白血球アフェレーシスの手技を行うための血管アクセスを確保可能な患者
- 11) 治験開始前に、ICFの内容を理解し、自由意思で署名できる患者
- 12) 治験実施計画書上の来院及びその他の規定を遵守する意思があり、実行できる患者
- 13) LDC後少なくとも1年間、他者に対して血液、臓器、精子又は精液、並びに卵子の提供を行わないことに同意しなければならない。本品曝露に関するデータが不十分であるため、本品投与後組織提供を行わない推奨期間を示すことはできない。したがって、本品を投与された患者は移植用の血液、臓器、組織及び細胞を提供すべきではない。

1. 適正使用のための

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は使用方法

4. 注意を要する副作用とその対策

5. Q & A

別添

## 14) 妊娠可能な女性\*1では、以下の要件を満たす患者

- ・妊娠検査の結果が2回陰性であることが、治験責任医師等により確認されていること（スクリーニング時、及びLDCの初回投与前7日以内の血清β-hCG妊娠検査の結果がそれぞれ陰性）。これは、異性との性交渉を完全に控えている\*2患者にも適用される。
- ・異性との性交渉を完全に控える\*2（月に1回の頻度で確認を行い、原資料に記録する）又は有効な避妊法を常に使用することに同意し、遵守できる。避妊法は、スクリーニング時点から、LDCの少なくとも12ヵ月後まで効果の高い避妊法1種類を使用する。
- ・治験期間中、LDCの少なくとも12ヵ月後まで授乳を控えることに同意する。
- ・本品曝露に関するデータが不十分であるため、本品投与後に避妊法を使用し、授乳を控える推奨期間を示すことはできない。本品投与後の避妊法と授乳については、治験責任医師等と話し合うこと。  
注意：効果の高い避妊法は、一貫して適切に使用すれば失敗率が低い（年間1%未満）避妊法と定義される。以下に効果の高い避妊法及び追加の有効な避妊法を例示する。
  - IUD
  - ホルモン避妊薬（経口剤、注射剤、インプラント剤）
  - 卵管結紮
  - パートナーの精管切除

## 15) 以下の要件を満たす男性患者

- ・LDCの12ヵ月後まで、異性との性交渉を完全に控える\*2（月に1回の頻度で確認を行う）、あるいは妊婦又は妊娠可能な女性との性交渉の際に男性用コンドームを使用すること（精管切除を受けている場合を含む）に同意できる。
- ・本品曝露に関するデータが不十分であるため、本品投与後避妊法を実施する推奨期間を示すことはできない。本品投与後の避妊法については、治験責任医師等と話し合うこと。
  - \*1 1) 初潮を経験している、2) 子宮摘出術又は両側卵巣摘出術を受けていない、3) 12ヵ月以上連続して閉経後状態（抗癌療法後の無月経では妊娠する可能性は除外されない）ではない（過去12ヵ月間のいずれかの時点で月経がある）。
  - \*2 該当患者が自身の選択により通常の生活でも性交渉を全く行っていない場合に限り、異性との性交渉を完全に控える避妊方法が認められる。月経周期や基礎体温に基づいて性交渉を控えること及び膣外射精による避妊は認められない。

## ・除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

- 1) DLBCL及びFLの複合リンパ腫、又は転化したFLを有する若しくはその既往歴がある患者。WHOの亜分類で十二指腸型FLを有する患者
- 2) 本治験に参加できないような重度の疾患、臨床検査値異常、又は精神疾患を有すると治験責任医師が判断する患者
- 3) 臨床検査値異常を含め、本治験に参加した場合、許容できないリスクにさらされると考えられる状態にあると治験責任医師が判断する患者。許容できないリスクにさらされると考えられる状態にある患者には、本品の製造に使用されるヒト血清アルブミン、ウシ胎児血清及びげっ歯類由来成分に対する重篤な過敏症の既往歴がある患者、並びにフルダラビン、シクロホスファミド及びトシリズムマブに対する重篤な過敏症の既往歴がある患者も含まれる。
- 4) 治験データの解釈に影響を及ぼす（混乱を与える）可能性があるとして治験責任医師が判断する患者
- 5) 悪性腫瘍による病変がCNSのみである患者（注意：続発性CNS病変を有する患者は許容される）
- 6) 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。ただし、以下の非浸潤性悪性腫瘍を除く。
  - ・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、低再発リスクのステージ1の固形癌
- 7) 白血球アフェレーシスの実施前6ヵ月以内にアレムツズマブの投与を受けたか、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の投与を受けた患者
- 8) 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
- 9) HIV感染の既往歴がある、又は罹患中の患者
- 10) 活動性B型肝炎又はC型肝炎罹患中の患者。B型肝炎又はC型肝炎のウイルス量に対するPCR検査で陰性の患者は許容される。B型肝炎表面抗原及び/又はB型肝炎コア抗体陽性で、ウイルス量が陰性の患者は適格であるが、抗ウイルス薬の予防投与を検討すること。
- 11) 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のある患者
- 12) 免疫抑制療法を要する活動性自己免疫疾患のある患者
- 13) 急性又は慢性のGVHDのある患者

- 14) ICF取得前6ヵ月以内に以下の心血管系の既往歴・手術歴のある患者
- ・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
- 15) 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治験の対象疾患と関連しないCNS病態の既往歴又は現病のある患者
- 16) 妊婦又は授乳中の女性患者
- 17) DMSO及びβ又はデキストラン不耐性の患者
- 18) 進行性の血管腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症を有する患者
- 19) 抗凝固療法の安定したレジメンで管理できない静脈血栓症又は塞栓症を有する患者
- 20) 以下の治療を受けている患者
- ・非動員白血球アフェレーシスの実施前7日以内の副腎皮質ステロイドの治療用量（プレドニゾン又は同換算で20mg/日超と定義）は禁止される。ただし、ステロイドの生理的補充用量、局所投与及び吸入投与は許容される。
  - ・リンパ球毒性とみなされていない細胞傷害性化学療法薬及び化学療法薬の髄腔内投与は、非動員白血球アフェレーシスの実施7日前までに中止しなければならない。
  - ・非動員白血球アフェレーシスの実施前2週以内のリンパ球毒性化学療法薬（シクロホスファミド>300mg/m<sup>2</sup>、イホスファミド、ベンダムスチン等）
  - ・ICF取得前4週以内の試験的薬剤。ただし、試験的薬剤による奏効がないこと、又はPDが確認されていて、かつ非動員白血球アフェレーシスの実施時点から消失半減期の3倍以上の期間より前の投与であれば許容される。
  - ・非動員白血球アフェレーシスの実施前消失半減期の3倍の期間以内のレナリドミド、イブルチニブ及びPI3K阻害剤
  - ・白血球アフェレーシス及び本品投与の実施前4週以内の免疫抑制療法（カルシニューリン阻害薬、メトトレキサート又はその他の化学療法薬、ミコフェノール酸、ラパマイシン、サリドマイド、免疫抑制抗体 [抗TNF抗体、抗IL-6抗体、抗IL-6R抗体等] 等）
  - ・本品の投与前6週以内のDLI
  - ・白血球アフェレーシスの実施前6週以内の放射線療法。患者は照射病変にPDが認められているか、照射を受けていない別の適格なPET陽性病変を有していなければならない。別の照射を受けていないPET陽性病変がある場合、非動員白血球アフェレーシスの実施2週前までであれば単一病変への照射が許容される。
  - ・本品投与前6週又は消失半減期の5倍の期間以内（いずれか短い方）の免疫刺激剤（インターフェロン及びIL-2が含まれるがこれらに限定されない）の全身投与
  - ・白血球アフェレーシスの実施前90日以内のallo-HSCT

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

#### 4. 臨床試験における適格性確認

本品の臨床試験 (JCAR017-BCM-003試験、JCAR017-BCM-001試験及びJCAR017-FOL-001試験) では、スクリーニングで適格とされた被験者について、白血球アフェレーシス前、リンパ球除去化学療法前及び本品投与前に適格性確認を行っていました。

