

令和4年12月12日
医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] リソカブタゲン マラルユーセル
[販売名] ブレヤンジ静注
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請日] 令和4年3月25日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審議結果】

令和4年12月12日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。残余期間（令和13年3月21日まで）を再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書の修正表

[販売名] ブレヤンジ静注
[一般的名称] リソカブタゲン マラルユーセル
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和4年3月25日

令和4年11月24日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
8	8	6.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: BCM-001 試験のコホート 2<20■年 ■月～実施中 [データカットオフ日:2022年3月2日]>)	6.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: BCM-001 試験のコホート 2<20■年 ■月～実施中 [データカットオフ日:2022年3月2日]>)
11	7	表6 <除外基準> • 過去に CD19 標的療法を受けた患者。	表6 <除外基準> • 過去に <u>遺伝子治療製品</u> 又は <u>CD19 標的療法</u> を受けた患者。

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和4年11月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ブレヤンジ静注
[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] リソカプタゲン マラルユーセル
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和4年3月25日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、患者の白血球アフェレーシス産物から選別した CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて、CD19 を標的とするキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする遺伝子を導入した再生医療等製品である。

[申請区分] (3) 新効能再生医療等製品

[特記事項] 希少疾病用再生医療等製品 (指定番号: (30再) 第7号、平成30年10月1日付け薬生機審発1001第1号)

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の1レジメンの治療歴のある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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

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

- ◆ ~~形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では 2 回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に 1 回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した~~
- ◆ ~~濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の 1 回以上を含む、通算 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した~~
- ◆ ~~濾胞性リンパ腫以外の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した~~

(下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

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

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-130℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の 2 日前から 7 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。

フルダラビンリン酸エステルとして 30 mg/m² を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として 300 mg/m² を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として CD8 陽性細胞（20×10⁶～50×10⁶ 個）及び CD4 陽性細胞（20×10⁶～50×10⁶ 個）を、合計細胞数が体重を問わず 100×10⁶ 個を目標（範囲：44×10⁶～100×10⁶ 個）に、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の比が 1（範囲：0.8～1.2）となるよう、CD8 陽性細胞を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

(変更なし)

[承認条件]

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和4年9月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ブレヤンジ静注
[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] リソカプタゲン マラルユーセル
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和4年3月25日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、患者の白血球アフェレーシス産物から選別した CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて、CD19 を標的とするキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする遺伝子を導入した再生医療等製品である。

[申請時の効能、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、T 細胞／組織球豊富大細胞型 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←
自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る。

- ~~形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では2回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に1回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した~~
- ~~濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の1回以上を含む、通算2回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した~~
- ~~濾胞性リンパ腫以外の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に2回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した~~

(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

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

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-130℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の2日前から7日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。

フルダラビンリン酸エステルとして 30 mg/m² を1日1回3日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として 300 mg/m² を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として CD8 陽性細胞（20×10⁶～50×10⁶ 個）及び CD4 陽性細胞（20×10⁶～50×10⁶ 個）を、合計細胞数が体重を問わず 100×10⁶ 個を目標（範囲：44×10⁶～100×10⁶ 個）に、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の比が 1（範囲：0.8～1.2）となるよう、CD8 陽性細胞を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

(変更なし)

[目次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4.	非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略	4
5.	製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	4
6.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
7.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	28
8.	臨床試験において認められた有害事象等	29
9.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	32
10.	審査報告 (1) 作成時における総合評価	33

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、患者末梢血由来の 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 を特異的に認識する CAR を導入し培養・増殖させた各 T 細胞から構成され、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入された CAR は、CD19 を特異的に認識するマウス由来 scFv、ヒト IgG4 ヒンジドメイン、ヒト CD28 膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナルドメインであるヒト 4-1BB 及びヒト CD3 ζ から構成される。なお、本品には CAR とともに、遺伝子導入率を評価するための細胞表面マーカーとして EGFRt が遺伝子導入される。本品が CD19 を発現した細胞を認識すると、導入 T 細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。これらの作用により、CD19 陽性の B 細胞性の腫瘍に対し腫瘍細胞を死滅させる効果が期待される。

本邦では、本品は、2 レジメン以上の治療歴のある、再発又は難治性の LBCL (DLBCL、PMBCL、tNHL 及び HGBCL) 及び FL3B を適用対象として 2021 年 3 月に承認されている。

なお、本品は、「アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を予定される [効能、効果又は性能] として、平成 30 年 10 月 1 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている (指定番号: (30 再) 第 7 号)。

1.2 開発の経緯等

申請者により、LBCL 及び FL3B に対する本品の臨床開発として、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (BCM-003 試験) が 2018 年 10 月から実施された。また、自家 HSCT 非適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (BCM-001 試験) のコホート 2 及び海外第 II 相試験 (017006 試験) が、それぞれ 20 年 月及び 2018 年 7 月から実施された。

米国では、BCM-003 試験及び 017006 試験を主要な試験成績として 2021 年 12 月に承認申請が行われ、2022 年 6 月に以下の効能、効果又は性能で承認された。

BREYANZI is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of adult patients with large B-cell lymphoma (LBCL), including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified (including DLBCL arising from indolent lymphoma), high-grade B-cell lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, and follicular lymphoma grade 3B, who have:

- refractory disease to first-line chemoimmunotherapy or relapse within 12 months of first-line chemoimmunotherapy; or
- refractory disease to first-line chemoimmunotherapy or relapse after first-line chemoimmunotherapy and are not eligible for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) due to comorbidities or age; or
- relapsed or refractory disease after two or more lines of systemic therapy.

Limitations of Use: BREYANZI is not indicated for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma.

欧州では、BCM-003 試験を主要な試験成績として 2022 年 月 に本品の承認申請が行われ、2022 年 9 月現在、審査中である。

今般、BCM-003 試験、BCM-001 試験のコホート 2 及び 017006 試験の成績に基づき、1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B に関する効能、効果又は性能を追加する本品の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「効力又は性能を裏付ける試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床安全性に関する資料」は提出されていない。

5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

新たな「製品の体内動態に関する資料」として BCM-003 試験、BCM-001 試験のコホート 2 及び 017006 試験の成績が提出されたが、初回承認時に提出された試験成績と同様であることを確認した。

6. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、国際共同第Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 1 試験の計 3 試験の成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法及び用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	BCM-003	Ⅲ	自家 HSCT 適応の再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者	184 例 ①92 例 ②92 例	①本品群 抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10^6 個を単回静脈内投与 ②標準治療群 3 週間を 1 サイクルとした救援化学療法を 3 サイクル実施し、奏効が認められた場合に自家 HSCT 併用 HDCT を実施	有効性 安全性
	国際共同	BCM-001 (コホート 2)	Ⅱ	自家 HSCT 非適応の再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者	31 例	抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10^6 個を単回静脈内投与	有効性 安全性
	海外	017006	Ⅱ	自家 HSCT 非適応の再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者	74 例	抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10^6 個を単回静脈内投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「8. 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

6.1 評価資料

6.1.1 国際共同試験

6.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：BCM-003 試験＜2018年10月～実施中〔データカットオフ日：2021年3月8日〕＞）

自家 HSCT 適応の再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者（目標症例数¹⁾：182 例（各投与群 91 例）を対象に、本品と標準治療の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内外 11 カ国 53 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 2 のとおりであった。

表 2 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">• WHO 分類（2016 年）（Blood 2016; 127: 2375-90）に基づき、組織学的検査により以下のいずれかの組織型の B 細胞性 NHL と診断された患者。<ul style="list-style-type: none">➢ DLBCL NOS（de novo 又は tiNHL）➢ DLBCL の形態を示す MYC 並びに BCL2 又は BCL6 の両方か一方の遺伝子再構成を有する HGBCL➢ PMBCL➢ THRLBCL➢ FL3B• CD20 標的薬及びアントラサイクリン系薬剤を含む 1 レジメンの化学療法歴があり、難治性（PD、SD、PR 又は CR 達成後 3 カ月経過前に再発）又は再発した（一次治療により CR 達成後 3 カ月以上経過後かつ 12 カ月以内の再発）患者。• ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">• 自家 HSCT 非適応の患者。• 過去に遺伝子治療製品又は CD19 標的療法を受けた患者。• 原発性皮膚 LBCL、Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL、バーキットリンパ腫、又は CLL 若しくは小リンパ球性リンパ腫からのリヒター形質転換を有する患者。
--

本試験は、スクリーニング期（スクリーニング後、白血球アフェレーシスが実施された被験者が本品群又は標準治療群に無作為化されるまでの期間）、治療期（無作為化日から無作為化後 126 日目まで）、追跡調査期（無作為化後 127 日目～36 カ月まで）及び生存状況の追跡調査期（無作為化後 37 カ月以降）から構成された。

本品群の用法及び用量又は使用方法は、無作為化後 29 日目に抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10^6 個（CD8 陽性 T 細胞 50×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 50×10^6 個）を単回静脈内投与することとされた。また、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置としてシクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与する LD 化学療法を行うこととされ、LD 化学療法の終了から 2～7 日後に本品を投与することとされた。本品の製造期間中に、病勢コントロールのためのブリッジング化学療法が許容された。ブリッジング化学療法は、標準治療群の救援

¹⁾ 主要評価項目である EFS の本品群の標準治療群に対するハザード比として 0.55 を仮定し、有意水準片側 2.5% の下、検出力 90% を確保するために必要なイベント数として 119 イベントと算出され、目標イベント数を達成するために 182 例（各群 91 例）が必要とされた。

2回目の有効性の中間解析（2021年3月8日データカットオフ）において、登録後に白血球アフェレーシスを受けた184例全例が無作為化された（本品群92例、標準治療群92例。うち、日本人患者は本品群5例、標準治療群4例）。本品群では、LD化学療法の開始前に治験を中止した2例（同意撤回、製造失敗）を除く90例に本品が投与された。89例には出荷規格に適合した本品が投与され、1例には出荷規格に不適合の規格外製品が投与された。標準治療群では、救援化学療法の開始前に同意撤回で治験を中止した1例を除く91例が救援化学療法を受けた。91例のうち43例はHDCTを受け、1例（データカットオフ時点で自家HSCT未実施）を除く42例が続いて自家HSCTを受けた。標準治療群の50例は本品のクロスオーバー投与が適切と判断され、3例（死亡2例及びデータカットオフ時点で未投与1例）を除く47例に本品が投与された。本品のクロスオーバー投与を受けた被験者のうち46例には出荷規格に適合した本品が投与され、1例には出荷規格に不適合の規格外製品が投与された。無作為化された184例（本品群92例、標準治療群92例。うち、日本人患者は本品群5例、標準治療群4例）が有効性解析対象集団とされた。また、本品群で無作為化され治験治療を受けた92例及び標準治療群で救援化学療法による標準治療を受けた91例が安全性解析対象集団とされた（うち、日本人患者は本品群5例、標準治療群4例）。

有効性について、2回目の有効性の中間解析（2021年3月8日データカットオフ）における主要評価項目のEFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図1のとおりであり、標準治療群に対する本品群の優越性が検証された（片側p値<0.0001、層別Cox比例ハザードモデル）。

表3 EFSの2回目の中間解析結果
(IRC判定、有効性解析対象集団、2021年3月8日データカットオフ)

	本品群 92例	標準治療群 92例
EFS イベント (%)	35 (38.0)	63 (68.5)
死亡 (%)	2 (2.2)	2 (2.2)
PD (%)	26 (28.3)	39 (42.4)
無作為化後9週までにCR/PRを未達成 (%)	4 (4.3)	17 (18.5)
有効性の懸念による新たな抗癌療法の開始 (%)	3 (3.3)	5 (5.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.1 [6.1, NE]	2.3 [2.2,4.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.349 [0.229, 0.530]	
片側 p 値*1,*2	<0.0001	

*1：初回治療の治療効果（PD、SD、PR又はCR達成後3カ月経過前に再発、CR達成後3カ月経過以降に再発）及びsAAIPI（0又は1、2又は3）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出

*2：有意水準片側0.012、中間解析における仮説検定の多重性の調整方法としてO'Brien-Fleming型の α 消費関数が用いられ、有意水準の算出では1回目の有効性の中間解析での α の消費が考慮された