主な適格性確認事項は、以下のとおりです。

#### 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相臨床試験 (JCAR017-BCM-003試験) の本品投与前における主な適格性確認事項

##### <白血球アフェレーシス前の確認> (抜粋)

白血球アフェレーシスを実施するには、以下を満たすこと:

- ・ ECOG PSは0又は1である
- ・ 十分な骨髓機能が保たれている
- ・ 肝機能、腎機能、肺機能、心機能が適切に保たれている
- ・ 白血球アフェレーシスのための適切な血管アクセスが確保できる
- ・ B型肝炎又はC型肝炎の既往又は合併がある場合は、適切にコントロールされている
- ・ HIVの既往又は合併がない
- ・ 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症がない
- ・ 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈塞栓症がない

##### <リンパ球除去化学療法前> (抜粋)

リンパ球除去化学療法を実施するには、以下を満たすこと:

- ・ ブリッジング療法終了から7日以上経過している
- ・ ECOG PSは0又は1である
- ・ 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症がない
- ・ 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈塞栓症がない
- ・ 肝機能、腎機能、肺機能が適切に保たれている
- ・ 活動性感染症が存在しない、又は疑われない
- ・ ランダム化前と比べて、急速に臨床状態が悪化していない

##### <本品投与前> (抜粋)

本品を投与前には、以下を満たすこと:

- ・ ECOG PSは0又は1である
- ・ 基礎疾患に関連しない38℃以上の発熱がない
- ・ 胸部X線画像上の進行性の放射線学的異常所見がない、又は91%を超える酸素飽和度を維持するために酸素吸入を必要としていない
- ・ 活動性全身感染症が存在しない、又は疑われない
- ・ 医学的管理によってコントロールできない不整脈がない
- ・ 昇圧剤を必要とする低血圧がない
- ・ 他のGrade 3以上の非血液学的臓器機能不全の新規発現又は悪化がない
- ・ 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症がない
- ・ 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈塞栓症がない
- ・ リンパ球除去化学療法開始時と比較して、重大な臨床状態の悪化がみられない

## 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相臨床試験 (JCAR017-BCM-001試験) における主な適格性確認事項

### <白血球アフェレーシス前の確認> (抜粋)

白血球アフェレーシスを実施するには、以下を満たすこと：

- ・ ECOG PSは0又は1である\*
  - \* コホート2では、ECOG PS 2は許容された。
- ・ 白血球アフェレーシスのための適切な血管アクセスが確保できる
- ・ 過去に同種幹細胞移植を受けている場合、急性又は慢性の移植片対宿主病がない
- ・ 肝機能、腎機能、肺機能、心機能が適切に保たれている
- ・ B型肝炎又はC型肝炎の既往又は合併がある場合は、適切にコントロールされている
- ・ HIVの既往又は合併がない
- ・ 免疫抑制療法を使用していない
- ・ 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症がない
- ・ 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈塞栓症がない

### <リンパ球除去化学療法前> (抜粋)

リンパ球除去化学療法を実施するには、以下を満たすこと：

- ・ ブリッジング療法終了から7日以上経過している
- ・ ECOG PSは0又は1である\*
  - \* コホート2では、ECOG PS 2は許容された。
- ・ 肝機能、腎機能、肺機能が適切に保たれている
- ・ 白血球アフェレーシス前と比べて、急速に臨床状態が悪化していない
- ・ 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症がない
- ・ 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈塞栓症がない

### <本品投与前> (抜粋)

本品を投与するには、以下を満たすこと：

- ・ ECOG PSは0又は1である\*
  - \* コホート2では、ECOG PS 2は許容された。
- ・ 基礎疾患に関連しない38℃以上の発熱がない
- ・ 胸部X線画像上の進行性の放射線学的異常所見がない、又は91%を超える酸素飽和度を維持するために酸素吸入を必要としていない
- ・ 活動性全身感染症が存在しない、又は疑われない
- ・ 医学的管理によってコントロールできない不整脈がない
- ・ 昇圧剤を必要とする低血圧がない
- ・ 他のGrade 3以上の非血液学的臓器機能不全の新規発現又は悪化がない
- ・ リンパ球除去化学療法開始時と比較して、重大な臨床状態の悪化がみられない
- ・ 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症がない
- ・ 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈塞栓症がない

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (JCAR017-FOL-001試験) における主な適格性確認事項

### <白血球アフェレーシス前の確認> (抜粋)

白血球アフェレーシスを実施するには、以下を満たすこと:

- ・ ECOG PSは0又は1である
- ・ 十分な骨髄機能が保たれている
- ・ 肝機能、腎機能、肺機能、心機能が適切に保たれている
- ・ 白血球アフェレーシスのための適切な血管アクセスが確保できる
- ・ B型肝炎又はC型肝炎の既往又は合併がある場合は、適切にコントロールされている
- ・ HIVの既往又は合併がない
- ・ 活動性全身感染症が存在しない、又は疑われない
- ・ 免疫抑制療法を使用していない
- ・ 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症がない
- ・ 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈塞栓症がない

### <リンパ球除去化学療法前> (抜粋)

リンパ球除去化学療法を実施するには、以下を満たすこと:

- ・ ブリッジング療法終了から7日以上経過している
- ・ 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症がない
- ・ 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈塞栓症がない
- ・ 十分な骨髄機能が保たれている
- ・ 肝機能、腎機能、肺機能が適切に保たれている
- ・ ECOG PSは0又は1である
- ・ 活動性全身感染症が存在しない、又は疑われない
- ・ 白血球アフェレーシス前と比べて、急速に臨床状態が悪化していない

### <本品投与前> (抜粋)

本品を投与するには、以下を満たすこと:

- ・ ECOG PSは0又は1である
- ・ 基礎疾患に関連しない38℃以上の発熱がない
- ・ 胸部X線画像上の進行性の放射線学的異常所見がない、又は91%を超える酸素飽和度を維持するために酸素吸入を必要としていない
- ・ 活動性全身感染症が存在しない、又は疑われない
- ・ 医学的管理によってコントロールできない不整脈がない
- ・ 昇圧剤を必要とする低血圧がない
- ・ 他のGrade 3以上の非血液学的臓器機能不全の新規発現又は悪化がない
- ・ 進行性の血管内腫瘍浸潤、血栓症又は塞栓症がない
- ・ 安定した抗凝固レジメンで管理できない静脈血栓症又は静脈塞栓症がない
- ・ リンパ球除去化学療法開始時と比較して、重大な臨床状態の悪化がみられない

## 5. 臨床試験における薬剤の使用禁止期間

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ブレスツブ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相臨床試験 (JCAR017-BCM-003試験)、再発又は難治性のアブレスツブ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相臨床試験 (JCAR017-BCM-001試験) 及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (JCAR017-FOL-001試験) では、白血球アフェレーシス実施前及びリンパ球除去化学療法実施前に、下表のとおり、薬剤の使用禁止期間 (ウォッシュアウト期間) を定めていました。

### 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ブレスツブ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相臨床試験 (JCAR017-BCM-003試験)

#### 白血球アフェレーシス実施前のウォッシュアウト期間

治療	白血球アフェレーシス実施前
治験薬	半減期の3倍
リンパ球毒性化学療法薬 (シクロホスファミド、イホスファミド、ベンダムスチン等)	2週間
治療用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン*又は同換算で20mg/日超と定義)	7日間
リンパ球毒性化学療法薬とみなされていない細胞傷害性化学療法薬及び髄腔内化学療法	7日間

\* 本邦未承認

なお、病勢コントロールの維持目的で白血球アフェレーシス後に行うブリッジング療法 (以下の標準療法のうち1レジメン) は、リンパ球除去化学療法の実施7日前までに中止することが規定されていました。