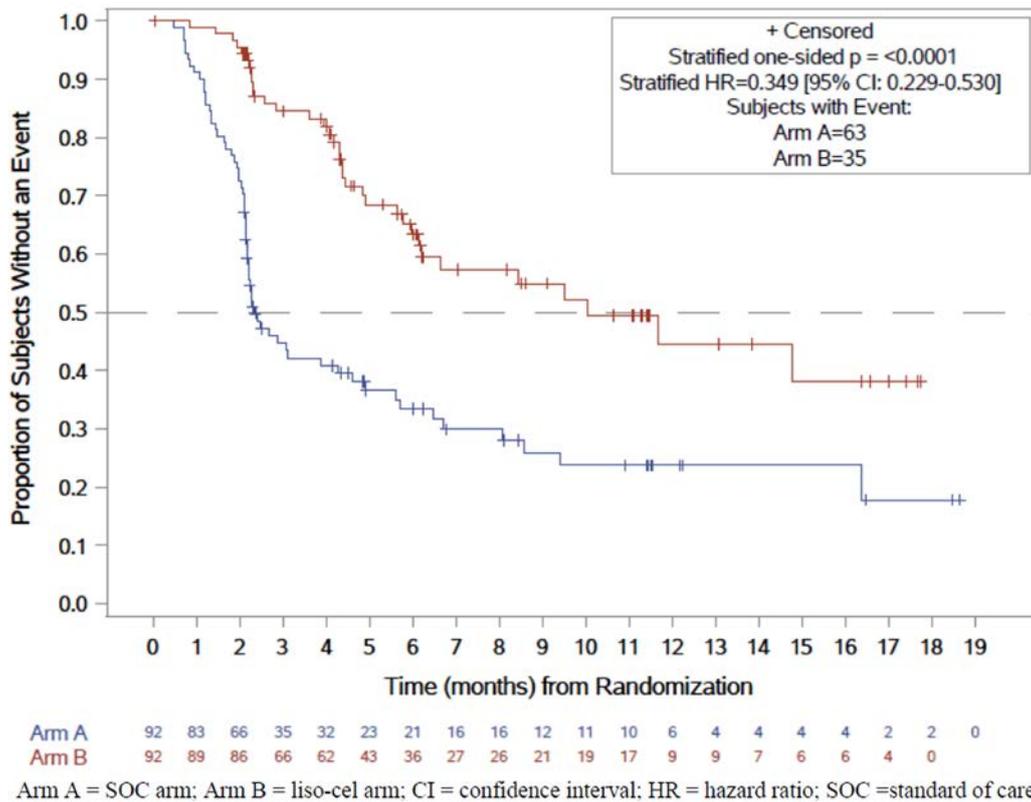


図1 BCM-003 試験における EFS の Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ)

安全性について、治療期及び追跡調査期の死亡は 20 例（本品群 12 例、標準治療群 8 例）に認められた。疾患進行が 11 例（本品群 7 例、標準治療群 4 例）、有害事象⁸⁾による死亡が 3 例（本品群 1 例、標準治療群 2 例）であった。また、有害事象の収集期間外で生じた死亡は 6 例（本品群 4 例、標準治療群 2 例）であった。有害事象による死亡例について、本品群の 1 例は発育不全⁹⁾により本品投与後 45 日目に死亡し、本品との因果関係は否定された。標準治療群の 2 例（HDCT 後に発現した敗血症、急性呼吸窮迫症候群各 1 例）は、いずれも標準治療との因果関係は否定された。

6.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : BCM-001 試験のコホート 2<20 年 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 3 月 2 日] >)

アグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象に本品の有効性及び安全性の検討を目的とした多コホートの非盲検非対照試験が実施され、自家 HSCT 非適応の再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者

8) 本品群ではランダム化から本品投与 90 日目までに発現又は悪化した有害事象、標準治療群ではランダム化から救援化学療法最終投与後 90 日目までに発現又は悪化した有害事象と、最終投与後 91 日目以降は試験治療との関連が疑われる有害事象のみを収集し評価した。新たな抗癌療法の開始後に発現した有害事象は評価対象とされなかった。

9) 71 歳、男性。原疾患は HGBCL。無作為化後 R-GDP 療法 (9~16 日目) 施行後、35 日目に本品 (CD8 陽性 T 細胞 50.74×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 49.17×10^6 個) が投与された。本品投与後 35 日目 (無作為化後 69 日目) に疾患進行と判断され、本品投与後 45 日目 (無作為化後 79 日目) に死亡した。剖検は行われなかった。身体及び認知に関する進行性の機能低下が認められ、死亡に至ったことから「Failure to thrive (発育不全)」による死亡とされた。無作為化の時点で、緑内障、白内障、両耳難聴、良性前立腺肥大症、徐脈、出血性素因、食欲障害、排尿困難及び背部痛等の合併症を有していたが、死亡理由に関連する合併症は報告されなかった。なお、白血球減少症 (Grade 2~4) が本品投与翌日 (無作為化後 36 日目) から本品投与後 43 日目まで、好中球減少症 (Grade 4) が本品投与後 17 日目から 45 日目まで、血小板減少症 (Grade 3~4) が本品投与後 13 日目から 43 日目まで、貧血 (Grade 2) が本品投与前から本品投与後 43 日目まで発現していた。

(目標症例数 : 28 例¹⁰⁾) がコホート 2 (国内外 10 カ国 13 施設で実施) に組み入れられた。BCM-001 試験のコホート 2 における主な選択・除外基準は、表 4 のとおりであった。

表 4 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">• WHO 分類 (2016 年) (Blood 2016; 127: 2375-90) に基づき、組織学的検査により以下のいずれかの組織型の B 細胞性 NHL と診断された患者。<ul style="list-style-type: none">➢ DLBCL NOS (de novo 又は FL からの形質転換)➢ DLBCL の形態を示す <i>MYC</i> 並びに <i>BCL2</i> 又は <i>BCL6</i> の両方か一方の遺伝子再構成を有する HGBCL➢ FL3B• CD20 標的薬及びアントラサイクリン系薬剤を含む 1 レジメンの化学療法歴がある患者。• 自家 HSCT 非適応の患者。• ECOG PS が 0 から 2 の患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">• 過去に遺伝子治療製品又は CD19 標的療法を受けた患者。

本試験は、治療前期 (スクリーニング後、白血球アフェレーシスから LD 化学療法開始前までの期間、本品製造期間)、治療期 (LD 化学療法開始から本品投与後 29 日目まで)、追跡調査期 (本品投与後 30 日~24 カ月目まで) から構成された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10^6 個 (CD8 陽性 T 細胞 50×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 50×10^6 個) を単回静脈内投与することとされた。また、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置としてシクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与する LD 化学療法を行うこととされ、LD 化学療法の終了から 2~7 日後に本品を投与することとされた。本品の製造期間中に、病勢コントロールのためのブリッジング化学療法が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗癌剤 (ビンクリスチン、リツキシマブ、1 日あたり 300 mg/m^2 以下のシクロホスファミド等) を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。ブリッジング化学療法を受けた患者は、LD 化学療法開始前に PET 陽性病変を有しているかが確認され、LD 化学療法及び本品投与前に関連する適格性基準を満たす必要があるとされた。

35 例 (うち日本人患者 4 例) がスクリーニングを受け、登録された 32 例¹¹⁾ (うち日本人患者 3 例) が白血球アフェレーシスを受けた。そのうち 5 例 (死亡 3 例、スクリーニング時の選択除外基準に適合するも本品投与基準に不適格 2 例 (うち日本人患者 1 例)) が本品投与前に治験を中止し、出荷規格に適合した本品が投与された 27 例¹¹⁾ (うち日本人患者 2 例) が主たる有効性及び安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく IRC 判定による全奏効割合と

¹⁰⁾ 主要評価項目の全奏効割合の期待値を 70%と仮定し、閾値を 40%、有意水準を片側 2.5%の下、検出力を少なくとも 80%確保するために必要な被験者数として 28 例と設定した。

¹¹⁾ 本品投与後に 1 例が選択除外基準に不適格であることが判明したものの、有効性及び安全性解析対象集団に含めて解析が行われた。

設定された。試験開始時に 40%¹²⁾ と設定された閾値奏効割合は、その後得られた再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL の実臨床下での治療成績¹³⁾ を踏まえ 50.2%に変更された（治験実施計画書改訂第 1 版（2020 年 12 月 15 日付け））。

有効性について、主要評価項目の Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく IRC 判定による全奏効割合の結果は表 5 のとおりであり、事前に設定された閾値（50.2%）に対して統計学的に有意な差は認められなかった（片側 p 値=0.128、正確二項検定）。

表 5 最良治療効果の結果（IRC 判定、有効性解析対象集団、2022 年 3 月 2 日データカットオフ）

	例数 (%)
	27 例
CR	13 (48.1)
PR	4 (14.8)
SD	3 (11.1)
PD	6 (22.2)
評価されず	1 (3.7)
完全奏効 (CR)	13
完全奏効割合 [95% CI*1] (%)	48.1 [28.7, 68.1]
奏効 (CR 又は PR)	17
全奏効割合 [95% CI*1] (%)	63.0 [42.4, 80.6]
片側 p 値*2	0.128

*1 : Clopper-Pearson 法

*2 : 有意水準片側 0.025、閾値奏効割合 50.2%に対する正確二項検定

安全性について、本品投与 24 カ月後までの死亡は 12 例に認められた。死因について、疾患進行は 11 例、有害事象¹⁴⁾ による死亡は 1 例（血球貪食性リンパ組織球症）¹⁵⁾ であった。有害事象の死亡（血球貪食性リンパ組織球症）は、本品との因果関係は否定されなかった。

12) 再発又は難治性の DLBCL 患者に推奨されている治療法の試験成績（Blood 2015; 125: 1394-402、Haematologica 2013; 98:1726-31 等）を用いたメタアナリシス及び 017001 試験の予備的解析結果を考慮して設定された。

13) 再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL の実臨床下での治療成績を得ることを目的として、後ろ向き観察研究（NDS-NHL-001）が実施され、日本、米国及び欧州において、2003 年以降に DLBCL NOS (de novo 又は tFL)、HGBCL 又は FL3B と診断された CD20 標的薬及びアントラサイクリン系薬を含む 1 レジメンの化学療法歴がある再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者の治療成績が収集された。収集された 601 例のうち、017006 試験に組み入れられた患者とベースラインが類似しており HSCT 非適合要因を有する 273 例の全奏効割合は 50.2%であった（2020 年 12 月 15 日データカットオフ）。

14) 本品投与開始から 90 日後までに発現した事象を評価した。新たな抗癌療法の開始後に発現した事象は評価対象とされなかった。

15) 71 歳女性、原疾患は DLBCL NOS。本品投与後 2 日目に Grade 2 の CRS 及び神経毒性（Grade 1 の脳症）、3 日目に重篤な心不全（Grade 3）を発症し、ステロイド、トシリズマブ、利尿薬等による治療で改善後も入院継続した。25 日目に胃出血（Grade 4）を発症し ICU に移送され、輸血等の治療により改善した。36 日目に尿路感染症（Grade 3）、37 日目に胃出血（Grade 3）を発症し ICU に移送され、39 日目に血球貪食症候群（Grade 4）を発症し、50 日目に死亡した。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 017006 試験<2018年7月～実施中[データカットオフ日: 2021年9月24日]>)

自家 HSCT 非適応の再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者 (目標症例数: 62 例¹⁶⁾) を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、米国の 23 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 6 のとおりであった。

表 6 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">• WHO 分類 (2016 年) (Blood 2016; 127: 2375-90) に基づき、組織学的検査により以下のいずれかの組織型の B 細胞性 NHL と診断された患者。<ul style="list-style-type: none">➢ DLBCL NOS (de novo 又は FL からの形質転換)➢ DLBCL の形態を示す MYC 並びに BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う HGBCL➢ FL3B• 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 レジメンの化学療法歴がある患者。• ECOG PS が 0 から 2 の患者。• 自家 HSCT 非適応の患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">• 過去に遺伝子治療製品又は CD19 標的療法を受けた患者。
--

本試験は、前治療期 (スクリーニング後、白血球アフェレーシスから LD 化学療法までの期間、本品製造期間)、治療期 (LD 化学療法開始から本品投与後 29 日目まで)、追跡調査期 (本品投与後 30 日目～24 カ月目まで) から構成された。

生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置としてシクロホスファミド 300 mg/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与する LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 2～7 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗癌治療 (ブリッジング化学療法) が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗癌剤 (1 日あたり 300 mg/m² 以下のシクロホスファミド等) を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10⁶ 個 (CD8 陽性 T 細胞 50×10⁶ 個、CD4 陽性 T 細胞 50×10⁶ 個) を単回静脈内投与することとされた。

93 例がスクリーニングを受け、登録された 74 例 (後に不適格と判定された 1 例を含む) が白血球アフェレーシスを受けた。白血球アフェレーシス実施後に 12 例 (疾患進行による死亡 5 例、疾患関連合併症 1 例、選択・除外基準に不適格 5 例、本品投与延期による有効期限切れ 1 例) が治験を中止し、61 例が出荷規格に適合した本品を投与され、1 例は出荷規格に不適合の規格外製品の投与を受けた。本品を投与された 61 例全例が主たる有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく IRC 判定による全奏

¹⁶⁾ 主要評価項目の全奏効割合の期待値を 70% と仮定し、閾値を 50%、有意水準を片側 2.5% の下、検出力を 85% 確保するために必要な被験者数として 62 例と設定した。

効割合とされた。試験開始時に 50%¹⁷⁾ と設定された閾値奏効割合は、その後得られた再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL の実臨床下での治療成績¹³⁾ を踏まえ 50.2%に変更された（治験実施計画書改訂第■版（20■年■月■日付け））。

有効性について、主要評価項目とされた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく IRC 判定による全奏効割合の結果は表 7 のとおりであり、事前に設定された閾値（50.2%）に対して統計学的に有意な差が認められた（片側 p 値<0.0001、正確二項検定）。

表 7 最良治療効果の結果（IRC 判定、有効性解析対象集団、2021 年 9 月 24 日データカットオフ）

	例数 (%)
	61 例
CR	33 (54.1)
PR	16 (26.2)
SD	3 (4.9)
PD	8 (13.1)
評価されず	1 (1.6)
完全奏効 (CR)	33
完全奏効割合 [95% CI*1] (%)	54.1 [40.8, 66.9]
奏効 (CR 又は PR)	49
全奏効割合 [95% CI*1] (%)	80.3 [68.2, 89.4]
片側 p 値*2	<0.0001

*1 : Clopper-Pearson 法

*2 : 有意水準片側 0.025、閾値奏効割合 50.2%に対する正確二項検定

安全性について、本品投与 24 カ月後までの死亡は 21 例に認められた。死因について、疾患進行 17 例以外の有害事象¹⁴⁾ による死亡は 2 例（COVID-19¹⁸⁾、COVID-19 肺炎¹⁹⁾ 各 1 例）、その他（有害事象に該当しない死亡）は 2 例に認められた。COVID-19 の 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B に対する本品の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、自家 HSCT 適応の患者を対象とした BCM-003 試験であると判断し、当該成績を中心に評価する方針とした。さらに、自家 HSCT 非適応の患者に対する本品の有効性及び安全性については、自家 HSCT 非適応の患者を対象とした BCM-001 試験のコホート 2 及び 017006 試験に基づき検討することとした。

また、日本人患者に対する本品の有効性及び安全性については、BCM-003 試験及び BCM-001 試験の

17) 再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者に推奨されている二次治療の試験成績（Haematologica 2013; 98:1726-31 等）を用いたメタアナリシスの結果より設定された

18) 61 歳男性、原疾患は DLBCL NOS。本品投与後 12 日目に神経毒性（Grade 1 の注意力障害）、15 日目に COVID-19（Grade 4）を発症。発熱、呼吸困難等を認めたため、18 日目に入院。デキサメタゾン、レムデシビル等による治療で改善し 22 日目に退院するが、33 日目に呼吸状態が悪化したため入院。デキサメタゾン、レムデシビル等による治療にて改善せず、63 日目に死亡した。

19) 81 歳、男性。原疾患は HGBCL。本品投与後 37 日目に咳嗽、呼吸困難等を認め、38 日目に救急搬送され COVID-19 肺炎（Grade 4）と診断。菌血症（Grade 4）、呼吸窮迫症候群（Grade 4）を発現しており入院。抗菌薬、抗ウイルス薬、抗体製剤等の治療を行うも改善せず、人工呼吸器管理を行わない方針となり、43 日目に死亡した。

コホート2に基づき検討することとした。

6.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bに対して、本品の有効性は示されたと判断した。

6.R.2.1 対照群について

申請者は、BCM-003試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

自家HSCT適応の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bに関する治療について、国内外の診療ガイドラインにおいて、白金製剤をベースとした救援化学療法（R-DHAP、R-ICE、R-GDP等）を実施し奏効が得られた場合には自家HSCT併用HDCTを実施することが推奨されていることから、BCM-003試験の対照群として当該推奨療法を行う標準治療群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、BCM-003試験の主要評価項目としてIRC判定によるEFSを設定した理由について、以下のように説明している。

EFSは、無作為化から死亡、PD、無作為化後9週までにCR/PRを未達成又は有効性の懸念による新たな抗癌療法の開始のいずれかが最初に確認された日までの期間として定義した。自家HSCT適応の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bの治療においては、救援化学療法による奏効が認められない場合は自家HSCT併用HDCTを実施することなく直ちに新たな抗癌療法を開始することが推奨されており、この新たな抗癌療法の開始は二次治療失敗に該当するイベントである。また、当該患者を対象とした臨床試験において、救援化学療法が奏効しなかった患者は奏効が得られた患者に比べて予後が悪いことが報告（J Clin Oncol 2010; 28: 4184-90、J Clin Oncol 2017; 35: 544-51等）されている。したがって、標準治療群と比較して本品群でEFSの延長が認められることは1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL患者及びFL3B患者において臨床的意義があると考えことから、主要評価項目として設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。しかしながら、自家HSCT適応の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bに対する治療効果の評価に際しては、PFS及びOSも重要と考える。したがって、本品の有効性については、主要評価項目として設定されたIRC判定によるEFSを中心に評価し、PFS及びOSについても確認することとした。

6.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、自家HSCT適応の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCLに対する本品の有効性について、以下のように説明している。

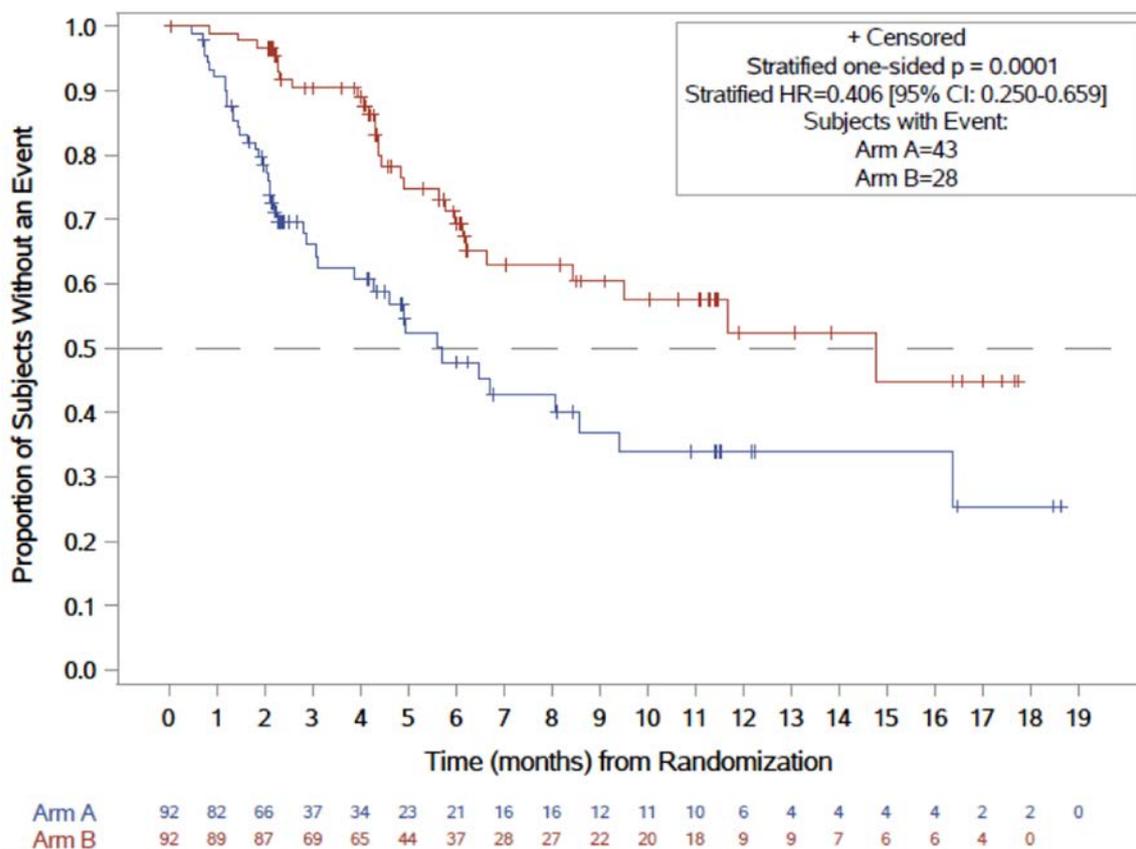
BCM-003 試験において、有効性の 2 回目の中間解析（2021 年 3 月 8 日データカットオフ）における主要評価項目の IRC 判定による EFS の結果は表 3 のとおりであり、本品群で標準治療群と比較して統計的に有意な延長が認められた（6.1.1.1 参照）。

また、PFS について、2021 年 3 月 8 日データカットオフ時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 2 のとおりであった。

表 8 PFS の結果（BCM-003 試験、IRC 判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ）

	本品群 92 例	標準治療群 92 例
死亡又は増悪数 (%)	28 (30.4)	43 (46.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.8 [6.6, NE]	5.7 [3.9, 9.4]
ハザード比 [95%CI] *	0.406 [0.250, 0.659]	

*：初回治療の治療効果（PD、SD、PR 又は CR 達成後 3 カ月経過前に再発、CR 達成後 3 カ月経過以降に再発）及び sAAPI (0 又は 1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出



Arm A = SOC arm; Arm B = liso-cel arm; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; SOC = standard of care.