#### ■ ブリッジング療法として許容された標準療法レジメン

- ・R-DHAP: リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup> - Day 1、デキサメタゾン40mg - Day 1-4、シタラビン2000mg/m<sup>2</sup>×2 - Day 2、シスプラチン100mg/m<sup>2</sup> - Day 1
- ・R-ICE: リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup> - Day 1、イホスファミド5000mg/m<sup>2</sup> - Day 2、エトポシド100mg/m<sup>2</sup> - 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
- ・R-GDP: リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup> - Day 1、デキサメタゾン40mg - Day 1-4、ゲムシタビン1000mg/m<sup>2</sup> - Day 1及び8、シスプラチン75mg/m<sup>2</sup> - Day 1

※上記に加え、本試験の除外基準では、白血球アフェレーシスの実施前4週以内の免疫抑制療法 (カルシニューリン阻害薬、メトトレキサート又はその他の化学療法薬、ミコフェノール酸、ラパマイシン、サリドマイド、免疫抑制抗体 [抗TNF抗体、抗IL-6抗体、抗IL-6R抗体等]) は禁止されていました。

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を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (JCAR017-BCM-001試験) 及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (JCAR017-FOL-001試験)

白血球アフェレーシス実施前及びリンパ球除去化学療法実施前のウォッシュアウト期間

治療	ウォッシュアウト	
	白血球アフェレーシス実施前	リンパ球除去化学療法実施前
<b>全身療法</b>		
アレムツズマブ	6か月間	
フルダラビン	3か月間	7日間
クラドリビン	3か月間	7日間
実験的薬剤	4週間又は半減期の3倍 (いずれか長い方)	該当せず
リンパ球毒性化学療法薬 (シクロホスファミド、イホスファミド、 ベンダムスチン等)	2週間	7日間
治療用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン*1又は同換算20mg/ 日超と定義)	7日間	該当せず
リンパ球毒性化学療法薬とみなされ ていない細胞傷害性化学療法薬 (ドキソルビシン、ビンクリスチン、 ゲムシタピン、オキサリプラチン*2、 カルボプラチン、エトポシド)	7日間	
リツキシマブ及び ボラツズマブ ベドチン*3	7日間	
経口化学療法薬*4 (レナリドミド、イブルチニブ等)	半減期の3倍	
<b>髄腔内投与</b>		
デキサメタゾン、メトトレキサート、 シトシンアラビノシド*1	7日間	

\*1 本邦未承認

\*2 本邦適応外

\*3 ボラツズマブ ベドチンはJCAR017-FOL-001試験のみ

\*4 JCAR017-FOL-001試験ではレナリドミド、ブルトンキナーゼ阻害剤 [BTKi]、ホスホイノシチド3-キナーゼ阻害剤 [PI3Ki]

なお、JCAR017-BCM-001試験では、治療用量の副腎皮質ステロイドは本品の投与前72時間以内は禁止されていました。

※上記に加え、本試験の除外基準では、白血球アフェレーシス及び本品投与の実施前4週以内の免疫抑制療法 (カルシニューリン阻害薬、メトトレキサート又はその他の化学療法薬、ミコフェノール酸、ラパマイシン、サリドマイド、免疫抑制抗体 [抗TNF抗体、抗IL-6抗体、抗IL-6R抗体等]等) は禁止されていました。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

### 6. 臨床試験における主な検査スケジュール

・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相臨床試験 (JCAR017-BCM-001試験) における主な検査スケジュール

試験日	前治療期			治療期							
	スクリーニング	白血球アフェレーシス	治療前評価	リンパ球除去化学療法	本品投与						
試験日	白血球アフェレーシスの実施14日前以内 <sup>*1</sup>	1日目の約35日前	リンパ球除去化学療法の実施前7日以内	-5~-10日目に開始 <sup>*2</sup>	1日目	2日目	3日目	4日目+1日	8日目±1日	11日目±1日	
ECOGの評価	○	○	○	○	○				○		
身体所見	○ <sup>*3</sup>		○ <sup>*3</sup>		○	○	○	○	○	○	
MMSE <sup>*4</sup>			○		○			○	○		
バイタルサイン <sup>*5</sup>	○	○ <sup>*6</sup>	○	○	○ <sup>*7</sup>	○	○	○	○	○	
12誘導心電図	○		○								
MUGAスキャン/ 心エコー	○ <sup>*8</sup>										
血清学的ウイルス検査	○										
血清妊娠検査	○		○ <sup>*9</sup>								
尿検査	○				○						
血液学的検査	○	○	○	○	○			○	○	○	
血液凝固検査			○		○			○	○	○	
血清生化学的検査	○	○	○	○	○			○	○	○	
CRP、フェリチン			○		○			○	○	○	
免疫グロブリン			○								

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

	治療期			治療後追跡調査期							生存状況の 追跡調査
	15日目 ±2日	22日目 ±2日	29日目 ±2日	追跡調査							
試験日	15日目 ±2日	22日目 ±2日	29日目 ±2日	60日目 +14日	90日目 +14日	180日目 +35日	270日目 +35日	365日目 +35日	545日目 +35日	730日目 +35日 (試験終了) 又は早期 中止	3ヵ月ごと ±30日
ECOGの評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○		○	
MMSE*4	○		○		○						
バイタルサイン*5	○	○	○								
12誘導心電図											
MUGAスキャン/ 心エコー											
血清学的ウイルス 検査											
血清妊娠検査					○	○	○	○			
尿検査											
血液学的検査	○	○	○		○	○	○	○	○	○	
血液凝固検査	○	○	○								
血清生化学的検査	○	○	○								
CRP、フェリチン	○	○*10	○*10								
免疫グロブリン	○	○	○	○*11	○*11	○*11	○*11	○*11	○*11	○*11	

ECOG：米国東海岸がん臨床試験グループ、MMSE：ミニメンタルステート検査、MUGA：マルチゲート収集法

\*1 同意説明書署名前30日以内にスクリーニング手順を標準診療として受けていた場合、治験依頼者との協議に基づき、本治験への適格性の評価に使用することができる。

\*2 リンパ球除去化学療法の名実施日の投与前に評価を実施する。

\*3 移植片対宿主病 (GVHD) 評価を含める (該当する場合)。

\*4 被験者に神経毒性が疑われる神経症状及び/又は神経毒性と診断される神経症状が生じた場合は、症状が消失するまでMMSEを毎日実施する。ただし、被験者が医学的に対応できない場合、及び/又はMMSEを実施できない場合を除く。

\*5 入院を要する被験者では、バイタルサイン (血圧、体温、呼吸数、心拍数、パルスオキシメーターで測定した酸素飽和度) を毎日測定する。

\*6 白血球アフェレーシスの実施前と実施後にバイタルサインを測定する。

\*7 本品の投与開始前15分以内、以降1時間は約15分ごと、これ以降2時間は1時間ごとに測定する。投与4時間後までにバイタルサインが安定しない場合、臨床的に必要であればバイタルサインが安定するまでモニタリングを継続する。

\*8 白血球アフェレーシスの実施前4週以内に実施する。

\*9 リンパ球除去化学療法の開始前48時間以内に実施する。

\*10 臨床的に必要な場合

\*11 直近で静注免疫グロブリンの投与がなくB細胞の回復が確認された被験者では不要

## 7. 臨床試験における主な患者背景

### 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相臨床試験 (JCAR017-BCM-003試験) (本品投与群)

JCAR017-BCM-003試験では、184例で白血球アフェレーシスを実施し、本品投与群92例及び標準化学療法群92例にランダム化されました。本品投与群92例のうち89例に本品が投与されました。白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間及び白血球アフェレーシスを実施した患者のうち本品が投与されなかった理由は以下のとおりです。

白血球アフェレーシスを実施した患者数、n	184
本品投与群	92
標準化学療法群	92
本品投与患者数*1、n	89
白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間 中央値、日 (範囲)	(n=90*2) 36.0 (25-91)
本品が投与されなかった理由、n	
同意撤回	1
治験製品の製造失敗	1
出荷規格に不適合の治験製品を投与	1

\*1 出荷規格に適合したJCAR017投与患者数

\*2 出荷規格に不適合のJCAR017が投与された1例を含む

## 患者背景

	全体 (n=92)	日本人集団 (n=5)
年齢 (歳)*1 中央値 (範囲)	60.0 (20-74)	66.0 (34-67)
年齢の分布、n (%)	65歳未満	56 (60.9)
	65歳以上75歳未満	36 (39.1)
	75歳以上	0
性別、n (%)	男性	44 (47.8)
	女性	48 (52.2)
人種、n (%)	アジア人	5 (100.0)
	日本人	5 (100.0)
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	4 (4.3)
	白人	0
BMI*2 中央値、kg/m <sup>2</sup> (範囲)	記載なし・不明	22 (23.9)
	その他	2 (2.2)
		26.31 (17.8-53.5)
スクリーニング時の ECOG PS、n (%)	0	48 (52.2)
	1	44 (47.8)
		25.17 (22.8-27.1)
		3 (60.0)
		2 (40.0)

\*1 年齢 (歳) : (ランダム割付日-生年月日+1) / 365.25 (小数点以下第一位を四捨五入)

\*2 BMI (kg/m<sup>2</sup>) : 体重/身長<sup>2</sup>

## 過去のリンパ腫の治療歴

	全体 (n=92)	日本人集団 (n=5)
過去の治療の種類、n (%)		
HSCT	0	0
放射線療法	9 (9.8)	1 (20.0)
全身療法	92 (100.0)	5 (100.0)
過去の全身治療回数	1レジメン、n (%)	5 (100.0)
	2レジメン以上、n (%)	0

## 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ブレスシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (017006試験)

017006試験では、74例で白血球アフェレーシスを実施し、61例に本品が投与されました。白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間及び白血球アフェレーシスを実施した患者のうち本品が投与されなかった理由は以下のとおりです。

白血球アフェレーシスを実施した患者数、n	74
本品投与患者数*1、n	61
白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間 中央値、日 (範囲)	(n=62*2) 35.5 (25-188)
本品が投与されなかった理由、n	
死亡	5
選択基準に不適合	5
疾患関連合併症	1
その他	1*3
出荷規格に不適合の治験製品を投与	1

\*1 出荷規格に適合したJCAR017投与患者数

\*2 出荷規格に不適合のJCAR017が投与された1例を含む

\*3 1例は、ブリッジング療法で完全奏効を示し、本品の製品使用期限までに再発しなかったため投与を中止した。

### 患者背景

		全体 (n=61)
年齢 (歳) 中央値 (範囲)		74.0 (53-84)
年齢の分布、n (%)	65歳未満	6 (9.8)
	65歳以上70歳未満	7 (11.5)
	70歳以上75歳未満	20 (32.8)
	75歳以上	28 (45.9)
性別、n (%)	男性	37 (60.7)
	女性	24 (39.3)
人種、n (%)	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0
	アジア人	2 (3.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (1.6)
	白人	54 (88.5)
	不明	4 (6.6)
BMI*中央値、kg/m <sup>2</sup> (範囲)		(n=60) 25.43 (17.4-41.5)
スクリーニング時のECOG PS、n (%)	0	19 (31.1)
	1	26 (42.6)
	2	16 (26.2)

\* BMI (kg/m<sup>2</sup>): 体重/身長<sup>2</sup>

### 過去のリンパ腫の治療歴

		全体 (n=61)
過去の治療の種類、n (%)		
allo-HSCT		0
放射線療法		7 (11.5)
全身療法		61 (100.0)
過去の全身治療回数	1レジメン、n (%)	61 (100.0)
	2レジメン以上、n (%)	0

## 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相臨床試験 (JCAR017-BCM-001試験) コホート2

JCAR017-BCM-001試験コホート2では、32例で白血球アフェレーシスを実施し、27例に本品が投与されました。白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間及び白血球アフェレーシスを実施した患者のうち本品が投与されなかった理由は以下のとおりです。

白血球アフェレーシスを実施した患者数、n	32
本品投与患者数、n	27
白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間 中央値、日 (範囲)	(n=27) 48.0 (34-113)
本品が投与されなかった理由、n	
死亡	3
選択基準に不適合	1
その他	1*

\* 1例は、ブリッジング療法で完全奏効を示し、本品の製品使用期限までに再発しなかったため投与を中止した。

### 患者背景

	全体 (n=27)	日本人集団 (n=2)
年齢 (歳)* <sup>1</sup> 中央値 (範囲)	74.0 (49-81)	74.0 (72-76)
年齢の分布、n (%)	65歳未満	0
	65歳以上75歳未満	1 (50.0)
	75歳以上	1 (50.0)
性別、n (%)	男性	2 (100.0)
	女性	0
人種、n (%)	アジア人	2 (100.0)
	日本人	2 (100.0)
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	0
	白人	0
	記載なし・不明	0
BMI* <sup>2</sup> 中央値、kg/m <sup>2</sup> (範囲)	23.90 (18.0-42.9)	21.85 (21.3-22.4)
スクリーニング時の ECOG PS、n (%)	0	1 (50.0)
	1	1 (50.0)
	2	0

\*<sup>1</sup> 年齢 (歳) : (本品の初回投与日-生年月日+1) / 365.25 (小数点以下第一位を四捨五入)

\*<sup>2</sup> BMI (kg/m<sup>2</sup>) : 体重/身長<sup>2</sup>

### 過去のリンパ腫の治療歴

	全体 (n=27)	日本人集団 (n=2)
過去の治療の種類、n (%)		
HSCT	0	0
放射線療法	7 (25.9)	2 (100.0)
全身療法	27 (100.0)	2 (100.0)
過去の全身治療回数	1レジメン、n (%)	2 (100.0)
	2レジメン以上、n (%)	0

## 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相臨床試験(017001試験) (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 [DLBCL] コホート)

017001試験のDLBCLコホートでは、344例で白血球アフェレーシスを実施し、269例で本品が投与されました。白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間及び白血球アフェレーシスを実施した患者のうち本品が投与されなかった理由は以下のとおりです。

白血球アフェレーシスを実施した患者数、n	344
本品投与患者数*1、n	269
白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間 中央値、日(範囲)	(n=272*2) 37.0(27-224)
本品が投与されなかった理由、n	
死亡	33
疾患関連合併症	6
選択基準に不適合	3
本品の投与基準に不適合	2
同意撤回	2
治験製品の製造失敗	2
その他	2
出荷規格に不適合の治験製品を投与	25

\*1 出荷規格に適合したJCAR017投与患者数

\*2 2例で2つの異なるロットのJCAR017が投与され、1例で出荷規格に不適合の治験製品が投与された後に出荷規格に適合したJCAR017が投与されたことから、269例で272ロットとなる。

### 患者背景

		全体 (n=269)
年齢(歳)*1中央値(範囲)		63.0(18-86)
年齢の分布、n(%)	65歳未満	157(58.4)
	65歳以上	112(41.6)
	75歳以上	27(10.0)
性別、n(%)	男性	174(64.7)
	女性	95(35.3)
人種、n(%)	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	2(0.7)
	アジア人	11(4.1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	12(4.5)
	複数	1(0.4)
	白人	232(86.2)
	記載なし	11(4.1)
BMI*2中央値、kg/m <sup>2</sup> (範囲)		25.55(15.7-51.6)
スクリーニング時のECOG PS、n(%)	0	110(40.9)
	1	155(57.6)
	2	4(1.5)

\*1 年齢(歳)：(本品の初回投与日-生年月日+1)/365.25(小数点以下第一位を四捨五入)

\*2 BMI(kg/m<sup>2</sup>)：体重/身長<sup>2</sup>

## 過去のリンパ腫の治療歴

		全体 (n=269)
<b>過去の治療の種類*1、n (%)</b>		
HSCT		94 (34.9)
allo-HSCT		9 (3.3)
auto-HSCT		90 (33.5)
放射線療法		71 (26.4)
全身療法		269 (100.0)
中央値 (範囲)		3.0 (1-8)
<b>過去の全身治療回数*2</b>		
1レジメン*3、n (%)		9 (3.3)
2レジメン、n (%)		121 (45.0)
3レジメン、n (%)		68 (25.3)
4レジメン、n (%)		43 (16.0)
5レジメン以上、n (%)		28 (10.4)