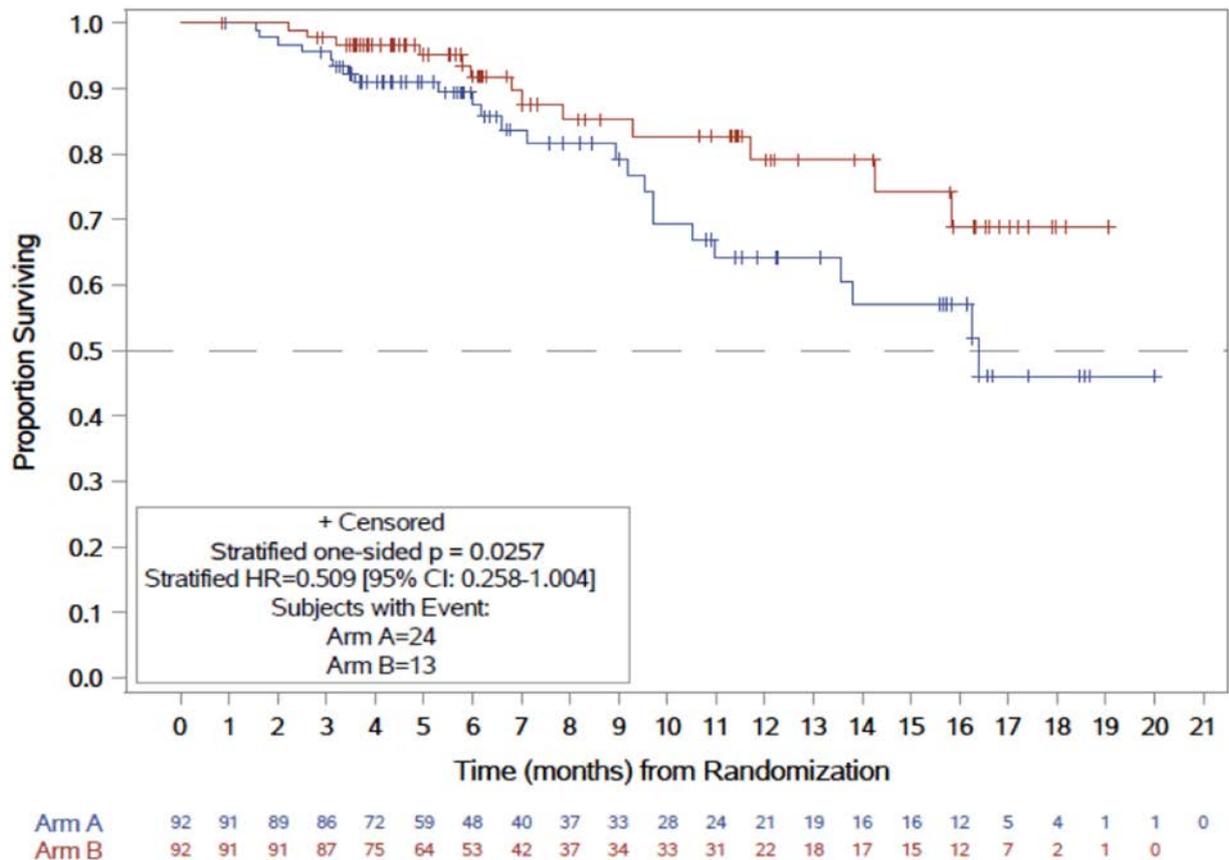
図 2 BCM-003 試験における PFS の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ）

OS について、2021 年 3 月 8 日データカットオフ時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 3 のとおりであった。

表9 OSの結果（BCM-003試験、有効性解析対象集団、2021年3月8日データカットオフ）

	本品群 92例	標準治療群 92例
死亡数（%）	13（14.1）	24（26.1）
中央値 [95%CI]（カ月）	NE [15.8, NE]	16.4 [11.0, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.509 [0.258, 1.004]	

*：初回治療の治療効果（PD、SD、PR又はCR達成後3カ月経過前に再発、CR達成後3カ月経過以降に再発）及びsAAPI（0又は1、2又は3）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出



Arm A = SOC arm; Arm B = liso-cel arm; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; SOC = standard of care.

図3 BCM-003試験におけるOSのKaplan-Meier曲線（有効性解析対象集団、2021年3月8日データカットオフ）

なお、標準治療群で本品のクロスオーバー投与を受けた被験者46例における有効性の評価結果について、全奏効割合[95%CI]（%）は、47.8 [32.9, 63.1]（CR又はPR22例、CR18例、PR4例）、EFS、PFS及びOSの中央値[95%CI]（カ月）は、それぞれ3.4 [2.8, 7.8]、3.4 [3.0, 7.8]及び7.8 [6.1, 13.6]であった。

BCM-003試験における組織型別の有効性の結果は、表10のとおりであった。

表 10 組織型 (IRC 判定) 別の有効性の結果
(BCM-003 試験、IRC 判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ)

	DLBCL NOS				HGBCL	
	de novo		tiNHL		本品群 22 例	標準治療群 21 例
	本品群 53 例	標準治療群 49 例	本品群 7 例	標準治療群 8 例		
EFS イベント (%)	19 (35.8)	30 (61.2)	2 (28.6)	6 (75.0)	14 (63.6)	19 (90.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.5 [6.1, NE]	3.1 [2.2, 8.1]	NE [1.9, NE]	2.1 [1.2, NE]	4.4 [4.1, 11.7]	2.2 [0.9, 3.9]
完全奏効 (CR)	37	24	5	3	12	5
完全奏効割合 (%)	69.8	49.0	71.4	37.5	54.5	23.8
[95% CI*] (%)	[55.7, 81.7]	[34.4, 63.7]	[29.0, 96.3]	[8.5, 75.5]	[32.2, 75.6]	[8.2, 47.2]
奏効 (CR 又は PR)	45	27	6	3	18	8
全奏効割合 (%)	84.9	55.1	85.7	37.5	81.8	38.1
[95% CI*] (%)	[72.4, 93.3]	[40.2, 69.3]	[42.1, 99.6]	[8.5, 75.5]	[59.7, 94.8]	[18.1, 61.6]
	PMBCL		THRLBCL		FL3B	
	本品群 8 例	標準治療群 10 例	本品群 1 例	標準治療群 4 例	本品群 1 例	標準治療群 0 例
EFS イベント (%)	0	7 (70.0)	0	1 (25.0)	0	—
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	2.2 [1.0, NE]	NE [NE, NE]	NE [2.3, NE]	NE [NE, NE]	—
完全奏効 (CR)	6	1	0	3	1	—
完全奏効割合 (%)	75.0	10.0	0	75.0	100	—
[95% CI*] (%)	[34.9, 96.8]	[0.3, 44.5]	[0.0, 97.5]	[19.4, 99.4]	[2.5, 100]	—
奏効 (CR 又は PR)	8	3	1	3	1	—
全奏効割合 (%)	100	30.0	100	75.0	100	—
[95% CI*] (%)	[63.1, 100]	[6.7, 65.2]	[2.5, 100]	[19.4, 99.4]	[2.5, 100]	—

* : Clopper-Pearson 法

また、BCM-003試験における日本人集団の有効性の結果は、表11のとおりであった。日本人集団の本品群の標準治療群に対するEFSのハザード比は1を超えており、全体集団と一貫した結果は得られなかった。

表 11 日本人集団と全体集団の有効性の比較
(BCM-003 試験、IRC 判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ)

	日本人集団		全体集団	
	本品群 5 例	標準治療群 4 例	本品群 92 例	標準治療群 92 例
EFS イベント (%)	4 (80.0)	2 (50.0)	35 (38.0)	63 (68.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	4.2 [1.4, NE]	8.6 [2.7, NE]	10.1 [6.1, NE]	2.3 [2.2, 4.3]
ハザード比 [95% CI] *1	1.104 [0.100, 12.236]		0.349 [0.229, 0.530]	
最良治療効果 (例数 (%))				
CR	3 (60.0)	3 (75.0)	61 (66.3)	36 (39.1)
PR	1 (20.0)	0	18 (19.6)	8 (8.7)
SD	1 (20.0)	1 (25.0)	4 (4.3)	21 (22.8)
PD	0	0	6 (6.5)	24 (26.1)
評価されず	0	0	3 (3.3)	3 (3.3)
完全奏効割合 [95% CI*2] (%)	60.0 [14.7, 94.7]	75.0 [19.4, 99.4]	66.3 [55.7, 75.8]	39.1 [29.1, 49.9]
全奏効割合 [95% CI*2] (%)	80.0 [28.4, 99.5]	75.0 [19.4, 99.4]	85.9 [77.0, 92.3]	47.8 [37.3, 58.3]
PFS 中央値 [95% CI] (カ月)	4.2 [1.4, NE]	NE [8.6, NE]	14.8 [6.6, NE]	5.7 [3.9, 9.4]
OS 中央値 [95% CI] (カ月)	NE [6.8, NE]	NE [13.8, NE]	NE [15.8, NE]	16.4 [11.0, NE]

*1 : 初回治療の治療効果 (PD、SD、PR 又は CR 達成後 3 カ月経過前に再発、CR 達成後 3 カ月経過以降に再発) 及び sAAIPI (0 又は 1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

*2 : Clopper-Pearson 法

BCM-003 試験での日本人集団の結果について、全体集団の結果と異なる傾向が認められた原因として、以下の点が考えられる。

- 日本人被験者数が非常に限られていること。
- 日本人集団の本品群は、全体集団の本品群と比較して予後不良因子²⁰⁾である化学療法抵抗性（日本人集団の本品群で 80.0%（4/5 例）、全体集団の本品群で 27.2%（25/92 例））及び sAAIPI スコア 2 又は 3（日本人集団の本品群で 60.0%（3/5 例）、全体集団の本品群で 39.1%（36/92 例））の被験者の割合が高かったこと。

以上に加えて、以下の点を考慮すると、BCM-003 試験における日本人集団の被験者数は限られており評価に限界があるものの、全体集団の結果と明確に異なる傾向があるとまではいえないと考える。

- BCM-003 試験の非日本人集団から日本人集団と同様の背景因子をもつ集団²¹⁾を抽出し、EFS、PFS 及び OS における本品群の標準治療群に対するハザード比 [95% CI] を評価したところ、それぞれ 0.151 [0.052, 0.433]、0.310 [0.097, 0.989] 及び 0.748 [0.184, 3.032] であったこと。
- 本品の既承認効能の、2レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bにおいて、本品の有効性に国内外差が認められていないこと。
- 1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bの診断及び治療体系に国内外差は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能であり、以下の点等を踏まえ、BCM-003 試験の結果から自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B に対する本品の有効性は示されたと判断した。

- BCM-003 試験の主要評価項目とされた IRC 判定による EFS について、本品群で標準治療群と比較して統計学的に有意な延長が認められたこと。
- BCM-003 試験の PFS の結果について、EFS と同様の傾向が認められたこと。
- BCM-003 試験において、標準治療群と比較して本品群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。

6.R.2.4 自家 HSCT 非適応患者に対する有効性について

申請者は、自家 HSCT 非適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

BCM-001 試験のコホート 2 及び 017006 試験においては、対象である自家 HSCT 非適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B では、奏効が得られることにより腫瘍を縮小させ、

²⁰⁾ BCM-003 試験における部分集団解析の結果より、本品群における化学療法抵抗性（前治療における最良治療効果が SD 又は PD）及び化学療法感受性（前治療における最良治療効果が CR 又は PR）の部分集団の EFS [95% CI]（カ月）は、それぞれ 5.7 [4.2, 6.1] 及び NE [8.4, NE] であり、本品群における sAAIPI スコア 2 又は 3 及び sAAIPI スコア 0 又は 1 の部分集団の EFS [95% CI]（カ月）は、それぞれ 5.8 [4.3, 14.8] 及び NE [6.6, NE] であった。

²¹⁾ 化学療法に対する反応性（化学療法感受性／化学療法抵抗性）、二次治療における sAAIPI（0 又は 1/2 又は 3）及び疾患状態（stage I 又は II/stage III 又は IV）に基づき算出した傾向スコアマッチングにより BCM-003 試験の非日本人集団 50 例（本品群 28 例、対照群 22 例）が選択された。

随伴症状の改善が期待される（Bone Marrow Transplant. 2016;51:51-7）こと等から、全奏効割合を主要評価項目として設定した。

BCM-001 試験のコホート 2 及び 017006 試験における主要評価項目の結果は、表 5 及び表 7 のとおりであり、各試験における IRC 判定による全奏効割合 [95%CI] (%) はそれぞれ 63.0 [42.4, 80.6] 及び 80.3 [68.2, 89.4] であった（6.1.1.2 及び 6.1.2.1 参照）。なお、BCM-001 試験のコホート 2 では、被験者数が少なく、017006 試験と比較して予後不良と考えられる患者（Ann Arbor 分類に基づく病期が IV の患者²²⁾、sAAPII スコア 2 又は 3 の患者²³⁾ 及び病勢コントロールを目的としたブリッジング化学療法を実施した患者²⁴⁾）の割合が高いこと等より、事前に設定された閾値（50.2%）に対して統計学的に有意な差は認められなかったと考える。

BCM-001 試験のコホート 2 において、完全奏効割合 [95%CI] (%) は 48.1 [28.7, 68.1]、奏効が認められた 17 例の DOR の中央値 [95%CI] (カ月) は 12.12 [2.23, NE] であり、EFS、PFS 及び OS の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 3.29 [1.97, 6.41]、3.55 [1.97, 13.04] 及び NE [4.27, NE] であった。また、本品が投与された日本人 2 例において、1 例で奏効 (CR) が認められ、DOR は 11.60 カ月であり、各被験者の EFS は 12.52 カ月及び 0.66 カ月 (PFS もそれぞれ同じ) で PD の 1 例で死亡が認められた。

017006 試験において、完全奏効割合 [95%CI] (%) は 54.1 [40.8, 66.9]、奏効が認められた 49 例の DOR の中央値 [95%CI] (カ月) は 12.09 [6.24, NE] であり、EFS、PFS 及び OS の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 7.23 [3.22, 22.60]、9.03 [4.17, NE] 及び NE [17.28, NE] であった。

組織型別の有効性の結果は、表 12 及び表 13 のとおりであり、いずれの組織型でも奏効例が認められた。

表 12 組織型別の有効性の結果
(BCM-001 試験コホート 2、IRC 判定、有効性解析対象集団、2022 年 3 月 2 日データカットオフ)

	DLBCL NOS		HGBCL	FL3B	全体
	de novo	tFL			
	18 例	0 例			
完全奏効 (CR)	9	—	3	1	13
完全奏効割合 (%)	50.0	—	37.5	100	48.1
[95% CI*] (%)	[26.0, 74.0]		[8.5, 75.5]	[2.5, 100]	[28.7, 68.1]
奏効 (CR 又は PR)	11	—	5	1	17
全奏効割合 (%)	61.1	—	62.5	100	63.0
[95% CI*] (%)	[35.7, 82.7]		[24.5, 91.5]	[2.5, 100]	[42.4, 80.6]

* : Clopper-Pearson 法

22) BCM-001 試験のコホート 2 : 19/27 例 (70.4%)、017006 試験 : 25/61 例 (41.0%)

23) BCM-001 試験のコホート 2 : 15/27 例 (55.5%)、017006 試験 : 26/61 例 (42.6%)

24) BCM-001 試験のコホート 2 : 23/27 例 (85.2%)、017006 試験 : 32/61 例 (52.5%)

表 13 組織型別の有効性の結果
(017006 試験、IRC 判定、有効性解析対象集団、2021 年 9 月 24 日データカットオフ)

	DLBCL NOS		HGBCL	FL3B	全体
	de novo	tFL			
	33 例	9 例			
完全奏効 (CR)	20	5	7	1	33
完全奏効割合 (%)	60.6	55.6	38.9	100	54.1
[95% CI*] (%)	[42.1, 77.1]	[21.2, 86.3]	[17.3, 64.3]	[2.5, 100]	[40.8, 66.9]
奏効 (CR 又は PR)	28	7	13	1	49
全奏効割合 (%)	84.8	77.8	72.2	100	80.3
[95% CI*] (%)	[68.1, 94.9]	[40.0, 97.2]	[46.5, 90.3]	[2.5, 100]	[68.2, 89.4]

* : Clopper-Pearson 法

自家 HSCT 非適応の再発又は難治性の LBCL 及び FL3B に関する臨床試験の報告 (Haematologica 2013; 98: 1726-31、Leuk Lymphoma 2021; 62: 2161-8 等) において、全奏効割合の範囲は 40~50%、完全奏効割合の範囲は 30~40%、DOR の中央値の範囲は 10~13 カ月、PFS の中央値の範囲は 5~10 カ月及び OS の中央値の範囲は 10~13 カ月であることを踏まえると、BCM-001 試験のコホート 2 及び 017006 試験において自家 HSCT 非適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B に対する本品の有効性が示唆される結果が得られたと考える。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能であり、BCM-001 試験のコホート 2 及び 017006 試験の結果から、自家 HSCT 非適応の再発又は難治性の LBCL 及び FL3B に対して、本品の一定の有効性は期待できると判断した。

6.R.3 安全性について (有害事象については、「8. 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B 患者に対する本品投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認効能に対する承認時に注意が必要と判断された有害事象²⁵⁾と同様であり、本品の投与にあたっては、既承認効能と同様にこれらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本品の投与にあたって、上記の有害事象の発現に対応できる十分な設備の整った医療施設において、LBCL 及び FL3B の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B 患者においても本品は忍容可能であると判断した。

6.R.3.1 本品の安全性プロファイルについて

申請者は、1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B 患者に対する本品の安全性について、以下のように説明している。

BCM-003 試験における安全性の概要 (2021 年 3 月 8 日データカットオフ) は、表 14 のとおりであった。

²⁵⁾ CRS、血球貪食性リンパ組織球症、神経障害、感染症、骨髄抑制、過敏症、低 γ グロブリン血症及び TLS (令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ブレヤンジ静注)

表 14 安全性の概要 (BCM-003 試験、安全性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	本品群 92 例	標準治療群 91 例	標準治療群 クロスオーバー症例*1 47 例
全有害事象	92 (100)	90 (98.9)	44 (93.6)
Grade 3 以上の有害事象	85 (92.4)	79 (86.8)	32 (68.1)
重篤な有害事象	44 (47.8)	44 (48.4)	13 (27.7)
死亡に至った有害事象	1 (1.1)	2 (2.2)	0
CRS*2	45 (48.9)	—	23 (48.9)
Grade 3 以上の CRS	1 (1.1)	—	1 (2.1)
神経系事象*3	59 (64.1)	58 (63.7)	26 (55.3)
Grade 3 以上の神経系事象	12 (13.0)	6 (6.6)	6 (12.8)
CAR T 関連神経毒性*4	11 (12.0)	—	8 (17.0)
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性	4 (4.3)	—	2 (4.3)
血球減少症*5	84 (91.3)	75 (82.4)	33 (70.2)
Grade 3 以上の血球減少症	82 (89.1)	71 (78.0)	29 (61.7)
感染症*6	39 (42.4)	36 (39.6)	9 (19.1)
Grade 3 以上の感染症	14 (15.2)	19 (20.9)	3 (6.4)

*1: 標準治療群のうち本品のクロスオーバー投与後に認められた有害事象。

*2: MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」に該当する有害事象。

*3: MedDRA SOC の「神経系障害」又は「精神障害」に該当する有害事象。

*4: 治験責任医師により本品と関連のある神経毒性と判断された事象。治験責任医師に対して、本品と関連のある神経毒性の潜在的徴候と考えられるすべての有害事象をプロスペクティブに特定し、NCI-CTCAE によるグレード判定を行うためのトレーニング、並びに神経毒性の知識 (脳卒中、髄膜炎、代謝性脳症など神経学的症状の他の重要な原因を除外することの重要性を含む) 及び管理のトレーニングが行われた。

*5: 表 15 に該当する事象。

*6: MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象。

表 15 血球減少症として集計した事象一覧

分類	MedDRA PT (MedDRA version 23.0)
赤血球減少	貧血、白赤芽球性貧血、大球性貧血、小球性貧血、巨赤芽球性貧血、正色素性貧血、ヘマトクリット減少、正色素性正球性貧血、ヘモグロビン減少、正球性貧血、高色素性貧血、赤血球数減少、低色素性貧血、鉄芽球性貧血
好中球減少	無顆粒球症、顆粒球数減少、自己免疫性好中球減少症、顆粒球減少症、杆状核好中球数減少、特発性好中球減少症、杆状核好中球百分率減少、好中球減少症、良性民族性好中球減少症、好中球減少性大腸炎、周期性好中球減少症、好中球減少性敗血症、発熱性好中球減少症、好中球減少性感染、フェルティ症候群、好中球数減少
血小板減少	後天性無巨核球性血小板減少症、血小板生成減少、巨核球減少、血小板毒性、血小板数減少、血小板減少症、血小板成熟停止
汎血球減少	再生不良性貧血、有熱性骨髄無形成、自己免疫性再生不良性貧血、全血球数減少、自己免疫性汎血球減少症、汎血球減少症、二血球減少症、シュワツハマン・ダイヤモンド症候群、骨髄機能不全

BCM-003 試験において、標準治療群と比較して本品群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症 (本品群: 75 例 (81.5%)、標準治療群: 49 例 (53.8%)、以下、同順)、サイトカイン放出症候群 (45 例 (48.9%)、0 例 (0%))、頭痛 (39 例 (42.4%)、20 例 (22.0%))、リンパ球減少症 (25 例 (27.2%)、10 例 (11.0%))、低血圧 (19 例 (20.7%)、4 例 (4.4%)) 及び振戦 (11 例 (12.0%)、0 例 (0%)) であった。

標準治療群と比較して本品群で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (本品群: 74 例 (80.4%)、標準治療群: 46 例 (50.5%)、以下、同順) 及びリンパ球減少症 (23 例 (25.0%)、8 例 (8.8%)) であった。

標準治療群と比較して本品群で発現割合が 5%以上高かった重篤な有害事象は、サイトカイン放出症候群 (本品群: 12 例 (13.0%)、標準治療群: 0 例 (0%)) であった。

017006 試験 (2021 年 9 月 24 日データカットオフ) 及び BCM-001 試験のコホート 2 (2022 年 3 月 2 日データカットオフ) における安全性の概要は、表 16 のとおりであった。

表 16 安全性の概要 (017006 試験^{*1} 及び BCM-001 試験コホート 2^{*2}、安全性解析対象集団)

	例数 (%)	
	017006 試験 61 例	BCM-001 試験 コホート 2 27 例
全有害事象	59 (96.7)	26 (96.3)
Grade 3 以上の有害事象	48 (78.7)	25 (92.6)
重篤な有害事象	20 (32.8)	8 (29.6)
死亡に至った有害事象	2 (3.3)	1 (3.7)
CRS ^{*3}	23 (37.7)	13 (48.1)
Grade 3 以上の CRS	1 (1.6)	0
神経系事象 ^{*4}	41 (67.2)	9 (33.3)
Grade 3 以上の神経系事象	5 (8.2)	1 (3.7)
CART 関連神経毒性 ^{*5}	19 (31.1)	4 (14.8)
Grade 3 以上の CART 関連神経毒性	3 (4.9)	1 (3.7)
血球減少症 ^{*6}	45 (73.8)	25 (92.6)
Grade 3 以上の血球減少症	39 (63.9)	25 (92.6)
感染症 ^{*7}	11 (18.0)	7 (25.9)
Grade 3 以上の感染症	4 (6.6)	3 (11.1)

*1 : 2021 年 9 月 24 日データカットオフ

*2 : 2022 年 3 月 2 日データカットオフ

*3 : MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」に該当する有害事象。

*4 : MedDRA SOC の「神経系障害」又は「精神障害」に該当する有害事象。

*5 : 治験責任医師により本品と関連のある神経毒性と判断された事象。治験責任医師に対して、本品と関連のある神経毒性の潜在的徴候と考えられるすべての有害事象をプロスペクティブに特定し、NCI-CTCAE によるグレード判定を行うためのトレーニング、並びに神経毒性の知識 (脳卒中、髄膜炎、代謝性脳症など神経学的症状の他の重要な原因を除外することの重要性を含む) 及び管理のトレーニングが行われた。

*6 : 表 15 に該当する事象。

*7 : MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象。

また、申請者は、本品の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

BCM-003 試験及び BCM-001 試験のコホート 2 における日本人集団及び外国人集団の安全性の概略は表 17 及び表 18 のとおりであった。

表 17 国内外別の安全性の概要 (BCM-003 試験、安全性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)					
	本品群		標準治療群		標準治療群 クロスオーバー症例*1	
	日本人患者 5 例	外国人患者 87 例	日本人患者 4 例	外国人患者 87 例	日本人患者 2 例	外国人患者 45 例
全有害事象	5 (100)	87 (100)	4 (100)	86 (98.9)	2 (100)	42 (93.3)
Grade 3 以上の有害事象	5 (100)	80 (92.0)	4 (100)	75 (86.2)	2 (100)	30 (66.7)
重篤な有害事象	1 (20.0)	43 (49.4)	0	44 (50.6)	0	13 (28.9)
死亡に至った有害事象	0	1 (1.1)	0	2 (2.3)	0	0
CRS*2	4 (80.0)	41 (47.1)	—	—	2 (100)	21 (46.7)
Grade 3 以上の CRS	1 (20.0)	0	—	—	0	1 (2.2)
神経系事象*3	2 (40.0)	57 (65.5)	1 (25.0)	57 (65.5)	0	26 (57.8)
Grade 3 以上の神経系事象	0	12 (13.8)	0	6 (6.9)	0	6 (13.3)
CAR T 関連神経毒性*4	0	11 (12.6)	—	—	0	8 (17.8)
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性	0	4 (4.6)	—	—	0	2 (4.4)
血球減少症*5	5 (100)	79 (90.8)	4 (100)	71 (81.6)	2 (100)	31 (68.9)
Grade 3 以上の血球減少症	5 (100)	77 (88.5)	4 (100)	67 (77.0)	2 (100)	27 (60.0)
感染症*6	2 (40.0)	37 (42.5)	2 (50.0)	34 (39.1)	0	9 (20.0)
Grade 3 以上の感染症	1 (20.0)	13 (14.9)	2 (50.0)	17 (19.5)	0	3 (6.7)

*1：標準治療群のうちクロスオーバーにより本品投与後に認められた有害事象。

*2：MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」に該当する有害事象。

*3：MedDRA SOC の「神経系障害」又は「精神障害」に該当する有害事象。

*4：治験責任医師により本品と関連のある神経毒性と判断された事象。治験責任医師に対して、本品と関連のある神経毒性の潜在的徴候と考えられるすべての有害事象をプロスペクティブに特定し、NCI-CTCAE によるグレード判定を行うためのトレーニング、並びに神経毒性の知識（脳卒中、髄膜炎、代謝性脳症など神経学的症状の他の重要な原因を除外することの重要性を含む）及び管理のトレーニングが行われた。

*5：表 15 に該当する事象

*6：MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に分類される事象

表 18 国内外別の安全性の概要
(BCM-001 試験コホート 2、安全性解析対象集団、2022 年 3 月 2 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 2 例	外国人患者 25 例
全有害事象	2 (100)	24 (96.0)
Grade 3 以上の有害事象	2 (100)	23 (92.0)
重篤な有害事象	1 (50.0)	7 (28.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (4.0)
CRS*1	1 (50.0)	12 (48.0)
Grade 3 以上の CRS	0	0
神経系事象*2	1 (50.0)	8 (32.0)
Grade 3 以上の神経系事象	0	1 (4.0)
CAR T 関連神経毒性*3	0	4 (16.0)
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性	0	1 (4.0)
血球減少症*4	2 (100)	23 (92.0)
Grade 3 以上の血球減少症	2 (100)	23 (92.0)
感染症*5	1 (50.0)	6 (24.0)
Grade 3 以上の感染症	1 (50.0)	2 (8.0)

*1：MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」に該当する有害事象。

*2：MedDRA SOC の「神経系障害」又は「精神障害」に該当する有害事象。

*3：治験責任医師により本品と関連のある神経毒性と判断された事象。治験責任医師に対して、本品と関連のある神経毒性の潜在的徴候と考えられるすべての有害事象をプロスペクティブに特定し、NCI-CTCAE によるグレード判定を行うためのトレーニング、並びに神経毒性の知識（脳卒中、髄膜炎、代謝性脳症など神経学的症状の他の重要な原因を除外することの重要性を含む）及び管理のトレーニングが行われた。

*4：表 15 に該当する事象

*5：MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に分類される事象

BCM-003 試験の本品群及び BCM-001 試験のコホート 2 において、外国人集団と比較して、日本人集団で発現割合が 20%以上高かった全 Grade 又は Grade 3 以上の有害事象は、表 19 のとおりであった。

表 19 日本人患者での発現割合が外国人患者と比較して 20%以上高かった有害事象
(BCM-003 試験*1、BCM-001 試験コホート 2*2、安全性解析対象集団)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	BCM-003 試験 本品群	BCM-003 試験 本品群	BCM-001 試験 コホート 2	BCM-001 試験 コホート 2
	日本人患者 5 例	外国人患者 87 例	日本人患者 2 例	外国人患者 25 例
20%以上高かった有害事象				
好中球減少症	5 (100)	70 (80.5)	2 (100)	20 (80.0)
貧血	4 (80.0)	54 (62.1)	2 (100)	6 (24.0)
血小板減少症	4 (80.0)	49 (56.3)	2 (100)	9 (36.0)
CRS	4 (80.0)	41 (47.1)	1 (50.0)	12 (48.0)
発熱	4 (80.0)	23 (26.4)	1 (50.0)	9 (36.0)
悪心	4 (80.0)	45 (51.7)	0	3 (12.0)
しゃっくり	3 (60.0)	3 (3.4)	0	0
血中フィブリノゲン減少	0	0	2 (100)	0
肝機能異常	2 (40.0)	0	0	0
20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象				
好中球減少症	5 (100)	69 (79.3)	2 (100)	20 (80.0)
貧血	4 (80.0)	41 (47.1)	2 (100)	5 (20.0)
血小板減少症	4 (80.0)	41 (47.1)	1 (50.0)	5 (20.0)

*1：2021年3月8日データカットオフ

*2：2022年3月2日データカットオフ

死亡に至った有害事象は、本品を投与された日本人では認められなかった。重篤な有害事象は、BCM-003 試験の本品群の 1 例に細菌性敗血症が認められ、BCM-001 試験のコホート 2 の 1 例にサイトメガロウイルス感染及び敗血症性ショックが認められた。いずれの事象も転帰は回復であった。

日本人被験者数が限られているため日本人集団と外国人集団の比較には限界があるものの、日本人集団での本品投与時の安全性に新たな懸念は示されておらず、安全性上の管理に影響を及ぼすような安全性プロファイルの違いはないと考える。

さらに、申請者は、1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B における本品の安全性プロファイルと既承認効能における本品の安全性プロファイルの違いについて、以下のように説明している。

1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B を対象とした BCM-003 試験の本品群、BCM-001 試験のコホート 2 及び 017006 試験、並びに既承認効能の 2 レジメンの治療歴のある再発又は

難治性の LBCL 及び FL3B を対象とした 017001 試験²⁶⁾、BCM-001 試験のコホート 1 及びコホート 3²⁷⁾の安全性の概要は表 20 のとおりである。BCM-003 試験、BCM-001 試験のコホート 2 及び 017006 試験で確認された本品の安全性プロファイルは既承認効能で認められた安全性プロファイルと同様であった。

表 20 安全性の概要 (BCM-003 試験^{*1}の本品群、BCM-001 試験のコホート 2^{*2}、017006 試験^{*3}、017001 試験 (DLBCL コホート)^{*4}、BCM-001 試験 (コホート 1 及び 3)^{*5}、安全性解析対象集団)

	例数 (%)				
	BCM-003 試験 本品群	017006 試験	BCM-001 試験 コホート 2	017001 試験 DLBCL コホート	BCM-001 試験 コホート 1 及び 3
	92 例	61 例	27 例	269 例	46 例
全有害事象	92 (100)	59 (96.7)	26 (96.3)	267 (99.3)	46 (100)
Grade 3 以上の有害事象	85 (92.4)	48 (78.7)	25 (92.6)	213 (79.2)	43 (93.5)
重篤な有害事象	44 (47.8)	20 (32.8)	8 (29.6)	122 (45.4)	20 (43.5)
死亡に至った有害事象	1 (1.1)	2 (3.3)	1 (3.7)	7 (2.6)	3 (6.5)
CRS ^{*6}	45 (48.9)	23 (37.7)	13 (48.1)	113 (42.0)	19 (41.3)
Grade 3 以上の CRS	1 (1.1)	1 (1.6)	0	6 (2.2)	2 (4.3)
神経系事象 ^{*7}	59 (64.1)	41 (67.2)	9 (33.3)	200 (74.3)	23 (50.0)
Grade 3 以上の神経系事象	12 (13.0)	5 (8.2)	1 (3.7)	40 (14.9)	5 (10.9)
CAR T 関連神経毒性 ^{*8}	11 (12.0)	19 (31.1)	4 (14.8)	80 (29.7)	9 (19.6)
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性	4 (4.3)	3 (4.9)	1 (3.7)	27 (10.0)	5 (10.9)
血球減少症 ^{*9}	84 (91.3)	45 (73.8)	25 (92.6)	206 (76.6)	44 (95.7)
Grade 3 以上の血球減少症	82 (89.1)	39 (63.9)	25 (92.6)	194 (72.1)	41 (89.1)
感染症 ^{*10}	39 (42.4)	11 (18.0)	7 (25.9)	110 (40.9)	17 (37.0)
Grade 3 以上の感染症	14 (15.2)	4 (6.6)	3 (11.1)	33 (12.3)	7 (15.2)

*1: 2021 年 3 月 8 日データカットオフ

*2: 2022 年 3 月 2 日データカットオフ

*3: 2021 年 9 月 24 日データカットオフ

*4: 2019 年 8 月 12 日データカットオフ

*5: 2020 年 6 月 19 日データカットオフ

*6: MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」に該当する有害事象。

*7: MedDRA SOC の「神経系障害」又は「精神障害」に該当する有害事象。

*8: 治験責任医師により本品と関連のある神経毒性と判断された事象。治験責任医師に対して、本品と関連のある神経毒性の潜在的徴候と考えられるすべての有害事象をプロスペクティブに特定し、NCI-CTCAE によるグレード判定を行うためのトレーニング、並びに神経毒性の知識 (脳卒中、髄膜炎、代謝性脳症など神経学的症状の他の重要な原因を除外することの重要性を含む) 及び管理のトレーニングが行われた。

*9: 表 15 に該当する事象

*10: MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BCM-003 試験において、標準治療群と比較して本品群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等は注意が必要である。また、BCM-003 試験の本品群、BCM-001 試験のコホート 2 及び 017006 試験では、既承認効能の再発又は難治性の LBCL 及び FL3B を対象とした BCM-001 試験のコホート 1 及

26) 再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験。本品の用法及び用量は、CAR 発現生 T 細胞として 50×10^6 個 (CD8 陽性 T 細胞 25×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 25×10^6 個)、 100×10^6 個 (CD8 陽性 T 細胞 50×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 50×10^6 個) 又は 150×10^6 個 (CD8 陽性 T 細胞 75×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 75×10^6 個) を目標用量として単回静脈内投与、若しくは CAR 発現生 T 細胞として 50×10^6 個を静脈内投与し、14 日後に同量を投与することとされた。(令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 プレヤンジ静注)

27) 再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験。本品の用法及び用量は、CAR 発現生 T 細胞として 100×10^6 個 (CD8 陽性 T 細胞 50×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 50×10^6 個) を目標用量として単回静脈内投与することとされた。(令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 プレヤンジ静注)

びコホート 3 並びに 017001 試験と比較して安全性プロファイルの明らかな違いはないものの、本品投与後に CRS 等の重篤な有害事象が高頻度に認められており、本品の投与にあたっては、極めて慎重に患者の状態を観察し、有害事象が発現した際には、各有害事象に応じて集学的な対応を行う必要があると考える。安全性の国内外差について、日本人患者に対する本品の投与経験は限られており、本品の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるが、外国人集団と比較して日本人集団では血球減少症の発現割合が高いことから、日本人患者では、より慎重に有害事象の管理を行う必要があると考える。

一方で、上記の有害事象はいずれも本品の既知の有害事象であること、既に添付文書において定期的に血液検査を実施することが注意喚起されていること等を考慮すると、有害事象の発現に対応できる十分な設備の整った医療施設において、LBCL 及び FL3B の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B 患者においても本品は忍容可能であると判断した。

6.R.4 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

本品の申請時の [効能、効果又は性能] は、以下のように設定されていた。

[効能、効果又は性能] (既承認の内容に下線部追加、取消線部削除)

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

- ~~形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では2回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に1回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した~~
- ~~濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の1回以上を含む、通算2回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した~~
- ~~濾胞性リンパ腫以外の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に2回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した~~

また、<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項は、以下のように設定されていた。

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意> (既承認の内容より取消線部削除)

- ~~濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3Bと診断された後に、2回~~

以上の化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者に投与すること。

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

機構は、「6.R.2 有効性について」及び「6.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の[効能、効果又は性能]を以下のように設定することが適切であると判断した。また、<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>を申請どおり設定することが適切であると判断した。

[効能、効果又は性能] (本一変申請時より取消線部削除)

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**、~~T細胞/組織球豊富大細胞型**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。

6.R.4.1 本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

国内外の診療ガイドラインにおいて、1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B に対し、NCCN ガイドラインに本品に関する記載があった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v5.2022) : 一次治療に難治性又は 12 カ月以内に再発した LBCL 及び FL3B に対して本品の投与が推奨される (Category 2A²⁸⁾)。また、自家 HSCT 非適応患者で、一次治療に難治性又は一次治療後に再発した LBCL 及び FL3B に対して本品の投与が推奨される (Category 2B²⁹⁾)。

申請者は、本品の臨床的位置づけ及び [効能、効果又は性能] について、以下のように説明している。

再発又は難治性の LBCL 及び FL3B に関する治療について、国内外の診療ガイドラインでは、自家 HSCT 非適応の患者の場合は標準療法がなく、また、自家 HSCT 適応の患者の場合は救援化学療法を実施し奏効が得られた場合にのみ HSCT 併用 HDCT を実施することが推奨されている。しかしながら、当該推奨療法を実施した臨床試験 (J Clin Oncol 2010; 28: 4184-90、J Clin Oncol 2014; 32: 3490-6 等) において、長期的に病勢コントロールが得られる患者は約 30%に留まることや、推奨療法を開始した患者の半数以上は救済化学療法による奏効が得られず自家 HSCT 併用 HDCT が完遂されない等が報告されていることから、新たな治療法が求められている。以上の状況において、BCM-003 試験、BCM-001 試験のコホート 2 及び 017006 試験の結果、1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 及び FL3B において本品の有効性及び安全性が確認されたことから (6.R.2 及び 6.R.3 参照)、本品は当該患者に対する新たな治療選択肢になると考える。

²⁸⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

²⁹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

また、本品の投与対象となる組織型について、BCM-003試験の対象に THRLBCL が含まれており、本品の投与を受けた THRLBCL 患者 2 例³⁰⁾のうち 1 例で奏効 (PR) が認められていること、本品の作用機序を考慮すると CD19 が陽性である THRLBCL においても本品の有効性は期待できると考えられること等を踏まえ、本品の [効能、効果又は性能] に THRLBCL を追記する。

さらに、本品の投与が推奨される患者の前治療歴について、BCM-003試験、BCM-001試験のコホート 2 及び 017006試験の対象に含まれていた tNHL 患者及び FL3B 患者は、tNHL 又は FL3B と診断された後に 1 レジメンの治療が実施された患者であることを踏まえると、[効能、効果又は性能] 及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>における各組織型に対する化学療法歴の設定は不要と考える。

機構は、BCM-003試験では一次治療により CR 達成後 12 カ月超経過して再発した患者は対象となっていなかったことから、当該患者に対して本品の投与が推奨されるか否かについて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

一次治療に難治性又は CR 達成後 12 カ月以内に再発した患者は、より遅くに再発した患者に比べ予後不良であることが報告 (J Clin Oncol 2010; 28: 4184-90) されていることを踏まえ、BCM-003試験では一次治療に難治性又は CR 達成後 12 カ月以内に再発した患者を対象として設定しており、一次治療により CR 達成後 12 カ月超経過して再発した自家 HSCT 適応患者に対する本品の投与経験はない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、一次治療により CR 達成後 12 カ月超経過して再発した自家 HSCT 適応患者に対する治療選択肢の一つとして本品の投与は推奨されると考える。

- 一次治療により CR 達成後 12 カ月超経過して再発した 70 歳以下の患者のうち自家 HSCT 併用 HDCT が完遂された患者は 57% に留まること及び一次治療により CR 達成後 12 カ月超経過した患者においても再発までの期間が短いほど予後不良であること (Br J Haematol 2022; 198: 267-77)。
- HSCT 非適応の再発又は難治性の LBCL 及び FL3B 患者を対象とした BCM-001試験のコホート 2 及び 017006試験において、本品が投与された一次治療で CR 達成後 12 カ月超経過して再発した患者の全奏効割合 [95%CI] (%) 及び完全奏効割合 [95%CI] (%) は、BCM-001試験のコホート 2 の 7 例ではいずれも 57.1 [18.4, 90.1] であり、017006試験の 17 例ではそれぞれ 100 [78.2, 100] 及び 80.0 [51.9, 95.7] と、いずれの試験においても有効性は全体集団³¹⁾と同様であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の [効能、効果又は性能] について、BCM-003試験、BCM-001試験のコホート 2 及び 017006試験の結果に基づき設定することは概ね可能である。ただし、組織型に関しては、THRLBCL は DLBCL の組織型の 1 つであることから、[効能、効果又は性能] に THRLBCL を追記するのではなく、添付文書の [臨床成績] の項において臨床試験の対象となった DLBCL の組織型の 1 つとして記載することが適切と考える。一方、前治療歴の規定に関する申請者の説明は理解可能であるが、一次治療により CR 達成後 12 カ月超経過して再発した自家 HSCT 適応患者を対象に本品と既存治療を比較した臨床試験成績は得られてい

³⁰⁾ BCM-003試験において本品を投与された THRLBCL 患者は、本品群 1 例及び標準治療群で本品のクロスオーバー投与された 1 例であった。

³¹⁾ BCM-001試験のコホート 2 における全体集団の全奏効割合 [95%CI] (%) 及び完全奏効割合 [95%CI] (%) は 63.0 [42.4, 80.6] 及び 48.1 [28.7, 68.1] (表 5)。017006試験における全体集団の全奏効割合 [95%CI] (%) 及び完全奏効割合 [95%CI] (%) は 80.3 [68.2, 89.4] 及び 54.1 [40.8, 66.9] (表 7)。

ないことから、当該患者に対する本品の臨床的位置づけは不明であると考え。したがって、BCM-003試験の対象となった再発患者が一次治療によりCRを達成して12カ月以内に再発した患者であることは、一次治療後に再発した患者に対する本品投与を判断する上で重要な情報であると考え。以上より、各試験の対象患者の組織型、前治療歴に加えて、BCM-003試験の対象となった再発患者は一次治療によりCRを達成して12カ月以内に再発した患者であること等を添付文書の〔臨床成績〕の項に記載した上で、〔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旨を、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項に設定する必要があると考え。

6.R.5 用法及び用量又は使用方法について

本申請において、本品の申請〔用法及び用量又は使用方法〕は、既承認と同一の内容が設定されていた。

申請者は本品の〔用法及び用量又は使用方法〕の設定根拠について、以下のように説明している。

BCM-003試験、017006試験及びBCM-001試験のコホート2は、既承認の〔用法及び用量又は使用方法〕で実施され、本品の有効性及び安全性が確認されたことから、1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bに対しても、既承認効能と同一の〔用法及び用量又は使用方法〕を設定することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能であり、「6.R.2 有効性について」及び「6.R.3 安全性について」における検討も踏まえ、1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bに対する本品の〔用法及び用量又は使用方法〕として既承認と同一の内容を設定することは可能と判断した。

7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、BCM-003試験、017006試験及びBCM-001試験のコホート2において、1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bにおける本品の安全性プロファイルは、既承認効能における本品の安全性プロファイルと同様であること（6.R.3.1参照）等から、既承認効能で実施中の、本品が投与された全ての患者を対象とした製造販売後データベース調査³²⁾において、1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bも対象に加えると説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3B患者に対する本品の投与経験は極めて限られていること等から、申請者が計画している製造販売後データベース調査を実施し、安全性等に関する情報を収集するとともに、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考え。

³²⁾ ＜安全性の検討事項＞

CRS、神経系事象、感染症、低 γ グロブリン血症、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）、TLS、血球減少（骨髓機能不全を含む）、過敏症、自己免疫障害、移植片対宿主病の増悪、二次発がん（レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異に起因する発がんを含む）、脳浮腫、妊娠及び授乳への影響並びに長期の安全性

製造販売後の使用成績調査の詳細については、本品の安全性評価に関する専門協議での議論等も踏まえた上で最終的に判断したい。

8. 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「6.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

8.1 国際共同第Ⅲ相試験（BCM-003 試験）

有害事象は本品群の全例及び標準治療群の 90/91 例（98.9%）に認められ、試験治療との因果関係が否定できない有害事象は、本品群で 88/92 例（95.7%）、標準治療群で 84/91 例（92.3%）（クロスオーバー後は 42/47（89.4%））に認められた。また、本品との因果関係が否定できない有害事象は、本品群で 78/92 例（84.8%）、標準治療群クロスオーバー症例で 39/47 例（83%）に認められた。いずれかの群での発現割合が 10%以上の有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群での発現割合が 10%以上の有害事象（BCM-003 試験）

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	本品群 92 例		標準治療群 91 例		標準治療群 クロスオーバー症例* 47 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	92 (100)	85 (92.4)	90 (98.9)	79 (86.8)	44 (93.6)	32 (68.1)
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	75 (81.5)	74 (80.4)	49 (53.8)	46 (50.5)	20 (42.6)	18 (38.3)
貧血	58 (63.0)	45 (48.9)	58 (63.7)	45 (49.5)	18 (38.3)	13 (27.7)
血小板減少症	53 (57.6)	45 (48.9)	62 (68.1)	58 (63.7)	16 (34.0)	14 (29.8)
発熱性好中球減少症	14 (15.2)	11 (12.0)	22 (24.2)	19 (20.9)	4 (8.5)	4 (8.5)
リンパ球減少症	25 (27.2)	23 (25.0)	10 (11.0)	8 (8.8)	5 (10.6)	5 (10.6)
白血球減少症	14 (15.2)	14 (15.2)	13 (14.3)	11 (12.1)	5 (10.6)	5 (10.6)
胃腸障害						
悪心	49 (53.3)	3 (3.3)	52 (57.1)	3 (3.3)	10 (21.3)	1 (2.1)
下痢	23 (25.0)	0	38 (41.8)	3 (3.3)	6 (12.8)	0
便秘	31 (33.7)	2 (2.2)	22 (24.2)	0	9 (19.1)	0
嘔吐	18 (19.6)	1 (1.1)	23 (25.3)	2 (2.2)	6 (12.8)	0
腹痛	13 (14.1)	3 (3.3)	12 (13.2)	1 (1.1)	4 (8.5)	1 (2.1)
消化不良	5 (5.4)	0	10 (11.0)	0	1 (2.1)	0
口内炎	5 (5.4)	0	10 (11.0)	2 (2.2)	0	0
一般・全身障害および投与 部位の状態						
疲労	36 (39.1)	0	35 (38.5)	2 (2.2)	7 (14.9)	0
発熱	27 (29.3)	0	21 (23.1)	0	6 (12.8)	0
末梢性浮腫	15 (16.3)	1 (1.1)	16 (17.6)	0	5 (10.6)	0
無力症	10 (10.9)	1 (1.1)	8 (8.8)	0	3 (6.4)	0
粘膜の炎症	4 (4.3)	0	12 (13.2)	3 (3.3)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	21 (22.8)	1 (1.1)	28 (30.8)	3 (3.3)	7 (14.9)	0
低カリウム血症	19 (20.7)	4 (4.3)	20 (22.0)	4 (4.4)	7 (14.9)	0
低マグネシウム血症	13 (14.1)	0	19 (20.9)	1 (1.1)	4 (8.5)	0
低リン酸血症	6 (6.5)	3 (3.3)	12 (13.2)	6 (6.6)	3 (6.4)	2 (4.3)
低カルシウム血症	7 (7.6)	0	5 (5.5)	0	5 (10.6)	0
神経系障害						
頭痛	39 (42.4)	4 (4.3)	20 (22.0)	1 (1.1)	10 (21.3)	0
浮動性めまい	20 (21.7)	0	13 (14.3)	0	5 (10.6)	0

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	本品群 92 例		標準治療群 91 例		標準治療群 クロスオーバー症例* 47 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性感覚ニューロパ チー	7 (7.6)	0	11 (12.1)	0	2 (4.3)	0
振戦	11 (12.0)	1 (1.1)	0	0	7 (14.9)	0
筋骨格系および結合組織 障害						
背部痛	15 (16.3)	1 (1.1)	16 (17.6)	2 (2.2)	4 (8.5)	2 (4.3)
関節痛	13 (14.1)	0	9 (9.9)	0	2 (4.3)	0
骨痛	12 (13.0)	0	9 (9.9)	0	2 (4.3)	0
筋肉痛	11 (12.0)	1 (1.1)	4 (4.4)	0	3 (6.4)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障 害						
咳嗽	13 (14.1)	0	8 (8.8)	0	2 (4.3)	0
呼吸困難	13 (14.1)	1 (1.1)	8 (8.8)	1 (1.1)	2 (4.3)	0
免疫系障害						
CRS	45 (48.9)	1 (1.1)	0	0	23 (48.9)	1 (2.1)
血管障害						
低血圧	19 (20.7)	3 (3.3)	4 (4.4)	0	5 (10.6)	1 (2.1)
高血圧	10 (10.9)	4 (4.3)	7 (7.7)	1 (1.1)	5 (10.6)	2 (4.3)
精神障害						
不眠症	19 (20.7)	0	11 (12.1)	0	4 (8.5)	0
錯乱状態	5 (5.4)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	5 (10.6)	2 (4.3)
心臓障害						
頻脈	9 (9.8)	0	10 (11.0)	0	1 (2.1)	0

*：標準治療群のうちクロスオーバーにより本品投与後に認められた有害事象。

重篤な有害事象は、本品群で 44/92 例 (47.8%)、標準治療群で 44/91 例 (48.4%) に認められた。本品群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 12 例、発熱性好中球減少症、好中球減少症各 7 例、発熱 6 例、血小板減少症 4 例、貧血、COVID-19、敗血症、末梢腫脹、失語症、頭痛、肺塞栓症各 2 例であった。このうち、CRS 12 例、好中球減少症 5 例、血小板減少症、発熱各 3 例、貧血、発熱性好中球減少症、失語症各 2 例、敗血症 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

標準治療群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 9 例、発熱 7 例、急性腎障害 5 例、好中球減少症 4 例、貧血、大腸菌性敗血症、肺炎、錯乱状態各 2 例であった。このうち、発熱性好中球減少症 9 例、発熱 6 例、好中球減少症 4 例、急性腎障害 3 例、大腸菌性敗血症、錯乱状態各 2 例、貧血、肺炎各 1 例は標準治療との因果関係が否定されなかった。

標準治療群クロスオーバー症例で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 4 例、発熱性好中球減少症 3 例、脳症 2 例であった。このうち、CRS 4 例、発熱性好中球減少症 3 例、脳症 2 例は本品との因果関係が否定されなかった。

8.2 国際共同第Ⅱ相試験 (BCM-001 試験のコホート 2)

有害事象は本品群の 26/27 例 (96.3%) に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は、24/27 例 (88.9%) に認められた。発現割合が全 Grade で 10% 以上の有害事象は表 22 のとおりであった。

表 22 発現割合が 10%以上の有害事象 (BCM-001 試験コホート 2)

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	27 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	26 (96.3)	25 (92.6)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	22 (81.5)	22 (81.5)
血小板減少症	11 (40.7)	6 (22.2)
貧血	8 (29.6)	7 (25.9)
白血球減少症	5 (18.5)	4 (14.8)
リンパ球減少症	4 (14.8)	3 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	10 (37.0)	0
末梢性浮腫	5 (18.5)	0
胃腸障害		
便秘	3 (11.1)	1 (3.7)
下痢	3 (11.1)	0
悪心	3 (11.1)	0
免疫系障害		
CRS	13 (48.1)	0
神経系障害		
頭痛	4 (14.8)	0
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	3 (11.1)	1 (3.7)
低リン酸血症	3 (11.1)	0
感染症および寄生虫症		
大腸菌性尿路感染	3 (11.1)	1 (3.7)
血管障害		
高血圧	3 (11.1)	1 (3.7)

重篤な有害事象は、8/27 例 (29.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腹水、便秘、胃出血、CRS、血球貪食性リンパ組織球症、結膜炎、サイトメガロウイルス感染、敗血症性ショック、健忘、失語症、構語障害、嗜眠、傾眠、振戦、血小板減少症、心不全、潰瘍性角膜炎、筋力低下、頭頸部扁平上皮癌、錯乱状態各 1 例であった。このうち、CRS、血球貪食性リンパ組織球症、健忘、失語症、構語障害、嗜眠、傾眠、振戦、血小板減少症、潰瘍性角膜炎、結膜炎、筋力低下、錯乱状態各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

8.3 海外第Ⅱ相試験 (017006 試験)

有害事象は本品群の 59/61 例 (96.7%) に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は、48/61 例 (78.7%) に認められた。発現割合が全 Grade で 10%以上の有害事象は表 23 のとおりであった。

表 23 発現割合が 10%以上の有害事象 (017006 試験)

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	59 (96.7)	48 (78.7)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	31 (50.8)	29 (47.5)
貧血	19 (31.1)	7 (11.5)
血小板減少症	17 (27.9)	12 (19.7)
白血球減少症	14 (23.0)	13 (21.3)
リンパ球減少症	8 (13.1)	8 (13.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	24 (39.3)	0
末梢性浮腫	9 (14.8)	0
神経系障害		
振戦	10 (16.4)	0
浮動性めまい	8 (13.1)	0
頭痛	7 (11.5)	1 (1.6)
胃腸障害		
悪心	15 (24.6)	1 (1.6)
下痢	10 (16.4)	0
便秘	8 (13.1)	0
免疫系障害		
CRS	23 (37.7)	1 (1.6)
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	11 (18.0)	2 (3.3)
低マグネシウム血症	11 (18.0)	1 (1.6)
食欲減退	8 (13.1)	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	8 (13.1)	0
呼吸困難	7 (11.5)	1 (1.6)
精神障害		
錯乱状態	9 (14.8)	2 (3.3)
不眠症	8 (13.1)	0
血管障害		
低血圧	11 (18.0)	1 (1.6)

重篤な有害事象は、20/61 例 (32.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、CRS 8 例、錯乱状態 3 例、上部消化管出血、筋力低下、肺塞栓症各 2 例、下部消化管出血、胃閉塞、菌血症、COVID-19、COVID-19 肺炎、ブドウ球菌感染、ステノトロフォモナス性敗血症、関節痛、頸部痛、失見当識、転倒、股関節部骨折、血中ビリルビン増加、体重減少、発熱性好中球減少症、食欲減退、頭痛、低血圧各 1 例であった。このうち、CRS 8 例、錯乱状態 3 例、失見当識、発熱性好中球減少症、COVID-19、筋力低下各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

9. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

9.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

10. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bに対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bにおける新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年11月21日

申請品目

[販売名] ブレヤンジ静注
[一般的名称] リソカブタゲン マラルユーセル
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和4年3月25日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「6.R.2 有効性について」の項における検討の結果、自家HSCT適応の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3B患者を対象としたBCM-003試験において、主要評価項目とされたIRC判定によるEFSについて、本品群で標準治療群と比較して統計学的に有意な延長が認められたこと等から、1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3B患者に対する本品の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「6.R.3 安全性について」の項における検討の結果、1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3B患者に対する本品投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認効能に対する承認時に注意が必要と判断された有害事象³³⁾と同様であり、本品の投与にあたっては、既承認効能と同様にこれらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本品の投与にあたって、上記の有害事象の発現に対応できる十分な設備の整った医療施設において、LBCL及びFL3Bの治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本品は忍容可能であると判断した。

³³⁾ CRS、血球貪食性リンパ組織球症、神経障害、感染症、骨髄抑制、過敏症、低γグロブリン血症及びTLS(令和3年2月2日付け審査報告書 ブレヤンジ静注)

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告(1)の「6.R.4 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、臨床試験の対象患者の組織型及び前治療歴に加えて、BCM-003試験の対象となった再発患者は一次治療によりCRを達成してから12カ月以内に再発した患者であること等を添付文書の「臨床成績」の項に記載し、「効能、効果又は性能」及び「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」の項は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり、以下のように設定することが適切と判断した。

[効能、効果又は性能]

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

- びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

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

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

- 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3Bと診断された患者に投与すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記のように「効能、効果又は性能」及び「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」の項を設定するように申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告(1)の「6.R.5 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の「用法及び用量又は使用方法」として既承認と同一の内容を設定することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 製造販売後調査計画(案)について

申請時には、1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bにおける本品の安全性プロファイルは既承認効能における本品の安全性プロファイルと同様である等の理由から、表24に示す製造販売後調査計画案が提示された。本品の初回承認時に計画された製造販売後データベース調査の対象患者を、1レジメン以上の治療歴のある再発又は難治性のLBCL及びFL3Bにまで拡大し、本品が投

与された全例を対象とする計画である。

機構は、既承認効能及び本申請における追加効能の患者を合わせて予定症例数を 300 例とすることで本品の再発又は難治性の LBCL 及び FL3B に対する安全性及び有効性に関するデータの収集は可能であり、審査報告 (1) の「7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項で検討したとおり、製造販売後調査の計画については、申請者の計画どおり設定することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

表 24 製造販売後調査の骨子

目的	使用実態下における本品の安全性及び有効性の評価
調査方法	全例調査方式 Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) が所有するレジストリデータベース (FormsNet) に蓄積されるデータのうち、日本造血細胞移植データセンターを経由して本調査の対象集団に該当するデータを申請者が入手する。
対象患者	再発又は難治性の LBCL 及び FL 患者
観察期間	最長 8 年間
予定症例数	300 例
主な調査項目	<安全性の検討事項> CRS、神経系事象、感染症、低 γ グロブリン血症、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)、TLS、血球減少 (骨髄機能不全を含む)、自己免疫障害、移植片対宿主病の増悪、二次発がん (レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異に起因する発がんを含む)、過敏症、脳浮腫、妊娠及び授乳への影響及び長期の安全性 <有効性> 最良治療効果、PFS、OS

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間 (令和 13 年 3 月 21 日まで) と設定する。

[効能、効果又は性能]

以下の再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**

- **びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、~~T細胞／組織球豊富大細胞型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。

(取消線部削除)

[用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

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

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-130℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の2日前から7日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。

フルダラビンリン酸エステルとして 30 mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として 300 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として CD8 陽性細胞（20×10⁶～50×10⁶個）及び CD4 陽性細胞（20×10⁶～50×10⁶個）を、合計細胞数が体重を問わず 100×10⁶個を目標（範囲：44×10⁶～100×10⁶個）に、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の比が 1（範囲：0.8～1.2）となるよう、CD8 陽性細胞を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

(変更なし)

[承認条件]

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者

の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the curve	血中濃度一時間曲線下面積
BCM-001 試験		JCAR017- BCM-001 試験
BCM-003 試験		JCAR017- BCM-003 試験
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CD	cluster of differentiation	細胞表面抗原の国際分類
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLBCL NOS	diffuse large B-cell lymphoma, Not otherwise specified	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特定型
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬局
FL3B	follicular lymphoma grade 3B	濾胞性リンパ腫 グレード 3B
HDCT	high dose chemotherapy	大量化学療法
HGBCL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
HSCT	hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
ICU	intensive care unit	集中治療室
IPI	international prognostic index	国際予後指標
IRC	Independent Response Committee	独立治療効果判定委員会
LBCL	large B-cell lymphoma	大細胞型 B 細胞リンパ腫
LD 化学療法	lymphodepleting chemotherapy	リンパ球除去化学療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬品用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
NE	not evaluable	効果判定データがない、又は判定不能
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PMBCL	primary mediastinal large B-cell lymphoma	原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
sAAIPI	second-line age-adjusted IPI	
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス

SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
tFL	transformed follicular lymphoma	形質転換濾胞性リンパ腫
THRLBCL	T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	T細胞/組織球豊富大細胞型B細胞リンパ腫
tiNHL	transformed indrent non-Hodgkin lymphoma	形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
シクロホスファミド	Cyclophosphamide Hydrate	シクロホスファミド水和物
承認申請		製造販売承認申請
トシリズマブ	Tocilizumab (Genetical Recombination)	トシリズマブ (遺伝子組換え)
フルダラビン	Fludarabine Phosphate	フルダラビンリン酸エステル
本品		ブレヤンジ静注