\*1 017001試験で対象としたリンパ腫の診断後のレジメンのみを含む。試験に登録された後のブリッジング療法は、結果がCRである場合を除き、全身療法に含めなかった。

\*2 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。

\*3 9例中8例は1レジメンの治療歴であったが、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。

## 再発又は難治性のアブレッシブ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相臨床試験 (JCAR017-BCM-001試験) コホート1及びコホート3

JCAR017-BCM-001試験のコホート1及びコホート3では、59例で白血球アフェレーシスを実施し、46例に本品が投与されました。白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間及び白血球アフェレーシスを実施した患者のうち本品が投与されなかった理由は以下のとおりです。

白血球アフェレーシスを実施した患者数、n	59
本品投与患者数*1、n	46
白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間 中央値、日(範囲)	(n=46) 43.0(32-107)
本品が投与されなかった理由、n	
死亡	5
治験製品の製造失敗	1
選択基準に不適合	1
出荷規格に不適合の治験製品を投与	6*2

\*1 出荷規格に適合したJCAR017投与患者数

\*2 出荷規格に不適合の治験製品を投与された1例は、レトロスペクティブに選択基準に不適合であったと判断された。

### 患者背景

	全体 (n=46)	日本人集団 (n=10)
年齢(歳)中央値(範囲)	59.0(26-73)	57.0(47-73)
年齢の分布、n(%)	40歳未満	1(2.2)
	40歳以上65歳未満	28(60.9)
	65歳以上75歳未満	17(37.0)
性別、n(%)	男性	31(67.4)
	女性	15(32.6)
人種、n(%)	日本人	10(21.7)
	白人	30(65.2)
	不明	6(13.0)
BMI*1中央値、kg/m <sup>2</sup> (範囲)	23.85(17.0-38.0)	18.90(17.4-23.4)
スクリーニング時の ECOG PS*2、n(%)	0	25(54.3)
	1	20(43.5)
	2	1(2.2)

\*1 BMI(kg/m<sup>2</sup>)=体重/身長<sup>2</sup>

\*2 ECOG PS 0-2の要件で登録を開始したが、その後、治験実施計画書を改訂し、ECOG PSが0又は1の患者のみとした。

### 過去のリンパ腫の治療歴

	全体 (n=46)	日本人集団 (n=10)
過去のHSCT歴、n(%)		
HSCTあり、n(%)	14(30.4)	2(20.0)
auto-HSCT、n(%)	14(30.4)	2(20.0)
allo-HSCT、n(%)	0	0
過去の放射線療法の回数 中央値(範囲)	0.0(0-3)	0.0(0-2)
過去の全身治療回数 中央値(範囲)	3.0(0-9)	3.0(1-9)
0レジメン、n(%)	1(2.2)*	0
1レジメン、n(%)	1(2.2)	1(10.0)
2レジメン、n(%)	19(41.3)	1(10.0)
3レジメン、n(%)	13(28.3)	5(50.0)
4レジメン、n(%)	8(17.4)	1(10.0)
5レジメン以上、n(%)	4(8.7)	2(20.0)

\* 本邦適応外

## 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (JCAR017-FOL-001試験)

JCAR017-FOL-001試験では、139例で白血球アフェレーシスを実施し、130例で本品が投与されました。白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間及び白血球アフェレーシスを実施した患者のうち本品が投与されなかった理由は以下のとおりです。

白血球アフェレーシスを実施した患者数、n	139
本品投与患者数*、n	130
白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間 中央値、日 (範囲)	(n=130) 49.0 (31-313)
本品が投与されなかった理由、n	
選択基準/除外基準に不適合	2
有害事象	1
報告なし	1
出荷規格に不適合の治験製品を投与	5

\* 出荷規格に適合したJCAR017投与患者数

### 患者背景

	全体 (n=130)	日本人集団 (n=10)
年齢 (歳) 中央値 (範囲)	60.0 (23-80)	67.0 (54-78)
年齢の分布、n (%)	65歳未満	3 (30.0)
	65歳以上75歳未満	4 (40.0)
	75歳以上	3 (30.0)
性別、n (%)	男性	3 (30.0)
	女性	7 (70.0)
人種、n (%)	アジア人	10 (100.0)
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	0
	白人	0
	不明	0
BMI*中央値、kg/m <sup>2</sup> (範囲)	(n=121) 24.77 (15.9-53.7)	(n=10) 21.99 (15.9-28.5)
スクリーニング時の ECOG PS、n (%)	0 1	8 (80.0) 2 (20.0)

\* BMI (kg/m<sup>2</sup>): 体重/身長<sup>2</sup>

### 過去のリンパ腫の治療歴

	全体 (n=130)	日本人集団 (n=10)
過去の治療の種類、n (%)		
HSCT	33 (25.4)	0
auto-HSCT	33 (25.4)	0
allo-HSCT	0	0
放射線療法	13 (10.0)	1 (10.0)
全身療法	130 (100.0)	10 (100.0)
過去の全身治療回数	中央値 (範囲)	3.0 (1-4)
	1レジメン、n (%)	1 (10.0)
	2レジメン、n (%)	3 (30.0)
	3レジメン、n (%)	3 (30.0)
	4レジメン、n (%)	3 (30.0)
	5レジメン以上、n (%)	0

## 8. 臨床試験におけるブリッジング療法の内訳

臨床試験において、リンパ球除去化学療法の開始前までの病勢コントロールを目的にブリッジング療法を実施した患者の割合は以下のとおりでした。

### 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ブレスシブ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相臨床試験 (JCAR017-BCM-003試験) (本品投与群)

		全体 (n=92)	日本人集団 (n=5)
ブリッジング療法、n (%)	あり	58 (63.0)	4 (80.0)
	なし	34 (37.0)	1 (20.0)
ブリッジング療法の レジメン、n (%)	R-DHAP*1	13 (14.1)	1 (20.0)
	R-ICE*2	29 (31.5)	3 (60.0)
	R-GDP*3	16 (17.4)	0

\*1 R-DHAP: リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup> - Day 1、デキサメタゾン40mg - Day 1-4、シタラビン2000mg/m<sup>2</sup>×2 - Day 2、シスプラチン100mg/m<sup>2</sup> - Day 1

\*2 R-ICE: リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup> - Day 1、イホスファミド5000mg/m<sup>2</sup> - Day 2、エトポシド100mg/m<sup>2</sup> - 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 R-GDP: リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup> - Day 1、デキサメタゾン40mg - Day 1-4、ゲムシタピン1000mg/m<sup>2</sup> - Day 1及び8、シスプラチン75mg/m<sup>2</sup> - Day 1

### 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ブレスシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (017006試験)

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

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

\*2 ステロイドのみ又はその他の治療

### 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ブレスシブ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相臨床試験 (JCAR017-BCM-001試験) コホート2

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

### 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相臨床試験 (017001試験) (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 [DLBCL] コホート)

		全体 (n=269)
ブリッジング療法、n (%)	あり	159 (59.1)
	なし	110 (40.9)
治療の種類、n (%)	全身療法のみ	140 (88.1)
	放射線療法のみ	6 (3.8)
	全身療法及び放射線療法	13 (8.2)

ブリッジング療法として全身療法を実施した153例で使用されていた主な薬剤 (10%以上で使用) は、リツキシマブ91例 (59.5%)、ゲムシタピン55例 (35.9%)、デキサメタゾン42例 (27.5%)、オキサリプラチン\*139例 (25.5%)、シクロホスファミド29例 (19.0%)、プレドニゾン\*224例 (15.7%)、エトポシド21例 (13.7%)、ビンクリスチン16例 (10.5%) でした。

\*1 本邦適応外

\*2 本邦未承認

### 再発又は難治性のアブレスシブ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相臨床試験 (JCAR017-BCM-001試験) コホート1及びコホート3

		全体 (n=46)	日本人集団 (n=10)
ブリッジング療法、n (%)	あり	37 (80.4)	10 (100.0)
	なし	9 (19.6)	0
治療の種類、n (%)	全身療法のみ	33 (71.7)	9 (90.0)
	放射線療法のみ	0	0
	全身療法及び放射線療法	4 (8.7)	1 (10.0)

ブリッジング療法として全身療法を実施した37例 (全体) で使用されていた主な薬剤 (10%以上で使用) は、リツキシマブ18例 (48.6%)、シクロホスファミド13例 (35.1%)、デキサメタゾン13例 (35.1%)、エトポシド11例 (29.7%)、ゲムシタピン10例 (27.0%)、イホスファミド9例 (24.3%)、カルボプラチン7例 (18.9%)、プレドニゾン7例 (18.9%)、プレドニゾン\*1 5例 (13.5%)、シタラビン4例 (10.8%)、オキサリプラチン\*24例 (10.8%) でした。

\*1 本邦未承認

\*2 本邦適応外

**再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A) を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (JCAR017-FOL-001試験)**

		全体 (n=130)	日本人集団 (n=10)
ブリッジング療法、n (%)	あり	49 (37.7)	3 (30.0)
	なし	81 (62.3)	7 (70.0)
治療の種類、n (%)	全身療法のみ	44 (33.8)	3 (30.0)
	放射線療法のみ	5 (3.8)	0
	全身療法及び放射線療法	0	0

ブリッジング療法として全身療法を実施した44例 (全体) で使用されていた主な薬剤 (5例以上で使用) は、リツキシマブ20例、シクロホスファミド17例、ゲムシタビン12例、ビンクリスチン11例、オキサリプラチン\*110例、ドキシソルビシン9例、プレドニゾン\*26例、レナリドミド5例、オビヌツズマブ5例、プレドニゾン5例、デキサメタゾン5例でした。

\*1 本邦適応外

\*2 本邦未承認

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

## 9. 臨床試験におけるCRSの発現時期及び症例の経過

## ■ CRSの発現時期

## ●再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)

	一次治療後に再発又は難治性の アグレッシブB細胞NHL			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NHL	
	自家造血幹細胞移植 適応	自家造血幹細胞移植 非適応			
	JCAR017- BCM-003試験 (本品投与群) (n=89)* <sup>3</sup>	017006試験 (n=61)	JCAR017- BCM-001試験 コホート2 (n=27)	017001試験 (n=269)	JCAR017- BCM-001試験 コホート1及び3 (n=46)
<b>CRSの初回発現までの期間*<sup>1</sup></b>					
CRS (全Grade) 中央値、日 (範囲)	(n=44) 5.0 (1-63)	(n=23) 4.0 (1-12)	(n=13) 3.0 (1-8)	(n=113) 5.0 (1-14)	(n=19) 4.0 (2-14)
Grade 3以上のCRS 中央値、日 (範囲)	(n=1) 9.0 (-)	(n=1) 6.0 (-)	(n=0)	(n=6) 6.5 (3-12)	(n=2) 6.0 (5-7)
<b>CRSの消失までの期間*<sup>2</sup></b>					
CRS (全Grade) 中央値、日 (範囲)	(n=44) 4.0 (1-16)	(n=23) 4.0 (1-12)	(n=13) 4.0 (1-7)	(n=111) 5.0 (1-17)	(n=18) 4.0 (1-16)
Grade 3以上のCRS 中央値、日 (範囲)	(n=1) 2.0 (-)	(n=1) 4.0 (-)	(n=0)	(n=5) 6.0 (5-15)	(n=1) 7.0 (-)

\*1 発現までの期間は、直近の本品投与からCRSの初回発現までの期間とした。

\*2 期間の間隔が7日以内の2事象は、Grade、関連性、重症度の変化にかかわらず1件の事象とした。CRSの消失までの期間は、初回のCRSの最後の事象が消失した時点までの期間と定義した。事象が消失していない患者は消失の集計から除外した。

\*3 本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者

## ●再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)

	JCAR017-FOL-001試験 (n=130)
<b>CRSの初回発現までの期間*<sup>1</sup></b>	
CRS (全Grade) 中央値、日 (範囲)	(n=75) 6.0 (1-17)
Grade 3以上のCRS 中央値、日 (範囲)	(n=1) 5.0 (-)
<b>CRS消失までの期間*<sup>2</sup></b>	
CRS (全Grade) 中央値、日 (範囲)	(n=75) 3.0 (1-10)
Grade 3以上のCRS 中央値、日 (範囲)	(n=1) 3.0 (-)

\*1 発現までの期間は、本品投与からCRSの初回発現までの期間とした。

\*2 期間の間隔が7日以内の2事象は、Grade、関連性、重症度の変化にかかわらず1件の事象とした。CRSの消失までの期間は、初回のCRSの最後の事象が消失した時点までの期間と定義した。事象が消失していない患者は消失の集計から除外した。

■ CRSを発現した症例の経過 (国際共同第Ⅱ相臨床試験 [JCAR017-BCM-001試験] コホート1及びコホート3)

症例1: 60歳代・男性

CRSのGrade (報告されたCRSの症状)	Grade 2 (発熱、低血圧、低酸素症)
症例経過	リンパ球除去化学療法開始前のECOG Performance Status (PS) : 1、LDH: 391U/L (基準値: 53-234)、病変の二方向積和 (SPD) : 147.86cm <sup>2</sup> 、中枢神経系病変なし。 Day 1: 本品投与。 Day 2: Grade 1の発熱 (38.7℃) が発現し、Grade 1のCRSと診断。 CRP 226.3mg/L (基準値: 0.3-5)、白血球数1.18×10 <sup>9</sup> /L (基準値: 4-111)、ヘモグロビン9.4g/dL (基準値: 13-17)、フェリチン726ng/mL (基準値: 25-400)、血小板数91×10 <sup>9</sup> /L (基準値: 140-400)、LDH 2036IU/L (基準値: 208-378)、D-dimer 878ng/mL (基準値: 0-243)、肝機能検査は正常。 Day 3: Grade 2の低血圧 (85/56mmHg) 及びGrade 1の低酸素症が発現。体温38.7℃、心拍103/分。CRSはGrade 2に悪化。 CRP 189.0mg/L (基準値: 0-10)、フェリチン738.0ng/mL (基準値: 23.9-336.2)。補液及びトシリズマブ (1回) 投与。ピペラシリン/タゾバクタム、アセトアミノフェン及び痙攣発作予防のためにレベチラセタム投与。 Day 4: CRSはGrade 1に改善。 Day 8: CRSは回復。

症例2: 50歳代・男性

CRSのGrade (報告されたCRSの症状)	Grade 2 (発熱、低血圧、低酸素症)
症例経過	リンパ球除去化学療法開始前のECOG PS: 0、LDH: 191U/L、SPD: 11.96cm <sup>2</sup> 、中枢神経系病変あり (本品投与前のMRI検査にて左後頭葉にリンパ腫による二次性腫瘤病変が認められた)。 Day 1: 本品投与。 Day 2: Grade 1の発熱 (38.7℃) 及びGrade 2の低血圧 (74/43mmHg) が発現し、Grade 2のCRSと診断。補液及びトシリズマブ (1回目) 投与。 Day 3: 発熱がGrade 2に悪化 (39.0℃)。Grade 2の低酸素症が発現 (同日回復)。アセトアミノフェン及び補液を投与。 Day 4: Grade 1の錯乱状態 (神経系事象) が発現。MMSEスコア: 27。 好中球数1.37×10 <sup>9</sup> /L (基準値: 1.96-7.23)、血小板数156×10 <sup>9</sup> /L (基準値: 140-400)、ヘモグロビン9.5g/dL (基準値: 12.7-18.1)、フェリチン177.7ng/mL (基準値: 23.9-336.2)、CRP 5.17mg/L (基準値: 0-10) Day 5: 発熱がGrade 3に悪化 (40.7℃) し、トシリズマブ (2回目) 及びデキサメタゾン投与。MMSEスコア: 16。神経学的検査で異常は認められず、CTで脳の腫瘍周囲浮腫 (Grade 3) の所見を認めた。CRSはGrade 1に改善。 Day 6: デキサメタゾン及び補液を投与。CRS及び錯乱状態は回復と判断された。MMSEスコア: 29。発熱はGrade 1に改善し、翌日回復。

1. 適正使用のための

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

10. 臨床試験における神経系事象の発現時期及び症例の経過

■ 神経系事象の発現時期<治験責任医師によって特定された神経系事象>

● 再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)

	一次治療後に再発又は難治性のアグレッシブB細胞NHL			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NHL	
	自家造血幹細胞移植 適応	自家造血幹細胞移植 非適応			
	JCAR017- BCM-003試験 (本品投与群) (n=89)*3	017006試験 (n=61)	JCAR017- BCM-001試験 コホート2 (n=27)	017001試験 (n=269)	JCAR017- BCM-001試験 コホート1及び3 (n=46)
<b>治験責任医師によって特定された神経系事象の初回発現までの期間*1</b>					
治験責任医師によって特定された神経系事象 (全Grade) 中央値、日 (範囲)	(n=10) 11.0 (7-25)	(n=19) 7.0 (1-63)	(n=4) 8.0 (2-11)	(n=80) 9.0 (1-66)	(n=9) 7.0 (4-13)
Grade 3以上の治験責任医師によって特定された神経系事象 中央値、日 (範囲)	(n=4) 10.5 (8-14)	(n=3) 7.0 (6-8)	(n=1) 7.0 (-)	(n=27) 9.0 (2-44)	(n=5) 8.0 (6-16)
<b>治験責任医師によって特定された神経系事象の消失までの期間*2</b>					
治験責任医師によって特定された神経系事象 (全Grade) 中央値、日 (範囲)	(n=10) 6.5 (1-30)	(n=19) 6.0 (1-89)	(n=4) 3.5 (2-7)	(n=72) 11.0 (1-86)	(n=8) 5.0 (3-13)
Grade 3以上の治験責任医師によって特定された神経系事象 中央値、日 (範囲)	(n=4) 3.0 (2-5)	(n=3) 5.0 (4-5)	(n=1) 4.0 (-)	(n=21) 12.0 (3-83)	(n=4) 9.5 (4-13)

- \*1 発現までの期間は、直近の本品投与から神経系事象の初回発現までの期間とした。
- \*2 期間の間隔が7日以内の2事象は、Grade、関連性、重症度の変化にかかわらず1件の事象とした。治験責任医師によって特定された神経系事象の消失までの期間は、初回の治験責任医師によって特定された神経系事象の最後の事象が消失した時点までの期間と定義した。事象が消失していない患者は消失の集計から除外した。
- \*3 本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者

● 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)

	JCAR017-FOL-001試験 (n=130)
<b>治験責任医師によって特定された神経系事象の初回発現までの期間*1</b>	
治験責任医師によって特定された神経系事象 (全Grade) 中央値、日 (範囲)	(n=20) 8.5 (4-16)
Grade 3以上の治験責任医師によって特定された神経系事象 中央値、日 (範囲)	(n=3) 11.0 (9-13)
<b>治験責任医師によって特定された神経系事象消失までの期間*2</b>	
治験責任医師によって特定された神経系事象 (全Grade) 中央値、日 (範囲)	(n=20) 3.5 (1-17)
Grade 3以上の治験責任医師によって特定された神経系事象 中央値、日 (範囲)	(n=3) 2.0 (1-17)

- \*1 発現までの期間は、直近の本品投与から神経系事象の初回発現までの期間とした。
- \*2 期間の間隔が7日以内の2事象は、Grade、関連性、重症度の変化にかかわらず1件の事象とした。治験責任医師によって特定された神経系事象の消失までの期間は、初回の治験責任医師によって特定された神経系事象の最後の事象が消失した時点までの期間と定義した。事象が消失していない患者は消失の集計から除外した。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

■ 神経系事象の発現時期＜神経系障害及び精神障害の有害事象＞

● 再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)

一次治療後に再発又は難治性の アグレッシブB細胞NHL			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NHL	
自家造血幹細胞移植 適応	自家造血幹細胞移植 非適応			
JCAR017- BCM-003試験 (本品投与群) (n=89) <sup>*2</sup>	017006試験 (n=61)	JCAR017- BCM-001試験 コホート2 (n=27)	017001試験 (n=269)	JCAR017- BCM-001試験 コホート1及び3 (n=46)

神経系障害及び精神障害の有害事象の初回発現までの期間<sup>\*1</sup>

神経系障害及び精神 障害の有害事象 (全Grade) 中央値、日 (範囲)	(n=49) 7.0 (1-76)	(n=40) 6.5 (1-82)	(n=9) 9.0 (2-58)	(n=200) 5.0 (1-90)	(n=23) 9.0 (1-81)

\*1 発現までの期間は、直近の本品投与から神経系障害及び精神障害の有害事象の初回発現までの期間とした。

\*2 本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者

● 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)

JCAR017-FOL-001試験  
(n=130)

神経系障害及び精神障害の有害事象の初回発現までの期間\*

神経系障害及び精神障害の有害事象 (全Grade) 中央値、日 (範囲)	(n=60) 6.0 (0-75)
---	----------------------

\* 発現までの期間は、直近の本品投与から神経系障害及び精神障害の有害事象の初回発現までの期間とした。

1. 適正使用のための  
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量又は  
使用方法

4. 注意を要する副作用と  
その対策

5. Q & A

別添

■ 神経系事象を発現した症例の経過 (国際共同第Ⅱ相臨床試験 [JCAR017-BCM-001試験] コホート1及びコホート3)

症例1: 50歳代・女性

神経系事象	失語症、振戦
神経系事象に対して行われた治療	レベチラセタム (Day 8～) デキサメタゾン (10mg 静脈内投与、Day 8-9は12時間ごと、Day 10は8時間ごと、Day 11-12は12時間ごと、Day 13-15は24時間ごと、その後Day 16-17は4mg 経口投与、Day 18-19は2mg 経口投与)
症例経過	スクリーニング時、ECOG PS: 1、MMSEスコア: 28。中枢神経系病変なし。 Day 1: 本品投与。MMSEスコア: 28 (経過中のMMSEは未実施)。 Day 6: Grade 1の振戦、Grade 2の失語症及びGrade 1の発熱が発現 (発熱は抗生物質及び解熱剤投与により同日回復)。 Day 8: 振戦及び失語症はGrade 3に進行した。喚語困難となり、見当識障害、精神運動低下をきたし、集中治療室に入室。ステロイド投与により状態は急速に改善。頭部MRI及びEEGは正常。 Day 9: 一般病棟に移動。 Day 11: 神経系事象は回復。

症例2: 60歳代・女性

神経系事象	失語症、精神緩慢、低酸素症
神経系事象に対して行われた治療	デキサメタゾン (Day 7より20mg 投与開始。Day 7-9は8時間ごと、Day 10は12時間ごと、Day 11は24時間ごとに減量後、再度Day 12-14は12時間ごと、Day 15-17は24時間ごと。その後10mgを24時間ごとに3日間投与し、終了。)
症例経過	スクリーニング時、ECOG PS: 1、MMSEスコア: 30。中枢神経系病変なし。 Day 1: 本品投与。MMSEスコア: 30。 Day 2: Grade 1の浮動性めまいが発現 (無治療にて同日回復)。 Day 4: 発熱 (38.1℃) が認められ、Grade 2のCRSと診断。MMSEスコア: 30。 Day 5: CRSの症状として、低血圧 (73/35mmHg) が発現し、補液、解熱剤、デキサメタゾン、抗生物質、トシリズマブ (2回)、酸素補充、輸血が行われた。低血圧が持続し、ICUに入室。 Day 7: 低血圧は回復したが、Grade 3の表出性失語症及びGrade 3の精神緩慢が発現。脳CTスキャンの結果は正常であったが、表出性失語症は全失語に悪化。神経系事象に対してデキサメタゾンの投与が行われた。 Day 8: 発熱は回復。 Day 9: 症状は改善し、全失語は表出性失語症に改善した。患者は意思疎通及び他者の認識が可能となった。 Day 11: CRSは回復。MMSEスコアは30。神経系事象の症状としてGrade 3の低酸素症が認められた (Day 14に回復)。 Day 12: 一般病棟に移動。 Day 19: 失語症及び精神緩慢は回復し、患者は退院。

## 11. 臨床試験における低γグロブリン血症 (IgG 500mg/dL未満) の発現状況

本品の臨床試験における低γグロブリン血症 (IgG 500mg/dL未満) のベースライン以降の発現状況は以下のとおりでした。

### ●再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)

	一次治療後に再発又は難治性の アグレッシブB細胞NHL			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NHL	
	自家造血幹細胞移植 適応	自家造血幹細胞移植 非適応			
	JCAR017- BCM-003試験 (本品投与群) (n=89) <sup>*1</sup>	017006試験 (n=61)	JCAR017- BCM-001試験 コホート2 (n=27)	017001試験 (n=253) <sup>*2</sup>	JCAR017- BCM-001試験 コホート1及び3 (n=46)
<b>低γグロブリン血症 (IgG 500mg/dL未満)</b>					
ベースライン	28/89 (31.5)	21/61 (34.4)	10/27 (37.0)	123/253 (48.6)	23/46 (50.0)
投与29日目又は 35日目 <sup>*3</sup>	29/85 (34.1)	34/59 (57.6)	13/23 (56.5)	136/236 (57.6)	27/45 (60.0)
投与365日目 <sup>*4</sup>	14/26 (53.8)	17/27 (63.0)	5/8 (62.5)	68/112 (60.7)	7/9 (77.8)
投与545日目 <sup>*5</sup>	5/10 (50.0)	9/14 (64.3)	2/4 (50.0)	—	—

該当例数/評価例数 (%)

- \*1 本品投与群で出荷規格に適合した本品の投与を受けた患者
- \*2 DLBCL安全性解析対象集団の単回投与スケジュールの患者
- \*3 治験実施計画書で定義した投与29日目又は35日目の来院の許容期間は、017006試験、JCAR017-BCM-001試験、017001試験では本品投与29±2日目 (単回投与の場合は1回目の投与後、2回投与の場合は2回目の投与後)、JCAR017-BCM-003試験では本品投与35±6日目であった。
- \*4 治験実施計画書で定義した投与365日目の来院の許容期間は、017006試験及びJCAR017-BCM-001試験では本品投与365±35日目 JCAR017-BCM-003試験はランダム割付けから12ヵ月±14日目の発現状況
- \*5 治験実施計画書で定義した投与545日目の来院の許容期間は、017006試験では本品投与545±14日目、JCAR017-BCM-001試験では本品投与545±35日目。JCAR017-BCM-003試験はランダム割付けから18ヵ月±14日目の発現状況

### ●再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (JCAR017-FOL-001試験) (n=130) で低γグロブリン血症 (IgGが500mg/dL未満) を発現した患者の割合は、ベースライン時で39.3% (46/117例)、投与29日目で50.0% (59/118例)、投与365日目で55.3% (57/103例)、投与545日目で50.0% (35/70例) でした。



ヒト体細胞加工製品

再生医療等製品

薬価基準収載

# ブレヤンジ® 静注

Breyanzi

リソカプタゲン マラルユーセル

最適使用推進ガイドライン対象品目

®：登録商標

再使用禁止

## 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。観察を十分にを行い、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。[7.3.2、8.4、11.1.1参照]
- 1.3 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、観察を十分にを行い、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。[8.5、8.10、11.1.2参照]

## 2. 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 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。

## 3. 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 <sup>6</sup> 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 <sup>6</sup> 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。

承認番号	30300FZX00002000
承認年月	2021年3月
薬価基準収載年月	2021年5月
販売開始年月	2021年5月
国際誕生年月	2021年2月
貯蔵方法	液体窒素気相下（-130℃以下）
有効期間	12箇月

## 4. 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法がない患者に限る。

## 5. 効能、効果又は性能に関連する注意

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、「17. 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。[17.1.1-17.1.5参照]

## 6. 用法及び用量又は使用方法

### 6.1 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送

#### 6.1.1 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

#### 6.1.2 白血球アフェレーシス産物の輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、1～10℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

### 6.2 医療機関での受入れ～投与

#### 6.2.1 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。

#### 6.2.2 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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。

#### 6.2.3 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（20×10<sup>6</sup>～50×10<sup>6</sup>個）及びCD4陽性細胞（20×10<sup>6</sup>～50×10<sup>6</sup>個）を、合計細胞数が体重を問わず100×10<sup>6</sup>個を目標（範囲：44×10<sup>6</sup>～100×10<sup>6</sup>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。

## 7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

### 7.1 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）

### 7.2 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、「17. 臨床成績」の項を参照すること。[17.1.1-17.1.5参照]

### 7.3 本品の投与

7.3.1 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。[11.1.6参照]

7.3.2 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。[1.2、8.4、11.1.1参照]

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。[1.2、7.3.2、11.1.1参照]
- 8.5 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。[1.3、8.10、11.1.2参照]
- 8.6 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。[9.1.1、11.1.3参照]
- 8.7 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。[9.1.2、9.1.3、11.1.3参照]
- 8.8 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。[11.1.4参照]
- 8.9 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。[11.1.7参照]
- 8.10 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。[1.3、8.5、11.1.2参照]
- 8.11 CAR発現T細胞を含有する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。製品との因果関係は明確ではないが、T細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現には注意すること。
- 8.12 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。[17.1.1-17.1.5参照]
- 8.13 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 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。[8.6、11.1.3参照]

#### 9.1.2 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

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。肝炎ウイルスが再活性化される可能性があり、ウイルスの再活性化による悪化があらわれる可能性がある。[8.7、11.1.3参照]

#### 9.1.3 HIVの感染者

ウイルスが増加する可能性があり、ウイルスの増加による悪化があらわれる可能性がある。[8.7、11.1.3参照]

### 9.4 生殖能を有する者

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。

### 9.5 妊婦

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。

### 9.6 授乳婦

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。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

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。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

医薬品等の名称等	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わす可能性がある。

医薬品等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

## 11. 副作用・不具合

次の副作用・不具合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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 サイトカイン放出症候群(46.1%)

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。[1.2、7.3.2、8.4参照]

#### 11.1.2 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。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。[1.3、8.5、8.10参照]

#### 11.1.3 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。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。[8.6、8.7、9.1.1-9.1.3参照]

#### 11.1.4 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。[8.8参照]

#### 11.1.5 低γグロブリン血症(6.1%)

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。

#### 11.1.6 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。[7.3.1参照]

#### 11.1.7 腫瘍崩壊症候群(0.2%)

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。[8.9参照]

### 11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%	1%未満
血液及びリンパ系障害		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、末梢性ニューロパシー、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

	10%以上	1~10%	1%未満
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

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12.1 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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 調製時の注意

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 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。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 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。

14.1.5 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。

14.1.6 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。

14.1.7 本品への放射線照射は行わないこと。

### 14.2 投与時の注意

- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 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。
- 14.2.4 本品は、CD8陽性細胞から投与すること。
- 14.2.5 本品は、約0.5mL/分(分)の速度で静脈内投与すること。
- 14.2.6 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。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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。
- 15.1.2 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。

## 21. 承認条件及び期限

- 21.1 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。
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

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

2025年3月改訂(第1版)

製造販売元(輸入)

 **ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

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

販売情報提供活動に関するご意見や苦情受付 ホームページURL:<https://www.bms.com/jp>  
TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください。

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**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

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

販売情報提供活動に関するご意見や苦情受付 ホームページURL:<https://www.bms.com/jp>  
TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください。