ブレヤンジ静注に関する資料

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

リソカブタゲン　マラルユーセルは、本邦で、2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（R/R LBCL）及び再発又は難治性の Grade 3B の濾胞性リンパ腫（R/R FL3B）（組織型及び前治療歴の詳細は省略）の適応を有している。今回の製造販売承認事項一部変更承認申請では、1 レジメンの前治療歴を有する R/R LBCL 及び R/R FL3B に対する新たな適応を追加する。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯は、第 2 部に記載した。第 2 部での当該内容の記載箇所を Table 1-1 に示す。また、本申請での開発の経緯図を Table 1-2 に示す。

Table 1-1: 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の第 2 部での記載箇所

	第 2 部での記載箇所
起原又は発見の経緯、対象疾患、現行の治療（類似する他の治療法との比較等）、開発の経緯、規制当局とのやりとり、申請に至った経緯	2.5.1 項　製品開発の根拠
本品の有効性及び安全性	2.5.4 項　有効性の概括評価 2.5.5 項　安全性の概括評価
本品の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 項　ベネフィットとリスクに関する結論

Table 1-2: 開発の経緯図

開発相	試験番号	対象患者	海外/国内	実施期間
第 2 相	017006	再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者	海外	2018 年 7 月～継続中
	JCAR017-BCM-001	再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者	国際共同	20[redacted] 年[redacted] 月～継続中
第 3 相	JCAR017-BCM-003	再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者	国際共同	2018 年 10 月～継続中

NHL = 非ホジキンリンパ腫

1 外国における使用状況

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請で追加する、前治療歴数が 1 レジメンの再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び Grade 3B の濾胞性リンパ腫に対して、米国では 2022 年 6 月に承認を取得した。欧州では、2022 年[redacted]月に承認申請を行っており、2022 年 10 月時点で審査中である。

企業中核データシート（CCDS）及び米国添付文書を添付する。

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

LISOCABTAGENE MARALEUCEL

CONFIDENTIAL

Approval Date: [redacted]

Replaces Document Dated: [redacted]

※2-59ページは非公開のため削除した

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BREYANZI safely and effectively. See full prescribing information for BREYANZI.

BREYANZI® (lisocabtagene maraleucel) suspension for intravenous infusion
Initial U.S. Approval: 2021

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITIES

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Cytokine Release Syndrome (CRS), including fatal or life-threatening reactions, occurred in patients receiving BREYANZI. Do not administer BREYANZI to patients with active infection or inflammatory disorders. Treat severe or life-threatening CRS with tocilizumab with or without corticosteroids (2.2, 2.3, 5.1).**
- **Neurologic toxicities, including fatal or life-threatening reactions, occurred in patients receiving BREYANZI, including concurrently with CRS, after CRS resolution, or in the absence of CRS. Monitor for neurologic events after treatment with BREYANZI. Provide supportive care and/or corticosteroids as needed (2.2, 2.3, 5.2).**
- **BREYANZI is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the BREYANZI REMS (5.3).**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1), LBCL after one line of therapy	6/2022
Dosage and Administration (2.1)	6/2022
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.5, 5.6, 5.9)	6/2022

----------INDICATIONS AND USAGE----------

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 (1); 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 (1); or
- relapsed or refractory disease after two or more lines of systemic therapy (1).

Limitations of Use: BREYANZI is not indicated for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma (1, 14).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

For autologous use only. For intravenous use only.

- Do NOT use a leukodepleting filter (2.2).
- Administer a lymphodepleting regimen of fludarabine and cyclophosphamide before infusion of BREYANZI (2.2).
- Verify the patient's identity prior to infusion (2.2).
- Premedicate with acetaminophen and an H_1 antihistamine (2.2).
- Confirm availability of tocilizumab prior to infusion (2.2, 5.1).
- Dosing of BREYANZI is based on the number of chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells (2.1).
- For LBCL after one line of therapy, the dose is 90 to 110 × 10^6 CAR-positive viable T cells (2.1).
- For LBCL after two or more lines of therapy, the dose is 50 to 110 × 10^6 CAR-positive viable T cells (2.1).
- Administer BREYANZI in a REMS-certified healthcare facility (2.2, 5.1, 5.2, 5.3).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- BREYANZI is a cell suspension for infusion (3).
- A single dose of BREYANZI consists of 1:1 CAR-positive viable T cells of the CD8 and CD4 components, with each component supplied separately in one to four single-dose 5 mL vials (3). Each mL contains ≥ 1.5 × 10^6 to 70 × 10^6 CAR-positive viable T cells (3).

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4).

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hypersensitivity Reactions: Monitor for hypersensitivity reactions during infusion (5.4).
- Serious Infections: Monitor patients for signs and symptoms of infection; treat appropriately (5.5).
- Prolonged Cytopenias: Patients may exhibit Grade 3 or higher cytopenias for several weeks following BREYANZI infusion. Monitor complete blood counts (5.6).
- Hypogammaglobulinemia: Monitor and consider immunoglobulin replacement therapy (5.7).
- Secondary Malignancies: In the event that a secondary malignancy occurs after treatment with BREYANZI, contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-805-4555 (5.8).
- Effects on Ability to Drive and Use Machines: Advise patients to refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities, such as operating heavy or potentially dangerous machinery for at least 8 weeks after BREYANZI administration (5.9).

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common nonlaboratory adverse reactions (incidence ≥ 30%) are fever, cytokine release syndrome, fatigue, musculoskeletal pain, and nausea. The most common Grade 3-4 laboratory abnormalities (≥ 30%) include lymphocyte count decrease, neutrophil count decrease, platelet count decrease, and hemoglobin decrease (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 7/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITIES

- **Cytokine Release Syndrome (CRS), including fatal or life-threatening reactions, occurred in patients receiving BREYANZI. Do not administer BREYANZI to patients with active infection or inflammatory disorders. Treat severe or life-threatening CRS with tocilizumab with or without corticosteroids *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3) and Warnings and Precautions (5.1)]*.**
- **Neurologic toxicities, including fatal or life-threatening reactions, occurred in patients receiving BREYANZI, including concurrently with CRS, after CRS resolution, or in the absence of CRS. Monitor for neurologic events after treatment with BREYANZI. Provide supportive care and/or corticosteroids as needed *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3) and Warnings and Precautions (5.2)]*.**
- **BREYANZI is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the BREYANZI REMS *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

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 (CNS) lymphoma *[see Clinical Studies (14)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For autologous use only. For intravenous use only.

2.1 Dose

See the respective Certificate of Release for Infusion (RFI Certificate) for each component, for the actual cell counts and volumes to be infused *[see Dosage and Administration (2.2) and Dosage Forms and Strengths (3)]*.

Relapsed or Refractory LBCL After One Line of Therapy

A single dose of BREYANZI contains 90 to 110 × 10^6 CAR-positive viable T cells (consisting of 1:1 CAR-positive viable T cells of the CD8 and CD4 components), with each component supplied separately in one to four single-dose vials.

Relapsed or Refractory LBCL After Two or More Lines of Therapy

A single dose of BREYANZI contains 50 to 110 × 10^6 CAR-positive viable T cells (consisting of 1:1 CAR-positive viable T cells of the CD8 and CD4 components), with each component supplied separately in one to four single-dose vials.

2.2 Administration

BREYANZI is for autologous use only. The patient's identity must match the patient identifiers on the BREYANZI cartons, vials and syringe labels. Do not infuse BREYANZI if the information on the patient-specific labels does not match the intended patient.

Preparing the Patient for BREYANZI

Confirm the availability of BREYANZI before starting lymphodepleting chemotherapy.

Pretreatment

Administer the lymphodepleting chemotherapy regimen before infusion of BREYANZI: fludarabine 30 mg/m^2/day intravenously (IV), and cyclophosphamide 300 mg/m^2/day IV for 3 days. See the prescribing information for fludarabine and cyclophosphamide for information on dose adjustment in renal impairment.

Infuse BREYANZI 2 to 7 days after completion of lymphodepleting chemotherapy.

Delay the infusion of BREYANZI if the patient has unresolved serious adverse events from preceding chemotherapies, active uncontrolled infection, or active graft-versus-host disease (GVHD).

Premedication

To minimize the risk of infusion reactions, premedicate the patient with acetaminophen (650 mg orally) and diphenhydramine (25-50 mg, IV or orally), or another H1-antihistamine, 30 to 60 minutes prior to treatment with BREYANZI.

Avoid prophylactic use of systemic corticosteroids, as they may interfere with the activity of BREYANZI.

Receipt of BREYANZI

- BREYANZI is shipped directly to the cell-associated lab or clinical pharmacy associated with the infusion center in the vapor phase of a liquid nitrogen shipper.
- Confirm the patient's identity with the patient identifiers on the shipper.
- If the patient is not expected to be ready for administration before the shipper expires and the infusion site is qualified for onsite storage, transfer BREYANZI to onsite vapor phase of liquid nitrogen storage prior to preparation.
- If the patient is not expected to be ready for administration before the shipper expires and the infusion site is not qualified for onsite storage, contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-805-4555 to arrange for return shipment.

Preparing BREYANZI

Before *thawing the vials*

- Confirm the patient's identity with the patient identifiers on the RFI Certificate.
- Read the RFI Certificate (affixed inside the shipper) for information on the number of syringes you will need to administer the CD8 and CD4 components (syringe labels are provided with the RFI Certificate). There is a separate RFI Certificate for each cell component.
- Confirm tocilizumab and emergency equipment are available prior to infusion and during the recovery period.
- Confirm the infusion time in advance and adjust the start time of BREYANZI thaw such that it will be available for infusion when the patient is ready.

Thawing the vials

1. Confirm the patient's identity with the patient identifiers on the outer carton and on the syringe labels.

   Once the vials of CAR-positive viable T cells (CD8 component and CD4 component) are removed from frozen storage, the thaw must be carried to completion and the cells administered within 2 hours.

2. Remove the CD8 component carton and CD4 component carton from the outer carton.
3. Confirm the patient's identity with the patient identifiers on the inner carton.
4. Open each inner carton and visually inspect the vial(s) for damage. If the vials are damaged, contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-805-4555.
5. Confirm the patient's identity with the patient identifiers on the vials.
6. Carefully remove the vials from the cartons, place vials on a protective barrier pad, and thaw at room temperature until there is no visible ice in the vials. Thaw all of the vials at the same time. **Keep the CD8 and CD4 components separate.**

Dose preparation

- Prepare BREYANZI using sterile technique.
- Based on the concentration of CAR-positive viable T cells for each component, more than one vial of each of the CD8 and CD4 components may be required to complete a dose. A separate syringe should be prepared for each CD8 or CD4 component vial received.

Note: The volume to be drawn up and infused may differ for each component as indicated on the RFI Certificate. Do NOT draw up excess volume into the syringe.

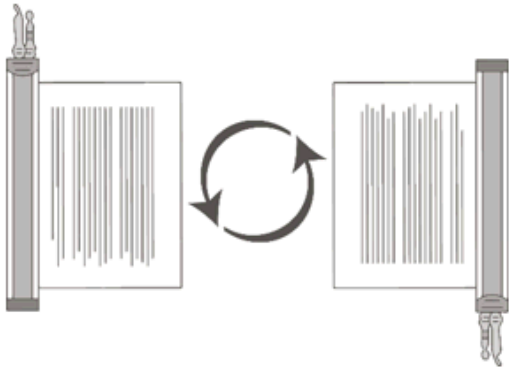
- Each vial contains 5 mL with a total extractable volume of 4.6 mL of CD8 or CD4 component T cells. The RFI Certificate for each component indicates the volume (mL) of cells to be drawn up into each syringe. Use the smallest Luer-lock tip syringe necessary (1, 3, or 5 mL) to draw up the specified volume from each vial. A 5 mL syringe should not be used for volumes less than 3 mL.

7. **Prepare the syringe(s) of the CD8 component first.** Affix the CD8 syringe labels to the syringe(s) prior to pulling the required volume into the syringe(s).

   Note: It is important to confirm that the volume drawn up for each component matches the volume specified in the respective RFI Certificate. Do NOT draw up excess volume into the syringe.

Withdrawal of the required volume of cells from each vial into a separate syringe should be carried out using the following instructions:

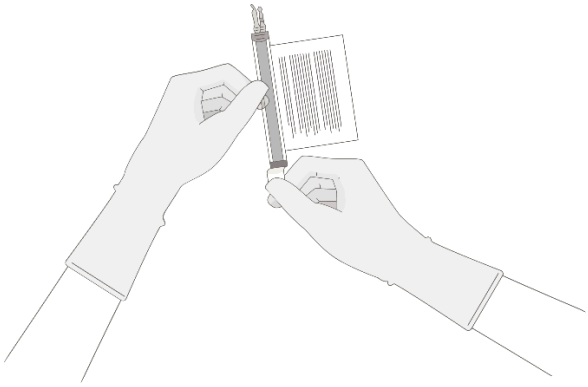
8. Hold the thawed vial(s) upright and gently invert the vial(s) 5 times to mix the cell product. If any clumping is apparent, continue to invert the vial(s) until clumps have dispersed and cells appear to be evenly resuspended.

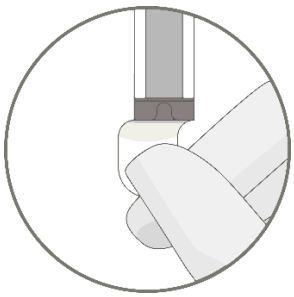


Vial upright → Vial inverted

9. Visually inspect the thawed vial(s) for damage or leaks. Do not use if the vial is damaged or if the clumps do not disperse; contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-805-4555. The liquid in the vials should be slightly opaque to opaque, colorless to yellow or brownish-yellow.
10. Remove the polyaluminum cover (if present) from the bottom of the vial and swab the septum with an alcohol wipe. Allow to air dry before proceeding.

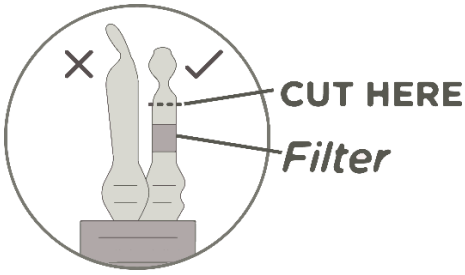
    NOTE: The absence of the polyaluminum cover does not impact the sterility of the vial.

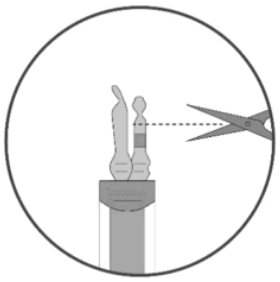




11. Keeping the vial(s) upright, cut the seal on the tubing line on the top of the vial immediately above the filter to open the air vent on the vial.

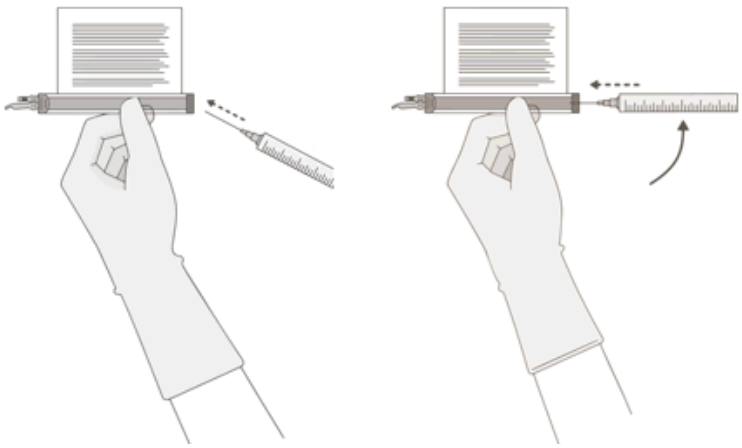
    NOTE: Be careful to select the correct tubing line with the filter. Cut ONLY the tubing <u>with</u> a filter.





12. Hold a 20-gauge, 1-1 ½ inch needle, with the opening of the needle tip away from the retrieval port septum.
    a. Insert the needle into the septum at a 45°- 60° angle to puncture the retrieval port septum.
    b. Increase the angle of the needle gradually as the needle enters the vial.

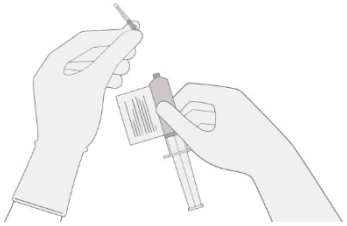
a b

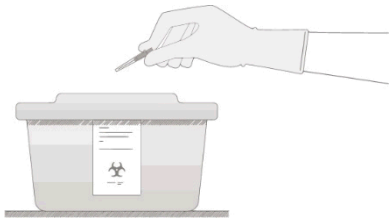


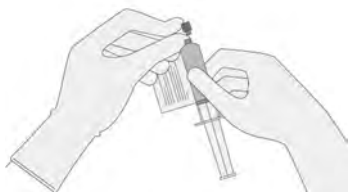
13. WITHOUT drawing air into the syringe, slowly withdraw the target volume (as specified in the RFI Certificate). Carefully inspect the syringe for signs of debris prior to proceeding. If there is debris, contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-805-4555.

14. Verify that the volume of CD8/CD4 component matches the volume specified for the relevant component in the RFI Certificate.

    Once the volume is verified, remove the syringe/needle from the vial, carefully detach the needle from the syringe and cap the syringe.







15. Continue to keep the vial horizontal and return it to the carton to avoid leaking from the vial.
16. Dispose of any unused portion of BREYANZI (according to local biosafety guidelines).
17. Repeat the process steps 7-16 for the CD4 Component.
18. Transport the labeled CD8 and CD4 syringes to the bedside by placing with protective barrier pad inside an insulated room temperature container.

<u>BREYANZI Administration</u>

- **Do NOT** use a leukodepleting filter.
- Ensure tocilizumab and emergency equipment are available prior to infusion and during the recovery period.
- Confirm the patient's identity matches the patient identifiers on the syringe label.
- Once BREYANZI has been drawn into syringes, proceed with administration as soon as possible. The total time from removal from frozen storage to patient administration should not exceed 2 hours as indicated by the time entered on the syringe label.

1. Use intravenous normal saline to flush all the infusion tubing prior to and after each CD8 or CD4 component administration.
2. Administer the entire volume of the CD8 component intravenously at an infusion rate of approximately 0.5 mL/minute, using the closest port or Y-arm.

NOTE: The time for infusion will vary but will usually be less than 15 minutes for each component.

3. If more than one syringe is required for a full cell dose of the CD8 component, administer the volume in each syringe consecutively without any time between administering the contents of the syringes (unless there is a clinical reason (e.g., infusion reaction) to hold the dose).
4. After the CD8 component has been administered, flush the tubing with normal saline, using enough volume to clear the tubing and the length of the IV catheter.
5. Administer the CD4 component second, immediately after administration of the CD8 component is complete, using steps 1-4, as described for the CD8 component. Following administration of the CD4 component, flush the tubing with normal saline, using enough volume to clear the tubing and the length of the IV catheter.

BREYANZI contains human blood cells that are genetically modified with replication-incompetent, self-inactivating lentiviral vector. Follow universal precautions and local biosafety guidelines applicable for the handling and disposal, to avoid potential transmission of infectious diseases.

Monitoring

- Administer BREYANZI at a REMS-certified healthcare facility.
- Monitor patients daily for at least 7 days following BREYANZI infusion at a REMS-certified healthcare facility for signs and symptoms of CRS and neurologic toxicities.
- Instruct patients to remain within proximity of the certified healthcare facility for at least 4 weeks following infusion.
- Instruct patients to refrain from driving or hazardous activities for at least 8 weeks following infusion.

2.3 Management of Severe Adverse Reactions

Cytokine Release Syndrome

Identify cytokine release syndrome (CRS) based on clinical presentation *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Evaluate for and treat other causes of fever, hypoxia, and hypotension. If CRS is suspected, manage according to the recommendations in Table 1. Patients who experience Grade 2 or higher CRS (e.g., hypotension not responsive to fluids, or hypoxia requiring supplemental oxygenation) should be monitored with continuous cardiac telemetry and pulse oximetry. For patients experiencing severe CRS, consider performing an echocardiogram to assess cardiac function. For severe or life-threatening CRS, consider intensive-care supportive therapy.

If concurrent neurologic toxicity is suspected during CRS, administer:

- Corticosteroids according to the more aggressive intervention based on the CRS and neurologic toxicity grades in Tables 1 and 2
- Tocilizumab according to the CRS grade in Table 1
- Antiseizure medication according to the neurologic toxicity in Table 2

Table 1: CRS Grading and Management Guidance

CRS Grade[a]	Tocilizumab	Corticosteroids[b]
Grade 1 Fever	If less than 72 hours after infusion, consider tocilizumab 8 mg/kg IV over 1 hour (not to exceed 800 mg). If 72 hours or more after infusion, treat symptomatically.	If less than 72 hours after infusion, consider dexamethasone 10 mg IV every 24 hours. If 72 hours or more after infusion, treat symptomatically.
Grade 2 Symptoms require and respond to moderate intervention. Oxygen requirement less than 40% FiO_2, or hypotension responsive to fluids or low dose of one vasopressor, or Grade 2 organ toxicity.	Administer tocilizumab 8 mg/kg IV over 1 hour (not to exceed 800 mg). Repeat tocilizumab every 8 hours as needed if not responsive to intravenous fluids or increasing supplemental oxygen. Limit to a maximum of 3 doses in a 24-hour period; maximum total of 4 doses.	If less than 72 hours after infusion, administer dexamethasone 10 mg IV every 12-24 hours. If 72 hours or more after infusion, consider dexamethasone 10 mg IV every 12-24 hours.
	If no improvement within 24 hours or rapid progression, repeat tocilizumab and escalate dose and frequency of dexamethasone (10-20 mg IV every 6 to 12 hours). If no improvement or continued rapid progression, maximize dexamethasone, switch to high-dose methylprednisolone 2 mg/kg if needed. After 2 doses of tocilizumab, consider alternative immunosuppressants. Do not exceed 3 doses tocilizumab in 24 hours, or 4 doses in total.	
Grade 3 Symptoms require and respond to aggressive intervention. Oxygen requirement greater than or equal to 40% FiO_2, or hypotension requiring high-dose or multiple vasopressors, or Grade 3 organ toxicity, or Grade 4 transaminitis.	Per Grade 2.	Administer dexamethasone 10 mg IV every 12 hours.
	If no improvement within 24 hours or rapid progression of CRS, repeat tocilizumab and escalate dose and frequency of dexamethasone (10-20 mg IV every 6 to 12 hours). If no improvement or continued rapid progression, maximize dexamethasone, switch to high-dose methylprednisolone 2 mg/kg if needed. After 2 doses of tocilizumab, consider alternative immunosuppressants. Do not exceed 3 doses tocilizumab in 24 hours, or 4 doses in total.	

Table 1: CRS Grading and Management Guidance

CRS Grade[a]	Tocilizumab	Corticosteroids[b]
Grade 4 Life-threatening symptoms Requirements for ventilator support or continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) or Grade 4 organ toxicity (excluding transaminitis).	Per Grade 2.	Administer dexamethasone 20 mg IV every 6 hours.
	If no improvement within 24 hours or rapid progression of CRS, escalate tocilizumab and corticosteroid use. If no improvement or continued rapid progression, maximize dexamethasone, switch to high-dose methylprednisolone 2 mg/kg if needed. After 2 doses of tocilizumab, consider alternative immunosuppressants. Do not exceed 3 doses tocilizumab in 24 hours, or 4 doses in total.	

[a] Lee criteria for grading CRS (Lee et al, 2014).

[b] If corticosteroids are initiated, continue corticosteroids for at least 3 doses or until complete resolution of symptoms, and consider corticosteroid taper.

Neurologic Toxicity

Monitor patients for signs and symptoms of neurologic toxicities (Table 2). Rule out other causes of neurologic symptoms. Provide intensive care supportive therapy for severe or life-threatening neurologic toxicities. If neurologic toxicity is suspected, manage according to the recommendations in Table 2.

If concurrent CRS is suspected during neurologic toxicity, administer:

- Corticosteroids according to the more aggressive intervention based on the CRS and neurologic toxicity grades in Tables 1 and 2
- Tocilizumab according to the CRS grade in Table 1
- Antiseizure medication according to the neurologic toxicity in Table 2

Table 2: Neurologic Toxicity (NT) Grading and Management Guidance

NT Grade[a]	Corticosteroids and Antiseizure Medication
Grade 1	Start non-sedating, antiseizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. If 72 hours or more after infusion, observe. If less than 72 hours after infusion, consider dexamethasone 10 mg IV every 12 to 24 hours for 2 to 3 days.

Table 2: Neurologic Toxicity (NT) Grading and Management Guidance

NT Grade[a]	Corticosteroids and Antiseizure Medication
Grade 2	Start non-sedating, antiseizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. Dexamethasone 10 mg IV every 12 hours for 2-3 days, or longer for persistent symptoms. Consider taper for a total steroid exposure of greater than 3 days. If no improvement after 24 hours or worsening of neurologic toxicity, increase the dose and/or frequency of dexamethasone up to a maximum of 20 mg IV every 6 hours. If no improvement after another 24 hours, rapidly progressing symptoms, or life-threatening complications arise, give methylprednisolone (2 mg/kg loading dose, followed by 2 mg/kg divided 4 times a day; taper within 7 days).
Grade 3	Start non-sedating, antiseizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. Dexamethasone 10 to 20 mg IV every 8 to 12 hours. Steroids are not recommended for isolated Grade 3 headaches. If no improvement after 24 hours or worsening of neurologic toxicity, escalate to methylprednisolone (dose and frequency as per Grade 2). If cerebral edema is suspected, consider hyperventilation and hyperosmolar therapy. Give high-dose methylprednisolone (1-2 g, repeat every 24 hours if needed; taper as clinically indicated) and cyclophosphamide 1.5 g/m^2.
Grade 4	Start non-sedating, antiseizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. Dexamethasone 20 mg IV every 6 hours. If no improvement after 24 hours or worsening of neurologic toxicity, escalate to methylprednisolone (dose and frequency as per Grade 2). If cerebral edema is suspected, consider hyperventilation and hyperosmolar therapy. Give high-dose methylprednisolone (1-2 g, repeat every 24 hours if needed; taper as clinically indicated), and cyclophosphamide 1.5 g/m^2.

[a] NCI CTCAE criteria for grading neurologic toxicities, version 4.03.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

BREYANZI is a cell suspension for infusion.

A single dose of BREYANZI contains CAR-positive viable T cells that consist of CD8 and CD4 components, with each component supplied separately in single-dose vials *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

More than one vial of each of the CD8 component and/or CD4 component may be needed to achieve the dose of BREYANZI.

Each vial contains between 6.9×10^6 and 322 x 10^6 CAR-positive viable T cells in 4.6 mL cell suspension (between 1.5×10^6 and 70 x 10^6 CAR-positive viable T cells/mL).

The infusion volume is calculated based on the concentration of cryopreserved drug product CAR-positive viable T cells. The volume may differ for each component infused. See the RFI Certificate for details *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytokine Release Syndrome

Cytokine release syndrome (CRS), including fatal or life-threatening reactions, occurred following treatment with BREYANZI. Among patients receiving BREYANZI for LBCL (N=418), CRS occur in 46% (190/418), including ≥ Grade 3 CRS (Lee grading system[1]) in 3.1% of patients.

In patients receiving BREYANZI after two or more lines of therapy for LBCL, CRS occurred in 46% (122/268), including ≥ Grade 3 CRS in 4.1% of patients. One patient had fatal CRS and 2 had ongoing CRS at time of death. The median time to onset was 5 days (range: 1 to 15 days). CRS resolved in 98% with a median duration of 5 days (range: 1 to 17 days).

In patients receiving BREYANZI after one line of therapy for LBCL, CRS occurred in 45% (68/150), including Grade 3 CRS in 1.3% of patients. The median time to onset was 4 days (range: 1 to 63 days). CRS resolved in all patients with a median duration of 4 days (range: 1 to 16 days).

The most common manifestations of CRS (≥ 10%) included fever (94%), hypotension (42%), tachycardia (28%), chills (23%), hypoxia (16%), and headache (12%) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Serious events that may be associated with CRS include cardiac arrhythmias (including atrial fibrillation and ventricular tachycardia), cardiac arrest, cardiac failure, diffuse alveolar damage, renal insufficiency, capillary leak syndrome, hypotension, hypoxia, and hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Ensure that 2 doses of tocilizumab are available prior to infusion of BREYANZI.

Of the 418 patients who received BREYANZI for LBCL, 23% received tocilizumab and/or a corticosteroid for CRS, including 10% who received tocilizumab only and 2.2% who received corticosteroids only.

Monitor patients daily for at least 7 days following BREYANZI infusion at a REMS-certified healthcare facility for signs and symptoms of CRS. Monitor patients for signs or symptoms of CRS for at least 4 weeks after infusion. At the first sign of CRS, institute treatment with supportive care, tocilizumab, or tocilizumab and corticosteroids as indicated *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Counsel patients to seek immediate medical attention should signs or symptoms of CRS occur at any time *[see Patient Counseling Information (17)]*.

5.2 Neurologic Toxicities

Neurologic toxicities that were fatal or life-threatening, including immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), occurred following treatment with BREYANZI. Serious events including cerebral edema and seizures occurred with BREYANZI. Fatal and serious cases of leukoencephalopathy, some attributable to fludarabine, also occurred.

In patients receiving BREYANZI after two or more lines of therapy for LBCL, CAR T cell-associated neurologic toxicities occurred in 35% (95/268), including ≥ Grade 3 cases in 12% of patients. Three patients had fatal neurologic toxicity and 7 had ongoing neurologic toxicity at time of death. The median time to onset of neurotoxicity was 8 days (range: 1 to 46 days). Neurologic toxicities resolved in 85% with a median duration of 12 days (range: 1 to 87 days).

In patients receiving BREYANZI after one line of therapy for LBCL, CAR T cell-associated neurologic toxicities occurred in 27% (41/150) of patients, including Grade 3 cases in 7% of patients. The median time to onset of neurologic toxicity was 8 days (range: 1 to 63 days). The median duration of neurologic toxicity was 6 days (range: 1 to 119 days).

In all patients combined receiving BREYANZI for LBCL, neurologic toxicities occurred in 33% (136/418), including ≥ Grade 3 cases in 10% of patients. The median time to onset was 8 days (range: 1 to 63), with 87% of cases developing by 16 days. Neurologic toxicities resolved in 85% of patients with a median duration of 11 days (range: 1 to 119 days). Of patients developing neurotoxicity, 77% (105/136) also developed CRS.

The most common neurologic toxicities (≥ 5%) included encephalopathy (20%), tremor (13%), aphasia (8%), headache (6%), dizziness (6%), and delirium (5%).

Monitor patients daily at least for at least 7 days following BREYANZI infusion at a REMS-certified healthcare facility for signs and symptoms of neurologic toxicities and assess for other causes of neurological symptoms. Monitor patients for signs or symptoms of neurologic toxicities for at least 4 weeks after infusion and treat promptly. Manage neurologic toxicity with supportive care and/or corticosteroid as needed *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Counsel patients to seek immediate medical attention should signs or symptoms of neurologic toxicity occur at any time *[see Patient Counseling Information (17)]*.

5.3 BREYANZI REMS

Because of the risk of CRS and neurologic toxicities, BREYANZI is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the BREYANZI REMS *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*. The required components of the BREYANZI REMS are:

- Healthcare facilities that dispense and administer BREYANZI must be enrolled and comply with the REMS requirements.
- Certified healthcare facilities must have on-site, immediate access to tocilizumab.
- Ensure that a minimum of 2 doses of tocilizumab are available for each patient for infusion within 2 hours after BREYANZI infusion, if needed for treatment of CRS.
- Certified healthcare facilities must ensure that healthcare providers who prescribe, dispense, or administer BREYANZI are trained on the management of CRS and neurologic toxicities.

Further information is available at www.BreyanziREMS.com, or contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-423-5436.

5.4 Hypersensitivity Reactions

Allergic reactions may occur with the infusion of BREYANZI. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may be due to dimethyl sulfoxide (DMSO).

5.5 Serious Infections

Severe infections, including life-threatening or fatal infections, have occurred in patients after BREYANZI infusion.

In patients receiving BREYANZI for LBCL, infections of any grade occurred in 36%, with Grade 3 or higher infections occurred in 12% of all patients. Grade 3 or higher infections with an unspecified pathogen occurred in 7%, bacterial infections in 4.3%, viral infections in 1.9%, and fungal infections in 0.5%.

Febrile neutropenia developed after BREYANZI infusion in 8% of patients with LBCL. Febrile neutropenia may be concurrent with CRS. In the event of febrile neutropenia, evaluate for infection and manage with broad-spectrum antibiotics, fluids, and other supportive care as medically indicated.

Monitor patients for signs and symptoms of infection before and after BREYANZI administration and treat appropriately. Administer prophylactic antimicrobials according to standard institutional guidelines.

Avoid administration of BREYANZI in patients with clinically significant, active systemic infections.

Viral Reactivation

Hepatitis B virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death, can occur in patients treated with drugs directed against B cells.

In patients who received BREYANZI for LBCL, 15 of the 16 patients with a prior history of HBV were treated with concurrent antiviral suppressive therapy. Perform screening for HBV, HCV, and HIV in accordance with clinical guidelines before collection of cells for manufacturing. In patients with prior history of HBV, consider concurrent antiviral suppressive therapy to prevent HBV reactivation per standard guidelines.

5.6 Prolonged Cytopenias

Patients may exhibit cytopenias not resolved for several weeks following lymphodepleting chemotherapy and BREYANZI infusion.

Grade 3 or higher cytopenias persisted at Day 29 following BREYANZI infusion in 36% of patients with LBCL and included thrombocytopenia in 28%, neutropenia in 21%, and anemia in 6%.

Monitor complete blood counts prior to and after BREYANZI administration.

5.7 Hypogammaglobulinemia

B-cell aplasia and hypogammaglobulinemia can occur in patients receiving BREYANZI.

In patients receiving BREYANZI for LBCL, hypogammaglobulinemia was reported as an adverse reaction in 11% of patients. Hypogammaglobulinemia, either as an adverse reaction or laboratory IgG level below 500 mg/dL after infusion, was reported in 28% of patients.

Monitor immunoglobulin levels after treatment with BREYANZI and manage using infection precautions, antibiotic prophylaxis, and immunoglobulin replacement as clinically indicated.

Live Vaccines

The safety of immunization with live viral vaccines during or following BREYANZI treatment has not been studied. Vaccination with live virus vaccines is not recommended for at least 6 weeks prior to the start of lymphodepleting chemotherapy, during BREYANZI treatment, and until immune recovery following treatment with BREYANZI.

5.8 Secondary Malignancies

Patients treated with BREYANZI may develop secondary malignancies. Monitor lifelong for secondary malignancies. In the event that a secondary malignancy occurs, contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-805-4555 for reporting and to obtain instructions on collection of patient samples for testing.

5.9 Effects on Ability to Drive and Use Machines

Due to the potential for neurologic events, including altered mental status or seizures, patients receiving BREYANZI are at risk for developing altered or decreased consciousness or impaired coordination in the 8 weeks following BREYANZI administration. Advise patients to refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities, such as operating heavy or potentially dangerous machinery, for at least 8 weeks.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Cytokine Release Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)]*
- Neurologic Toxicities *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Serious Infections *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Prolonged Cytopenias *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypogammaglobulinemia *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data described in the WARNINGS and PRECAUTIONS reflect exposure to a single dose of BREYANZI in 418 patients with relapsed or refractory (R/R) LBCL: one randomized, open-label study with 89 patients (TRANSFORM) and two open-label, single-arm studies with 61 patients (PILOT) and 268 patients (TRANSCEND).

Relapsed or Refractory LBCL After One Line of Therapy

TRANSFORM

The safety of BREYANZI was evaluated in the TRANSFORM, a randomized, open-label, multicenter study, in which patients with primary refractory LBCL or relapse within 1 year of first-line chemoimmunotherapy received BREYANZI (N=89) or standard therapy (N=91) *[see Clinical Studies (14)]*. Patients had not yet received treatment for relapsed or refractory lymphoma and were potential candidates for autologous HSCT. The trial excluded patients who were ineligible for transplant or who had age > 75 years, ECOG performance status >1, history of central nervous system (CNS) disorders (such as seizures or cerebrovascular ischemia), uncontrolled infection, CrCl < 45 mL/min, ALT > 5 times the upper limit of normal (ULN), LVEF < 40%, or absolute neutrophil count (ANC) < 1.0×10^9 cells/L or platelets < 50×10^9 cells/L in the absence of bone marrow involvement.

The planned dose of BREYANZI was 100×10^6 CAR-positive viable T cells. The median age of the BREYANZI-treated population was 59 years (range: 20 to 74 years); 47% were male; 58% were white, 11% were Asian, and 5% were black.

Serious adverse reactions occurred in 38% of patients. The most common nonlaboratory, serious adverse reactions (> 2%) were CRS, sepsis, fever, febrile neutropenia, headache, aphasia, COVID-19 infection, and pulmonary embolism.

Table 3 presents selected nonlaboratory adverse reactions in patients treated with BREYANZI, and Table 4 describes selected new or worsening Grade 3 or 4 laboratory abnormalities.

The most common nonlaboratory adverse reactions (≥ 20%) were fever, CRS, musculoskeletal pain, headache, fatigue, nausea, constipation, and dizziness.

Table 3: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients Treated with BREYANZI in the TRANSFORM Study (N=89)

Adverse Reaction	Any Grade (%)	Grade 3 or Higher (%)
Blood and lymphatic system disorders		
Febrile neutropenia	10	10
Cardiac disorders		
Tachycardia[a]	15	1.1
Gastrointestinal disorders		
Nausea	24	0
Constipation	20	2.2
Diarrhea	18	0
Abdominal pain[b]	13	2.2
Vomiting	11	0

Table 3: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients Treated with BREYANZI in the TRANSFORM Study (N=89)

Adverse Reaction	Any Grade (%)	Grade 3 or Higher (%)
General disorders and administration site conditions		
Fever	55	3.4
Fatigue[c]	28	1.1
Edema[d]	13	0
Immune system disorders		
Cytokine release syndrome	49	1.1
Infections and infestations[e]		
Bacterial infectious disorders	12	6
Infections with pathogen unspecified	12	6
Sepsis[f]	10	7
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	15	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[g]	36	3.4
Motor dysfunction[h]	12	3.4
Nervous system disorders		
Headache[i]	34	6
Dizziness[j]	20	1.1
Tremor[k]	11	1.1
Psychiatric disorders		
Insomnia[l]	15	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough[m]	11	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[n]	12	1.1
Vascular disorders		
Hypotension[o]	15	2.2

Table 3: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients Treated with BREYANZI in the TRANSFORM Study (N=89)

Adverse Reaction	Any Grade (%)	Grade 3 or Higher (%)
Hemorrhage[p]	12	0

[a] Tachycardia includes atrial flutter, sinus tachycardia, supraventricular tachycardia, tachycardia.
[b] Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal tenderness.
[c] Fatigue includes asthenia, fatigue, malaise.
[d] Edema includes edema peripheral, localized edema, edema peripheral, pleural effusion swelling.
[e] Infections and infestations are grouped per high-level grouped term.
[f] Sepsis includes bacteremia, bacterial sepsis, enterococcal bacteremia, Escherichia bacteremia, Klebsiella bacteremia, Klebsiella sepsis, sepsis, septic shock, staphylococcal bacteremia.
[g] Musculoskeletal pain includes arthralgia, back pain, bone pain, flank pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, musculoskeletal stiffness, myalgia, neck pain, osteoarthritis, pain in extremity.
[h] Motor dysfunction includes fine motor skill dysfunction, muscle spasms, muscular weakness.
[i] Headache includes headache, migraine, migraine with aura.
[j] Dizziness includes dizziness, dizziness postural, syncope, vertigo.
[k] Tremor includes resting tremor, tremor, essential tremor.
[l] Insomnia includes insomnia, sleep disorder.
[m] Cough includes cough, productive cough.
[n] Rash includes catheter site rash, dermatitis acneiform, dermatitis exfoliative generalized, erythema multiforme, rash, rash maculo-papular, rash pruritic.
[o] Hypotension includes hypotension, orthostatic hypotension.
[p] Hemorrhage includes conjunctival hemorrhage, cystitis hemorrhagic, epistaxis, gastrointestinal hemorrhage, hematoma, hematuria, retinal hemorrhage, vaginal hemorrhage.

Other clinically important adverse reactions in < 10% of patients treated with BREYANZI included the following:

- *Immune system disorders:* Hemophagocytic lymphohistiocytosis (1.1%)
- *Infections and infestations:* Viral infection (9%), fungal infection (4.5%), pneumonia (2.2%)
- *Nervous system disorders:* Encephalopathy (8%), aphasia (4.5%), peripheral neuropathy (4.5%), ataxia (3.4%), paresis (1.1%)
- *Psychiatric disorders:* Delirium (2.2%)
- *Renal and urinary disorders:* Renal failure (3.4%)
- *Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders:* Dyspnea (8%)
- *Vascular disorders:* Thrombosis (8%), hypertension (7%)

Table 4: Grade 3 or 4 Laboratory Abnormalities Occurring in ≥ 10% of Patients Treated with BREYANZI in the TRANSFORM Study

Laboratory Abnormality [a]	Grade 3 or 4 (%)[b]
Lymphocyte count decreased	98
Neutrophil count decreased	89
Platelet count decreased	48
Hemoglobin decreased	32

[a] Baseline lab values were assessed prior to lymphodepleting chemotherapy.
[b] Based on 88 evaluable patients, defined as those with both a baseline grade and at least one post-baseline grade for the particular lab.

Grade 4 laboratory abnormalities in ≥ 10% of patients were lymphocyte decrease (64%), neutrophil decrease (66%), and platelet decrease (34%).

PILOT

The safety of BREYANZI was evaluated in the PILOT study, a single-arm open-label study in transplant-ineligible patients with R/R LBCL after one line of chemoimmunotherapy *[see Clinical Studies (14)*. The study enrolled patients who were ineligible for high-dose therapy and autologous HSCT due to organ function or age, but who had adequate organ function for CAR-T cell therapy. Patients with a history of relevant CNS disorders (such as seizures or cerebrovascular ischemia), ECOG performance status > 2, or uncontrolled infection were ineligible. The trial required left ventricular ejection fraction ≥ 40%, adequate oxygen saturation on room air with ≤ Grade 1 dyspnea, AST and ALT ≤ 5 x ULN, total bilirubin < 2.0 mg/dL, creatinine clearance > 30 mL/min, and adequate bone marrow function to receive lymphodepleting chemotherapy. The planned dose of BREYANZI was 100×10^6 CAR-positive viable T cells.

The median age was 74 years (range: 53 to 84 years), 90% were age ≥ 65 years, 61% were male. The ECOG performance status was 0 or 1 in 74% of patients and 2 in 26% of patients; 25% had CrCl < 60 ml/min; 20% had a baseline ANC < 1000/μL.

Serious adverse reactions occurred in 33% of patients. The most common nonlaboratory, serious adverse reactions (> 2%) were CRS, confusional state, gastrointestinal hemorrhage, muscular weakness, musculoskeletal pain, pulmonary embolism, and sepsis.

Table 5 presents selected nonlaboratory adverse reactions, and Table 6 describes selected new or worsening Grade 3 or 4 laboratory abnormalities.

The most common nonlaboratory adverse reactions (≥ 20%) were fatigue, CRS, fever, nausea, encephalopathy, hypotension, musculoskeletal pain, and edema.

Table 5: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients Treated with BREYANZI in the PILOT Study (N=61)

Adverse Reaction	Any Grade (%)	Grade 3 or Higher (%)
Cardiac disorders		
Tachycardia[a]	10	0
Gastrointestinal disorders		
Nausea	25	1.6
Diarrhea	15	0
Constipation	11	0
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[b]	44	1.6
Fever	38	1.6
Edema[c]	20	0
Immune system disorders		
Cytokine release syndrome	39	1.6
Infections and infestations		
Infections with pathogen unspecified[d]	13	4.9
Upper respiratory tract infection[e]	13	0
Bacterial infectious disorders	10	3.3
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	13	1.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[f]	23	4.9
Nervous system disorders		
Encephalopathy[g]	23	4.9
Dizziness[h]	16	1.6
Tremor[i]	16	0
Headache	11	1.6
Psychiatric disorders		
Insomnia	11	0

Table 5: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients Treated with BREYANZI in the PILOT Study (N=61)

Adverse Reaction	Any Grade (%)	Grade 3 or Higher (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough[j]	18	0
Dyspnea[k]	16	4.9
Vascular disorders		
Hypotension[l]	23	1.6
Hypertension	10	4.9

[a] Tachycardia includes atrial fibrillation, sinus tachycardia, tachycardia.
[b] Fatigue includes asthenia, fatigue, malaise.
[c] Edema includes edema peripheral, pleural effusion, swelling.
[d] Grouped per high-level grouped term.
[e] Upper respiratory tract infection includes nasal congestion, paranasal sinus hypersecretion, rhinitis, rhinorrhea, upper respiratory tract infection.
[f] Musculoskeletal pain includes arthralgia, back pain, bone pain, flank pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, musculoskeletal stiffness, myalgia, neck pain, osteoarthritis, pain in extremity, spinal pain.
[g] Encephalopathy includes amnesia, apraxia, cognitive disorder, confusional state, depressed level of consciousness, disturbance in attention, dyscalculia, encephalopathy, lethargy, memory impairment, mental status changes, somnolence.
[h] Dizziness includes dizziness, dizziness postural, syncope, vertigo.
[i] Tremor includes resting tremor, tremor.
[j] Cough includes cough, productive cough.
[k] Dyspnea includes acute respiratory distress syndrome, dyspnea, tachypnea, wheezing.
[l] Hypotension includes hypotension, orthostatic hypotension.

Other clinically important adverse reactions in < 10% of patients included the following:

- *Blood and lymphatic system disorders:* Febrile neutropenia (1.6%)
- *Eye disorders:* Vision blurred (3.3%)
- *Gastrointestinal disorders:* Vomiting (8%), abdominal pain (7%), gastrointestinal hemorrhage (4.9%)
- *Infections and infestations:* Fungal infection (4.9%), sepsis (3.3%), viral infection (3.3%)
- *Nervous system disorders:* Motor dysfunction (7%), aphasia (4.9%), ataxia (4.9%), peripheral neuropathy (4.9%)
- *Psychiatric disorders:* Delirium (3.3%)
- *Renal and urinary disorders:* Renal failure (7%)
- *Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders:* Hypoxia (4.9%)
- *Skin and subcutaneous tissue disorders:* Rash (7%)
- *Vascular disorders:* Thrombosis (7%)

Table 6: Grade 3 or 4 Laboratory Abnormalities Occurring in ≥ 10% of Patients Treated with BREYANZI in the PILOT Study (N=61)

Laboratory Abnormality[a]	Grade 3 or 4 (%)
Lymphocyte count decreased	97
Neutrophil count decreased	80
Hemoglobin decreased	30
Platelet count decreased	26

[a] Baseline lab values were assessed prior to lymphodepleting chemotherapy.

Grade 4 laboratory abnormalities in ≥ 10% of patients were lymphocyte decrease (95%), neutrophil decrease (57%), and platelet decrease (20%).

Relapsed or Refractory LBCL After Two or More Lines of Therapy

TRANSCEND

The safety of BREYANZI was evaluated in the TRANSCEND study, in which 268 adult patients with R/R LBCL after 2 or more prior lines of therapy received a single dose of CAR-positive viable T cells *[see Clinical Studies (14)]*. Patients with a history of CNS disorders (such as seizures or cerebrovascular ischemia) or autoimmune disease requiring systemic immunosuppression were ineligible. The median age of the study population was 63 years (range: 18 to 86 years); 65% were male. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status at screening was 0 in 41% of patients, 1 in 58% of patients, and 2 in 1.5% of patients.

Serious adverse reactions occurred in 46% of patients. The most common nonlaboratory, serious adverse reactions (> 2%) were CRS, encephalopathy, sepsis, febrile neutropenia, aphasia, pneumonia, fever, hypotension, dizziness, and delirium. Fatal adverse reactions occurred in 4% of patients.

Table 7 presents selected nonlaboratory adverse reactions reported in patients treated with BREYANZI, and Table 8 describes selected new or worsening Grade 3 or 4 laboratory abnormalities.

The most common nonlaboratory adverse reactions (≥ 20%) were fatigue, CRS, musculoskeletal pain, nausea, headache, encephalopathy, infections (pathogen unspecified), decreased appetite, diarrhea, hypotension, tachycardia, dizziness, cough, constipation, abdominal pain, vomiting, and edema.

Table 7: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients Treated with BREYANZI in the TRANSCEND Study (N=268)

Adverse Reaction	Any Grade (%)	Grade 3 or Higher (%)
Cardiac disorders		
Tachycardia[a]	25	0
Gastrointestinal disorders		
Nausea	33	1.5
Diarrhea	26	0.4
Constipation	23	0
Abdominal pain[b]	21	3.0
Vomiting	21	0.4
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[c]	48	3.4
Edema[d]	21	1.1
Fever	16	0
Chills	12	0
Immune system disorders		
Cytokine release syndrome	46	4.1
Infections and infestations[e]		
Infection with pathogen unspecified[f]	29	16
Bacterial infection[g]	13	5
Upper respiratory tract infection[h]	13	0.7
Viral infection	10	1.5
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	28	2.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[i]	37	2.2
Motor dysfunction[j]	10	1.1
Nervous system disorders		
Headache[k]	30	1.1

Table 7: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients Treated with BREYANZI in the TRANSCEND Study (N=268)

Adverse Reaction	Any Grade (%)	Grade 3 or Higher (%)
Encephalopathy[l]	29	9
Dizziness[m]	24	2.6
Tremor[n]	16	0
Peripheral neuropathy[o]	11	0
Aphasia[p]	10	2.2
Psychiatric disorders		
Insomnia[q]	14	0.4
Anxiety[r]	10	0
Delirium[s]	10	2.2
Renal and urinary disorders		
Renal failure[t]	11	3.0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Cough[u]	23	0
Dyspnea[v]	16	2.6
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[w]	13	0.4
Vascular disorders		
Hypotension[x]	26	3.4
Hypertension	14	4.5
Hemorrhage[y]	10	1.5

[a] Tachycardia includes heart rate increased, sinus tachycardia, tachycardia.

[b] Abdominal pain includes abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness.

[c] Fatigue includes asthenia, fatigue, malaise.

[d] Edema includes edema, edema peripheral, fluid overload, fluid retention, generalized edema, hypervolemia, peripheral swelling, pulmonary congestion, pulmonary edema, swelling.

[e] Infections and infestations are grouped by pathogen type and selected clinical syndromes.

[f] Infections with pathogen unspecified contains febrile neutropenia (9%).

[g] Bacterial infection includes infections by pathogen type plus appendicitis, diverticulitis, peritonitis, skin infection, tooth infection.

[h] Upper respiratory tract infections include nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, rhinovirus infection, sinusitis, upper respiratory tract congestion, upper respiratory tract infection.

[i] Musculoskeletal pain includes arthralgia, back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal pain, musculoskeletal stiffness, myalgia, neck pain, pain in extremity, spinal pain.

[j] Motor dysfunction includes eyelid ptosis, motor dysfunction, muscle rigidity, muscle spasms, muscle spasticity, muscle tightness, muscle twitching, muscular weakness, myoclonus, myopathy.

[k] Headache includes headache, head discomfort, migraine, sinus headache.

[l] Encephalopathy includes amnesia, bradyphrenia, cognitive disorder, confusional state, depersonalization/derealization disorder, depressed level of consciousness, disturbance in attention, encephalopathy, flat affect, hypersomnia, incoherent, lethargy, leukoencephalopathy, loss of consciousness, memory impairment, mental impairment, mental status changes, somnolence.

[m] Dizziness includes dizziness, presyncope, syncope, vertigo.

[n] Tremor includes essential tremor, resting tremor, tremor.

[o] Peripheral neuropathy includes hyperesthesia, hypoesthesia, meralgia paresthetica, neuralgia, neuropathy peripheral, paresthesia, peripheral sensory neuropathy, sciatica, sensory loss.

[p] Aphasia includes aphasia, disorganized speech, dysarthria, dysphemia, dysphonia, slow speech, speech disorder.

[q] Insomnia includes insomnia, somnambulism.

[r] Anxiety includes anxiety, panic attack.

[s] Delirium includes agitation, delirium, delusion, disorientation, hallucination, 'hallucination, visual', irritability, restlessness.

[t] Renal failure includes acute kidney injury, blood creatinine increased, chronic kidney disease, renal failure, renal injury.

[u] Cough includes cough, productive cough, upper-airway cough syndrome.

[v] Dyspnea includes acute respiratory failure, dyspnea, dyspnea exertional, respiratory failure.

[w] Rash includes erythema, dermatitis acneiform, perineal rash, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash morbilliform, rash papular, rash pruritic, rash pustular.

[x] Hypotension includes hypotension, orthostatic hypotension.

[y] Hemorrhage includes catheter site hemorrhage, conjunctival hemorrhage, epistaxis, hematoma, hematuria, hemorrhage, hemorrhage intracranial, pulmonary hemorrhage, retinal hemorrhage, vaginal hemorrhage.

Other clinically important adverse reactions in < 10% of patients included the following:

- *Cardiac disorders:* Arrhythmia (6%), cardiomyopathy (1.5%)
- *Gastrointestinal disorders:* Gastrointestinal hemorrhage (4.1%)
- *Infections and infestations:* Pneumonia (8%), fungal infections (8%), sepsis (4.5%), urinary tract infection (4.1%)
- *Metabolism and nutrition disorders:* Tumor lysis syndrome (0.7%)
- *Nervous system disorders:* Ataxia or gait disturbance (7%), visual disturbance (5%), paresis (2.6%), cerebrovascular events (1.9%), seizure (1.1%), brain edema (0.4%)
- *Procedural complications:* Infusion-related reaction (1.9%)
- *Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders:* Pleural effusion (7%), hypoxia (6%)
- *Vascular disorder:* Thrombosis (7%)

Table 8: Grade 3 or 4 Laboratory Abnormalities Occurring in ≥ 10% of Patients Treated with BREYANZI in the TRANSCEND Study

Laboratory Abnormality[a]	Grade 3 or 4 (%)[b]
Lymphocyte count decreased	95
Neutrophil count decreased	88
Platelet count decreased	41
Hemoglobin decreased	32
Fibrinogen decreased	14
Phosphate decreased	16

[a] Baseline lab values were assessed prior to lymphodepleting chemotherapy.
[b] The denominator varied from 239 to 268, based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value for the particular lab.

6.2 Immunogenicity

BREYANZI has the potential to induce anti-product antibodies. The immunogenicity of BREYANZI has been evaluated using an electrochemiluminescence (ECL) immunoassay for the detection of binding antibodies against the extracellular CD19-binding domain of BREYANZI. Pre-existing anti-product antibodies were detected in 11% (28/261) of patients in TRANSCEND, 1% (1/89) of patients in TRANSFORM and 0% (0/51) of patients in PILOT. Treatment-induced or treatment-boosted anti-product antibodies were detected in 11% (27/257) in TRANSCEND, 1% (1/89) in TRANSFORM, and 2% (1/49) in PILOT, of patients, respectively. Due to the small number of patients who had anti-product antibodies, the relationship between anti-product antibody status and efficacy, safety, or pharmacokinetics was not conclusive.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drug-Laboratory Test Interactions

HIV and the lentivirus used to make BREYANZI have limited, short spans of identical genetic material (RNA). Therefore, some commercial HIV nucleic acid tests may yield false-positive results in patients who have received BREYANZI.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data with BREYANZI use in pregnant women. No animal reproductive and developmental toxicity studies have been conducted with BREYANZI to assess whether it can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

It is not known if BREYANZI has the potential to be transferred to the fetus. Based on the mechanism of action, if the transduced cells cross the placenta, they may cause fetal toxicity, including B-cell lymphocytopenia and hypogammaglobulinemia. Therefore, BREYANZI is not

recommended for women who are pregnant, and pregnancy after BREYANZI infusion should be discussed with the treating physician.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of BREYANZI in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BREYANZI and any potential adverse effects on the breastfed infant from BREYANZI or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Pregnancy status of females with reproductive potential should be verified. Sexually active females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with BREYANZI.

Contraception

See the prescribing information for fludarabine and cyclophosphamide for information on the need for effective contraception in patients who receive lymphodepleting chemotherapy.

There are insufficient exposure data to provide a recommendation concerning duration of contraception following treatment with BREYANZI.

Infertility

There are no data on the effects of BREYANZI on fertility.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of BREYANZI have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

In clinical trials of BREYANZI, 111 (41%) of 268 patients with two or more prior lines of therapy for LBCL, and 89 (59%) of 150 patients with one prior line of therapy for LBCL, were 65 years of age or older; 27 (10%) and 28 (19%) were 75 years of age or older, respectively. No clinically important differences in safety or effectiveness of BREYANZI were observed between patients aged ≥ 65 and younger patients.

11 DESCRIPTION

BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy administered as a defined composition of CAR-positive viable T cells (consisting of CD8 and CD4 components). The CAR is comprised of the FMC63 monoclonal antibody-derived single-chain variable fragment (scFv), IgG4 hinge region, CD28 transmembrane domain, 4-1BB (CD137) costimulatory domain, and CD3 zeta activation domain. In addition,

BREYANZI includes a nonfunctional truncated epidermal growth factor receptor (EGFRt) that is co-expressed on the cell surface with the CD19-specific CAR.

BREYANZI is a T cell product. BREYANZI is prepared from the patient's T cells, which are obtained via a standard leukapheresis procedure. The purified CD8-positive and CD4-positive T cells are separately activated and transduced with the replication-incompetent lentiviral vector containing the anti-CD19 CAR transgene. The transduced T cells are expanded in cell culture, washed, formulated into a suspension, and cryopreserved as separate CD8 and CD4 component vials that together constitute a single dose of BREYANZI. The product must pass a sterility test before release for shipping as a frozen suspension in patient-specific vials. The product is thawed prior to administration *[see Dosage and Administration (2.2) and How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

The BREYANZI formulation contains 75% (v/v) Cryostor® CS10 [containing 7.5% dimethylsulfoxide (v/v)], 24% (v/v) Multiple Electrolytes for Injection, Type 1, 1% (v/v) of 25% albumin (human).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

BREYANZI is a CD19-directed genetically modified autologous cell immunotherapy administered as a defined composition to reduce variability in CD8-positive and CD4-positive T cell dose. The CAR is comprised of an FMC63 monoclonal antibody-derived single chain variable fragment (scFv), IgG4 hinge region, CD28 transmembrane domain, 4-1BB (CD137) costimulatory domain, and CD3 zeta activation domain. CD3 zeta signaling is critical for initiating activation and antitumor activity, while 4-1BB (CD137) signaling enhances the expansion and persistence of BREYANZI.

CAR binding to CD19 expressed on the cell surface of tumor and normal B cells induces activation and proliferation of CAR T cells, release of pro-inflammatory cytokines, and cytotoxic killing of target cells.

12.2 Pharmacodynamics

Following BREYANZI infusion, pharmacodynamic responses were evaluated over a 4-week period by measuring transient elevation of soluble biomarkers such as cytokines, chemokines, and other molecules. Peak elevation of soluble biomarkers was observed within the first 14 days after BREYANZI infusion and returned to baseline levels within 28 days.

B-cell aplasia, defined as CD19+ B cells comprising less than 3% of peripheral blood lymphocytes, is an on-target effect of BREYANZI. B-cell aplasia was observed in the majority of patients for up to 1 year following BREYANZI infusion.

12.3 Pharmacokinetics

Following infusion, BREYANZI exhibited an initial expansion followed by a bi-exponential decline. The median time of maximal expansion in peripheral blood occurred 10-12 days after

infusion. BREYANZI was present in peripheral blood for an estimated median of 12.1 months (range: 0.1+ to 24.2+ months).

Among patients who received two or more prior lines of therapy for LBCL (TRANSCEND), responders (N=135) had a 2.3-fold higher median C_{max} than nonresponders (N=37) (35,335 vs. 15,527 copies/µg). Responders had a 1.8-fold higher median $AUC_{0\text{-}28d}$ than nonresponders (273,552 vs. 155,240 day*copies/µg).

In TRANSCEND, patients with higher CAR-T cell expansion tended to have higher rates of CRS and neurologic toxicities. Patients treated with tocilizumab (N=49) had a 3.6-fold and 3.7-fold higher median C_{max} and $AUC_{0\text{-}28d}$, respectively, compared to patients who did not receive tocilizumab (N=189). Similarly, patients who received corticosteroids (N=50) had a 3.8-fold and 3.7-fold higher median C_{max} and $AUC_{0\text{-}28d}$, respectively, compared to patients who did not receive corticosteroids (N=188).

Patients < 65 years old (N=142) had a 3.1-fold and 2.3-fold higher median C_{max} and $AUC_{0\text{-}28d}$, respectively, compared to patients ≥ 65 years old (N=96). Sex, race, ethnicity, and body weight did not show clear relationships to C_{max} and $AUC_{0\text{-}28d}$.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with BREYANZI. No studies have been conducted to evaluate the effects of BREYANZI on fertility. *In vitro* studies with BREYANZI manufactured from healthy donors and patients showed no evidence for transformation and/or immortalization and no preferential integration near genes associated with oncogenic transformation.

14 CLINICAL STUDIES

Relapsed or Refractory LBCL After One Line of Therapy

TRANSFORM

A randomized, open-label, multicenter trial evaluated the efficacy of BREYANZI in adult patients with relapsed or refractory LBCL after first-line chemoimmunotherapy (TRANSFORM; NCT03575351). Patients had not yet received treatment for relapsed or refractory lymphoma, were potential candidates for autologous HSCT, and were required to have primary refractory disease or relapse within 12 months from complete response (CR) to initial chemoimmunotherapy. Eligibility criteria required adequate organ function and blood counts for HSCT.

In total, 184 patients were randomized in a 1:1 ratio to receive a single infusion of BREYANZI (planned dose, 100×10^6 CAR-positive viable T cells) or to receive standard therapy consisting of 3 cycles of chemoimmunotherapy followed by high-dose therapy and autologous HSCT in patients who attained CR or PR. All patients underwent leukapheresis prior to randomization.

Patients randomized to BREYANZI were to receive lymphodepleting chemotherapy consisting of fludarabine 30 mg/m^2/day and cyclophosphamide 300 mg/m^2/day concurrently for 3 days followed by BREYANZI infusion 2 to 7 days after completion of lymphodepleting

chemotherapy. Bridging chemotherapy was permitted between leukapheresis and the start of lymphodepleting chemotherapy. BREYANZI was administered in the inpatient (79%) and outpatient (21%) setting.

In the overall study population, the median age was 59 years (range: 20 to 75 years), 57% were male, 59% were white, 10% were Asian, and 4% were black. Diagnoses included de novo DLBCL NOS (55%), high-grade B-cell lymphoma (23%), primary mediastinal large B-cell lymphoma (10%), and DLBCL arising from indolent lymphoma (8%). Of these patients, 73% had primary refractory disease to last therapy and 27% had relapsed disease within 12 months of achieving CR to first-line therapy.

Of 92 patients randomized to receive BREYANZI, 89 (97%) received BREYANZI. The median time from leukapheresis to product availability was 26 days (range: 19 to 84 days), and the median time from leukapheresis to product infusion was 36 days (range: 25 to 91 days). Fifty-eight (63%) patients received bridging therapy. One patient received a nonconforming product (manufacturing failure; 1.1%).

Of the 92 patients randomized to receive standard therapy, 91 started treatment and 43 (47%) received high-dose therapy and HSCT. The most common reason for not receiving HSCT was lack of efficacy of the salvage chemotherapy.

The primary efficacy measure was event-free survival (EFS) as determined by an independent review committee (IRC). Other efficacy measures included progression-free survival. Efficacy is summarized in Table 9 and Figure 1. The estimated 1-year EFS was 45% [95% CI: 29, 59] in the BREYANZI arm and 24% [95% CI: 14, 35] in the standard therapy arm.

Of the 92 patients in the BREYANZI arm, the estimated median DOR was not reached (95% CI: 7.9 months, NR) in patients who achieved CR (N=61) and 2.3 months (95% CI: 2.1, NR) in patients who achieved a best response of PR (N=18).

An interim analysis of overall survival was conducted at the time of the primary EFS analysis. The interim analysis of overall survival did not meet the criteria for statistical significance. Forty-six patients randomized to the standard therapy arm (50%) subsequently received BREYANZI on protocol.

Table 9: Efficacy Results in Patients with Relapsed or Refractory LBCL (TRANSFORM Study)

Outcome [a]	**BREYANZI Arm (N=92)**	**Standard Therapy Arm (N=92)**
Event-Free Survival[b]		
Number of events, n (%)	35 (38)	63 (69)
Median, months [95% CI][c]	10.1 [6.1, NR]	2.3 [2.2, 4.3]
Hazard ratio [95% CI][d]	0.34 [0.22, 0.52]	
One-sided p-value	<0.0001[f]	
Complete Response Rate, % [95% CI]	66 [56, 76]	39 [29, 50]
Difference in CR rate, % [95% CI]	27 [12, 41]	
One-sided p-value[e]	<0.0001[f]	
Progression-Free Survival		
Number of events, n (%)	28 (30)	43 (47)
Median, months [95% CI][c]	14.8 [6.6, NR]	5.7 [3.9, 9.4]
Hazard ratio [95% CI][d]	0.41 [0.25, 0.66]	
One-sided p-value	0.0001[f]	

NR=not reached; CI=confidence interval.

[a] Per the Lugano criteria, as assessed by an IRC.

[b] EFS is defined as time from randomization to the earliest date of disease progression or relapse, death from any cause, failure to achieve CR or PR by 9 weeks post-randomization, or start of new lymphoma therapy due to efficacy concerns.

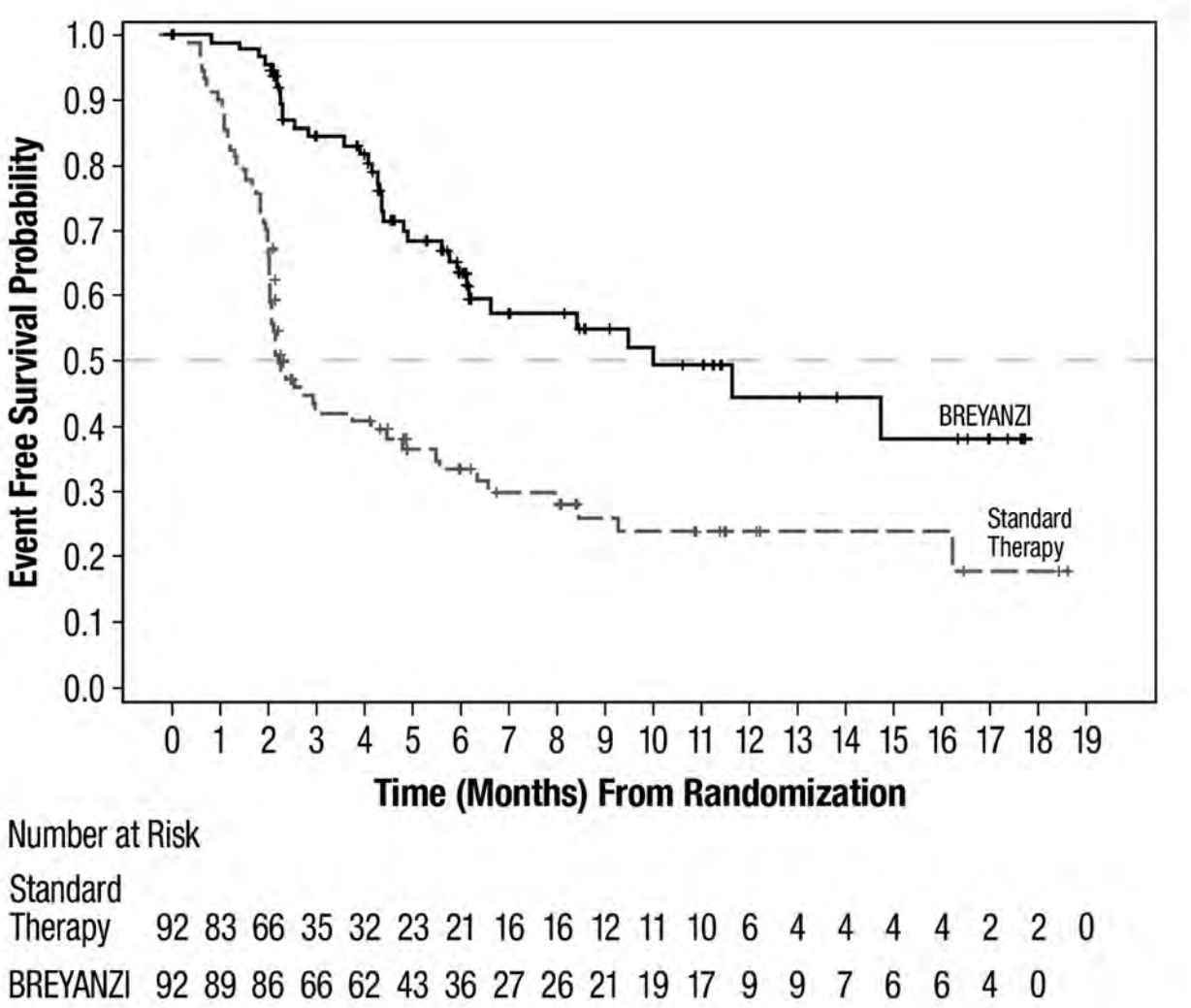
[c] Kaplan-Meier estimate.

[d] Based on a stratified Cox proportional hazards model. For all stratified analyses, stratification was based on response to first-line therapy (primary refractory vs relapsed) and second-line age-adjusted International Prognostic Index.

[e] Cochran-Mantel-Haenszel test.

[f] p-value is compared with 0.012 of the allocated alpha for this pre-specified interim analysis.

Figure 1: Kaplan-Meier Plot of IRC-Assessed Event-Free Survival (Intention-to-Treat Analysis)



PILOT

The efficacy of BREYANZI was evaluated in a single-arm, open-label, multicenter trial (PILOT; NCT03483103) in transplant-ineligible patients with relapsed or refractory LBCL after one line of chemoimmunotherapy. The study enrolled patients who were not eligible for high-dose therapy and autologous HSCT due to organ function or age, while also having adequate organ function for CAR-T cell therapy. The study required at least one of the following criteria: age ≥ 70 years, adjusted diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) ≤ 60%; LVEF < 50%; creatinine clearance < 60mL/min; AST or ALT greater than 2 × ULN, or ECOG performance status of 2. The planned dose of BREYANZI was 100×10^6 CAR-positive viable T cells. Bridging therapy for disease control was permitted between leukapheresis and the start of lymphodepleting chemotherapy. Of the 61 patients treated with BREYANZI, 32 (53%) received bridging therapy.

BREYANZI was administered two to seven days following completion of lymphodepleting chemotherapy. The lymphodepleting chemotherapy regimen consisted of fludarabine

30 mg/m^2/day and cyclophosphamide 300 mg/m^2/day concurrently for 3 days. BREYANZI was administered in the inpatient (67%) and outpatient (33%) setting.

Of 74 patients who underwent leukapheresis, 61 (82%) received BREYANZI and comprise the main efficacy population; 1 (1.4%) received CAR-positive T cells that did not meet the product specifications for BREYANZI (manufacturing failure); and 12 (16%) did not receive CAR-positive T cells for other reasons.

Of the 61 patients who received BREYANZI, the median age was 74 years (range: 53 to 84 years), 61% were male, 89% were white, 3% were Asian, and 2% were black. Diagnoses included de novo DLBCL NOS (51%), high-grade B-cell lymphoma (33%), and DLBCL arising from follicular lymphoma (15%). Of these patients, 53% had primary refractory disease, 23% had relapse within 12 months of completing first-line therapy, and 25% had relapse >12 months after first-line therapy.

Efficacy was based on complete response (CR) rate and duration of response (DOR), as determined by an independent review committee (IRC) using 2014 Lugano criteria (Tables 10 and 11). The median time to CR was 1 month (range 0.8 to 6.9 months).

Table 10: Response Rate in Relapsed or Refractory LBCL (PILOT Study)

Outcome [a]	**BREYANZI-Treated (N=61)**	**All Leukapheresed Patients (N=74)**
Overall Response, n (%)	49 (80%)	50 (68%)
[95% CI][b]	[68%, 89%]	[56%, 78%]
Complete Response	33 (54%)	34 (46%)
[95% CI]	[41%, 67%]	[34%, 58%]
Partial Response	16 (26%)	16 (22%)
[95% CI]	[16%, 39%]	[13%, 33%]

CI=confidence interval; NR=Not reached

[a] Per the Lugano criteria, as assessed by an IRC.

[b] 2-sided 95% exact Clopper-Pearson confidence intervals.

Table 11: Duration of Response in the PILOT Study

Outcome [a]	**BREYANZI-Treated (N=61)**
Number of Responders	**49**
DOR	
Median [95% CI], months [b]	11.2 [5.1, NR]
Range, months[†]	0.0+ to 22.8+
DOR if Best Response is CR	
Median [95% CI], months	NR [11.2, NR]
Range, months	2.0+ to 22.8+
Rate at 6 months [95% CI] [c]	83% [64, 93]
Rate at 12 months [95% CI] [c]	68% [45, 83]
DOR if Best Response is PR	
Median [95% CI], months	2.1 [1.4, 2.3]
Range, months	0.0+ to 7.9
Rate at 6 months [95% CI] [c]	8.2% [0.5, 30.5]

DOR=duration of response; CI=confidence interval; CR=complete response; PR=partial response; NR=not reached.
[a] Per the Lugano criteria, as assessed by an IRC.
[b] Kaplan-Meier method is used to obtain 2-sided 95% confidence intervals.
[c] Kaplan-Meier estimate.
[†] A + sign indicates a censored value.

Relapsed or Refractory LBCL After Two or More Lines of Therapy

TRANSCEND

The efficacy of BREYANZI was evaluated in an open-label, multicenter, single-arm trial (TRANSCEND; NCT02631044) in adult patients with relapsed or refractory large B-cell non-Hodgkin lymphoma after at least 2 lines of therapy. The study included patients with ECOG performance status ≤ 2, prior autologous and/or allogeneic HSCT, and secondary CNS lymphoma involvement. The study excluded patients with a creatinine clearance of less than 30 mL/min, alanine aminotransferase > 5 times the upper limit of normal, or left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40%. There was no prespecified threshold for blood counts; patients were eligible to enroll if they were assessed by the investigator to have adequate bone marrow function to receive lymphodepleting chemotherapy. Bridging therapy for disease control was permitted between apheresis and the start of lymphodepleting chemotherapy, including intrathecal chemotherapy or radiation therapy for treatment of CNS involvement with lymphoma.

BREYANZI was administered two to seven days following completion of lymphodepleting chemotherapy. The lymphodepleting chemotherapy regimen consisted of fludarabine 30 mg/m^2/day and cyclophosphamide 300 mg/m^2/day concurrently for 3 days. BREYANZI was administered in the inpatient and outpatient setting.

Of 299 patients who underwent leukapheresis for whom BREYANZI was manufactured in the dose range of 50 to 110 × 10^6 CAR-positive viable T cells:

- 44 (15%) did not receive CAR-positive T cells either due to manufacturing failures (n=2), death (n=29), disease complications (n=6), or other reasons (n=7).
- 204 (68%) received BREYANZI in the intended dose range, of whom 192 were evaluable for efficacy (main efficacy population); 12 were not evaluable due to absence of PET positive disease at study baseline or after bridging therapy.
- 51 (17%) either received BREYANZI outside of the intended dose range (n=26) or received CAR-positive T cells that did not meet the product specifications for BREYANZI (manufacturing failures; n=25).

Of the 192 patients in the main efficacy population, the median age was 63 years (range: 18 to 86 years), 69% were male, 84% were white, 6% were black, and 4.7% were Asian. The median number of prior therapies was 3 (range: 1 to 8). Diagnoses were de novo DLBCL (53%), DLBCL transformed from indolent lymphoma (25%), high-grade B-cell lymphoma (14%), primary mediastinal large B-cell lymphoma (7%), follicular lymphoma, grade 3B (1.0%). Of these patients, 64% had disease refractory to last therapy, 53% had primary refractory disease, 37% had prior HSCT and 2.6% had CNS involvement.

Efficacy was based on complete response (CR) rate and duration of response (DOR), as determined by an independent review committee (IRC) using 2014 Lugano criteria (Tables 12 and 13). The median time to first response (CR or partial response [PR]) was 1.0 month (range: 0.7 to 8.9 months). The median time to first CR was 1.0 month (range 0.8 to 12.5 months). Of the 104 patients who achieved CR, 23 initially had stable disease (6 patients) or PR (17 patients), with a median time to improvement of 2.2 months (range: 0.7 to 11.6 months).

Table 12: Response Rate in Main Efficacy Population (TRANSCEND Study)

	BREYANZI-Treated N=192
Overall Response Rate[a], n [95% CI]	141 (73%) [67%, 80%]
Complete Response, n [95% CI]	104 (54%) [47%, 61%]
Partial Response, n [95% CI]	37 (19%) [14%, 26%]

CI=confidence interval.

[a] Per the Lugano criteria, as assessed by an IRC.

Table 13: Duration of Response in the TRANSCEND Study

	BREYANZI-Treated[a] N=192
Number of Responders	**141**
DOR (Months)	
Median [95% CI][b]	16.7 [5.3, NR]
Range[†]	0.0+ to 23.5+
DOR if Best Response is CR (Months)	
Median [95% CI]	NR [16.7, NR]
Range	0.7+ to 23.5+
DOR if Best Response is PR (Months)	
Median [95% CI]	1.4 [1.1, 2.2]
Range	0.0+ to 22.8+

DOR=duration of response; CI=confidence interval; CR=complete response; PR=partial response; NR=not reached.

[a] Evaluable for efficacy.

[b] KM method was used to obtain 2-sided 95% confidence intervals.

[†] A + sign indicates a censored value.

Response durations were longer in patients who achieved a CR, as compared to patients with a best response of PR (Table 13). Of the 104 patients who achieved CR, 68 (65%) had remission lasting at least 6 months and 64 (62%) had remission lasting at least 9 months.

Of the 287 patients who underwent leukapheresis and had radiographically evaluable disease, 27 additional patients achieved a response, apart from the responses noted in Table 12. The IRC-assessed overall response rate in the leukapheresed population (n=287) was 59% (95% CI: 53, 64), with a CR rate of 43% (95% CI: 37, 49) and PR rate of 15% (95% CI: 11, 20). These efficacy results include responses that may have been contributed solely by bridging therapy, responses after receipt of product outside of the intended dose range, and responses to product that did not meet release specifications.

15 REFERENCES

1. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124:188-195.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BREYANZI consists of genetically modified autologous T cells, supplied in vials as separate frozen suspensions of each CD8 component (NDC 73153-901-08) and CD4 component (NDC 73153-902-04). Each CD8 or CD4 component is packed in a carton containing up to 4 vials, depending upon the concentration of the cryopreserved drug product CAR-positive viable T cells. The cartons for each CD8 component and CD4 component are in an outer carton (NDC 73153-900-01). BREYANZI is shipped directly to the cell lab or clinical pharmacy associated with the infusion center in the vapor phase of a liquid nitrogen shipper. A Release for

Infusion (RFI) Certificate for each component and patient-specific syringe labels are affixed inside the shipper.

- Confirm patient identity upon receipt.
- Store vials in the vapor phase of liquid nitrogen (less than or equal to minus 130°C) in a temperature-monitored system.
- Thaw BREYANZI prior to infusion *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Ensure that patients understand the risk (11%) of manufacturing failure. In case of a manufacturing failure, a second manufacturing of BREYANZI may be attempted. While the patient awaits the product, additional bridging therapy (not the lymphodepletion) may be necessary. This bridging therapy may be associated with adverse events during the pre-infusion period, which could delay or prevent the administration of BREYANZI.

Advise patients that they will be monitored daily for at least 7 days following the BREYANZI infusion at a REMS-certified healthcare facility and instruct patients to remain within 2 hours of a REMS-certified healthcare facility for at least 4 weeks following the infusion.

Prior to infusion, advise patients of the following risks:

- Cytokine Release Syndrome (CRS) – Signs and symptoms of CRS (fever, chills, hypotension, tachycardia, hypoxia, and fatigue). Counsel patients to seek immediate medical attention should signs or symptoms of CRS occur at any time *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.
- Neurologic Toxicities – Signs or symptoms associated with neurologic events including encephalopathy, confusion, decreased consciousness, speech disorders, tremor, and seizures. Counsel patients to seek immediate medical attention should signs or symptoms of neurologic toxicity occur at any time *[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)]*.
- Serious Infections – Signs or symptoms associated with infection *[see Warnings and Precautions (5.5) and Adverse Reactions (6.1)]*.
- Prolonged Cytopenias – Signs or symptoms associated with bone marrow suppression including neutropenia, anemia, thrombocytopenia, or febrile neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.6) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Advise patients of the need to:

- Contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-805-4555 if they are diagnosed with a secondary malignancy *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.
- Refrain from driving or operating heavy or potentially dangerous machines until at least 8 weeks after BREYANZI administration *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Manufactured by:

Juno Therapeutics Inc., a Bristol-Myers Squibb Company, Bothell, WA 98021. US License No.: 2156.

Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company, Summit, NJ 07901. US License No.: 2252.

BREYANZI® is a trademark of Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company.

Pat. https://www.bms.com/patient-and-caregivers/our-medicines.html

BREPI.003/MG.003

MEDICATION GUIDE

BREYANZI® (pronounced braye an' zee)

(lisocabtagene maraleucel)

Read this Medication Guide before you start your BREYANZI treatment. The more you know about your treatment, the more active you can be in your care. Talk with your healthcare provider if you have questions about your health condition or treatment. Reading this Medication Guide does not take the place of talking with your healthcare provider about your treatment.

What is the most important information I should know about BREYANZI?

BREYANZI may cause side effects that are life-threatening and can lead to death. Call your healthcare provider or get emergency help right away if you get any of the following:

- difficulty breathing
- fever (100.4°F/38°C or higher)
- chills/shaking chills
- confusion
- severe nausea, vomiting, diarrhea
- fast or irregular heartbeat
- dizziness/lightheadedness
- severe fatigue or weakness

It is important that you tell your healthcare providers that you have received BREYANZI and to show them your BREYANZI Patient Wallet Card. Your healthcare provider may give you other medicines to treat your side effects.

What is BREYANZI?

BREYANZI is a prescription medicine used to treat large B cell lymphoma, a type of non-Hodgkin lymphoma, when:

- your first treatment has not worked or your cancer returned within a year of your first treatment OR
- your first treatment has not worked or your cancer returned after the first treatment, and you are not eligible for hematopoietic stem cell transplantation because of medical conditions or age OR
- two or more kinds of treatment have not worked or stopped working.

BREYANZI is different than other cancer medicines because it is made from your own white blood cells, which have been genetically modified to recognize and attack your lymphoma cells.

Before getting BREYANZI, tell your healthcare provider about all your medical problems, including if you have or have had:

• Neurologic problems (such as seizures, stroke, or memory loss)

• Lung or breathing problems

• Heart problems

• Liver problems

• Kidney problems

• A recent or active infection

Tell your healthcare provider about all the medications you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive BREYANZI?

- BREYANZI is made from your own white blood cells, so your blood will be collected by a process called "leukapheresis" (LOO-kuh-feh-REE-sis).
- It takes about 3-4 weeks from the time your cells are received at the manufacturing site and are available to be shipped back to your healthcare provider, but the time may vary.
- Before you get BREYANZI, you will get 3 days of chemotherapy to prepare your body.
- When your BREYANZI is ready, your healthcare provider will give it to you through a catheter (tube) placed into your vein (intravenous infusion). BREYANZI is given as infusions of 2 different cell types.
    - You will receive infusions of one cell type, immediately followed by the other cell type.
    - The time for infusion will vary but will usually be less than 15 minutes for each of the 2 cell types.
- During the first week, you will be monitored daily by the facility where you received your treatment.
- You should plan to stay within 2 hours of the location where you received your treatment for at least 4 weeks after getting BREYANZI. Your healthcare provider will check to see that your treatment is working and help you with any side effects that may occur.
- You may be hospitalized for side effects and your healthcare provider will discharge you if your side effects are under control, and it is safe for you to leave the hospital.
- Your healthcare provider will want to do blood tests to follow your progress. It is important that you do have your blood tested. If you miss an appointment, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule.

What should I avoid after receiving BREYANZI?

- Do not drive, operate heavy machinery, or do other activities that could be dangerous if you are not mentally alert, for at least 8 weeks after you get BREYANZI. This is because the treatment can cause temporary memory and coordination problems, including sleepiness, confusion, dizziness, and seizures.

- Do not donate blood, organs, tissues, or cells for transplantation.

What are the possible or reasonably likely side effects of BREYANZI?

The most common side effects of BREYANZI are:

- fatigue
- difficulty breathing
- fever (100.4°F/38°C or higher)
- chills/shaking chills
- confusion
- difficulty speaking or slurred speech
- severe nausea, vomiting, diarrhea
- headache
- dizziness/lightheadedness
- fast or irregular heartbeat
- swelling

BREYANZI can increase the risk of life-threatening infections that may lead to death. Tell your healthcare provider right away if you develop fever, chills, or any signs or symptoms of an infection.

BREYANZI can lower one or more types of your blood cells (red blood cells, white blood cells, or platelets). After treatment, your healthcare provider will test your blood to check for this. Tell your healthcare provider right away if you get a fever, are feeling tired, or have bruising or bleeding.

Having BREYANZI in your blood may cause a false-positive HIV test result by some commercial tests.

These are not all the possible side effects of BREYANZI. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of BREYANZI

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. If you would like more information about BREYANZI, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider for information about BREYANZI that is written for health professionals.

For more information, go to BREYANZI.com or call 1-888-805-4555.

Manufactured by:

Juno Therapeutics Inc., a Bristol-Myers Squibb Company, Bothell, WA 98021. US License No.: 2156

Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company, Summit, NJ 07901. US License No.: 2252.

Pat. https://www.bms.com/patient-and-caregivers/our-medicines.html

BREMG.003 07/2022

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: July 2022

添付文書の要旨

本要旨は、BREYANZI を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。BREYANZI の完全版添付文書を参照のこと。

BREYANZI® （リソカブタゲン　マラルユーセル）静注用懸濁液
米国初回承認：2021 年

警告：サイトカイン放出症候群及び神経毒性
完全な警告欄については完全版添付文書を参照のこと。
- **死亡に至る又は生命を脅かす反応を含むサイトカイン放出症候群（CRS）が、BREYANZI の投与を受けた患者において発現している。活動性感染症又は炎症性疾患を有する患者には、BREYANZI を投与しないこと。重度又は生命を脅かす CRS は、トシリズマブ又は副腎皮質ステロイド剤との併用により治療する（2.2、2.3、5.1）。**
- **CRS の現病歴又は既往の有無を問わず、死亡に至る又は生命を脅かす反応を含む神経毒性が、BREYANZI の投与を受けた患者において発現している。BREYANZI 投与後は、神経学的事象を観察すること。必要に応じて支持療法及び/又は副腎皮質ステロイド剤投与を行うこと（2.2、2.3、5.2）。**
- **BREYANZI は、BREYANZI REMS と呼ばれるリスク評価及び軽減戦略（REMS）に基づく制限付きプログラムを通じてのみ利用可能である（5.3）。**

----------直近の主な変更点----------

効能・効果（1）、1 次治療後の LBCL	6/2022
用法・用量 (2.1)	6/2022
警告及び使用上の注意 (5.1, 5.2, 5.5, 5.6, 5.9)	6/2022

----------効能・効果----------
BREYANZI は、CD19 を標的とした遺伝子改変自家 T 細胞免疫療法であり、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）非特定型（低悪性度リンパ腫から形質転換した DLBCL を含む）、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫 Grade 3B を含む大細胞型 B 細胞リンパ腫 (LBCL) で、以下を有する成人患者の治療を適応とする。
- 一次化学免疫療法に難治性である又は一次化学免疫療法後 12 ヵ月以内に再発した患者（1）;又は
- 一次化学免疫療法に難治性の患者又は一次化学免疫療法後に再発した患者で、合併症又は年齢により造血幹細胞移植（HSCT）の適応とならない患者（1）;又は
- 2 レジメン以上の全身療法後に再発した又は難治性の患者（1）

使用制限：BREYANZI は原発性中枢神経系リンパ腫患者の治療を適応としない（1、14）。

----------用法・用量----------
自己使用のみ。静脈内投与のみ。
- 白血球除去フィルターは使用しないこと（2.2）。
- BREYANZI の投与前にリンパ球除去レジメンとして、フルダラビン及びシクロホスファミドを投与する（2.2）。
- 投与前に患者の識別情報を確認する（2.2）。
- アセトアミノフェン及びヒスタミン H1 受容体拮抗薬を前投与する（2.2）。
- 投与前にトシリズマブが使用可能であることを確認する（2.2、5.1）。
- BREYANZI の投与量は、キメラ抗原受容体（CAR）発現生 T 細胞数に基づく（2.1）。
- 一次治療後の LBCL に対する用量は、CAR 発現生 T 細胞 90～110×10^6個とする（2.1）。
- 2 回以上の治療後の LBCL に対する用量は、CAR 発現生 T 細胞 50～110×10^6個とする（2.1）。
- REMS 認定医療機関で BREYANZI を投与する（2.2、5.1、5.2、5.3）。

----------剤形及び含量----------
- BREYANZI は注入用細胞懸濁液である（3）。
- 1 回量の BREYANZI は、CD8 成分及び CD4 成分 1：1 で構成される CAR 発現生 T 細胞が含まれており、各成分は 1～4 本の単回投与用 5 mL バイアルに別々に供給される。（3）。1 mL 中に 1.5×10^6～70×10^6個以上の CAR 発現生 T 細胞を含む（3）。

----------禁忌----------
なし（4）。

----------警告及び使用上の注意----------
- 過敏症反応：注入中は過敏症反応を観察すること（5.4）。
- 重篤な感染症：感染症の徴候及び症状について患者を観察し、適切に治療すること（5.5）。
- 持続性の血球減少症：BREYANZI の投与後数週間にわたり Grade 3 以上の血球減少症が発現することがある。全血球数を観察すること（5.6）。
- 低γグロブリン血症：観察し、免疫グロブリン補充療法を検討すること（5.7）。
- 二次性悪性腫瘍：BREYANZI による治療後に二次性悪性腫瘍が発現した場合、Bristol-Myers Squibb（1-888-805-4555）に連絡すること（5.8）。
- 自動車の運転及び機械の操作に対する影響：BREYANZI の投与後少なくとも 8 週間は、自動車の運転、重機や潜在的に危険な機械の操作等危険を伴う職業又は活動に従事しないよう患者に助言すること（5.9）。

----------副作用----------
BREYANZI 投与患者に最も高頻度に認められた臨床検査以外の副作用（発現率 30%以上）は、発熱、サイトカイン放出症候群、疲労、筋骨格痛、悪心である。Grade 3 又は 4 の主な臨床検査値異常（30%以上）は、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少であった（6.1）。

副作用が疑われる場合は、Bristol-Myers Squibb（1-800-721-5072）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

患者への情報提供及び服薬ガイドについては 17 項を参照
改訂：2022 年 7 月

完全版添付文書：目次*

*添付文書完全版に記載されていない項目や下位項目は記載していない。

完全版添付文書

警告：サイトカイン放出症候群及び神経毒性

- **死亡に至る又は生命を脅かす反応を含むサイトカイン放出症候群（CRS）が、BREYANZI の投与を受けた患者において発現している。活動性感染症又は炎症性疾患を有する患者には、BREYANZI を投与しないこと。重度又は生命を脅かす CRS は、トシリズマブ又は副腎皮質ステロイド剤との併用により治療する*［用法・用量（2.2、2.3）及び警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。**
- **CRS の現病歴又は既往の有無を問わず、死亡に至る又は生命を脅かす反応を含む神経毒性が、BREYANZI の投与を受けた患者において発現している。BREYANZI 投与後は、神経学的事象を観察すること。必要に応じて支持療法及び/又は副腎皮質ステロイド剤投与を行うこと*［用法・用量（2.2、2.3）及び警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。**
- **BREYANZI は、BREYANZI REMS と呼ばれるリスク評価及び軽減戦略（REMS）に基づく制限付きプログラムを通じてのみ利用可能である*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。**

1 効能・効果

BREYANZI は、CD19 を標的とした遺伝子改変自家 T 細胞免疫療法であり、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）非特定型（低悪性度リンパ腫から形質転換した DLBCL を含む）、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫 Grade 3B を含む大細胞型 B 細胞リンパ腫（LBCL）で、以下を有する成人患者の治療を適応とする。

- 一次化学免疫療法に難治性である又は一次化学免疫療法後 12 ヵ月以内に再発した患者；又は
- 一次化学免疫療法に難治性の患者又は一次化学免疫療法後に再発した患者で、合併症又は年齢により造血幹細胞移植（HSCT）の適応とならない患者；又は
- 2 レジメン以上の全身療法後に再発した又は難治性の患者

使用制限：中枢神経系（CNS）原発リンパ腫患者に対する治療は適応とされていない*［臨床成績（14）参照］*。

2 用法・用量

自己使用のみ。静脈内投与のみ。

2.1 用量

実際の細胞数及び投与量については、各成分の出荷証明書（RFI 証明書）を参照のこと*［用法・用量（2.2）及び剤形及び含量（3）参照］*。

1 レジメンの治療後に再発した又は難治性の LBCL

1 回量の BREYANZI は、CAR 発現生 T 細胞 90～110×10^6個（CD8 成分及び CD4 成分の 1：1 の CAR 発現生 T 細胞から構成される）が含まれており、各成分は 1～4 本の単回投与用バイアルに別々に供給される。

2 レジメン以上の治療法後に再発した又は難治性の LBCL

1 回量の BREYANZI は、CAR 発現生 T 細胞 50～110×10^6個（CD8 成分及び CD4 成分の 1：1 の CAR 発現生 T 細胞から構成される）が含まれており、各成分は 1～4 本の単回投与用バイアルに別々に供給される。

2.2 用法

BREYANZI は自己使用のみである。患者の識別情報は、BREYANZI の箱、バイアル、シリンジラベルに記載された患者識別情報と一致していなければならない。患者ごとのラベルに記載された情報が対象患者と一致しない場合は、BREYANZI を投与しないこと。

BREYANZI 投与に対する患者の準備

リンパ球除去化学療法を開始する前に、BREYANZI が使用可能であることを確認すること。

前処置

BREYANZI の投与前に、リンパ球除去化学療法レジメンとしてフルダラビン 30 mg/m^2/日の静脈内投与及びシクロホスファミド 300 mg/m^2/日の静脈内投与を 3 日間行う。腎機能障害における用量調節に関する情報については、フルダラビン及びシクロホスファミドの添付文書を参照のこと。

リンパ球除去化学療法終了から 2～7 日後に BREYANZI を投与する。

先行する化学療法による重篤な有害事象、コントロール不良な活動性感染症、又は活動性の移植片対宿主病（GVHD）が未回復の場合、BREYANZI の投与を延期する。

前投薬

注入反応のリスクを最小限に抑えるために、BREYANZI の投与 30～60 分前にアセトアミノフェン（650mg 経口）及びジフェンヒドラミン（25～50 mg、静脈内投与又は経口）、又は他のヒスタミン H1 受容体拮抗薬を前投与すること。

全身副腎皮質ステロイド剤は BREYANZI の活性を阻害する可能性があるため、予防的使用は避けること。

BREYANZI の受領

- BREYANZI は液体窒素輸送容器の気相状態で、輸注センターに関連する細胞関連の検査室又は臨床薬局に直接輸送される。
- 輸送容器に記載された患者識別情報で患者の識別情報を確認する。
- 輸送容器の使用期限が切れる前に患者の投与準備ができていないと予想され、投与する医療機関が施設保管に適格である場合、調製前に BREYANZI を医療機関の液体窒素保管の気相に移す。

- 輸送容器の使用期限が切れる前に患者への投与の準備ができていないと予想され、投与する医療機関が施設保管に適していない場合は、Bristol-Myers Squibb 社（1-888-805-4555）に連絡し、返却発送の手配を行う。

BREYANZI の調製

バイアルを解凍する前

- RFI 証明書に記載された患者識別情報で患者の識別情報を確認する。
- CD8 及び CD4 成分の投与に必要なシリンジ数に関する情報については、RFI 証明書（輸送容器内に貼付）を読むこと（シリンジラベルは RFI 証明書とともに提供される）。細胞成分ごとに個別の RFI 証明書がある。
- トシリズマブ及び緊急用機器が投与前及び回復期間中に使用できることを確認する。
- 事前に投与時間を確認し、患者の準備が整った時点で投与できるように BREYANZI の解凍開始時間を調整する。

バイアルの解凍

1. 外箱及びシリンジラベルに記載された患者識別情報で患者の識別情報を確認する。
   CAR 発現生 T 細胞（CD8 成分及び CD4 成分）のバイアルを凍結保存から取り出した後、解凍し、2 時間以内に投与しなければならない。
2. 外箱から CD8 成分の箱及び CD4 成分の箱を取り出す。
3. 内箱に記載された患者識別情報で患者の識別情報を確認する。
4. 各内箱を開け、バイアルが破損していないか目視検査する。バイアルが破損している場合は、Bristol-Myers Squibb 社（1-888-805-4555）に連絡すること。
5. バイアルに記載された患者識別番号で患者の識別情報を確認する。
6. 箱からバイアルを慎重に取り出し、バイアルを保護バリアパッド上に置き、バイアル内に目に見える氷がなくなるまで室温で解凍する。すべてのバイアルを同時に解凍する。**CD8 と CD4 成分は別々にしておく。**

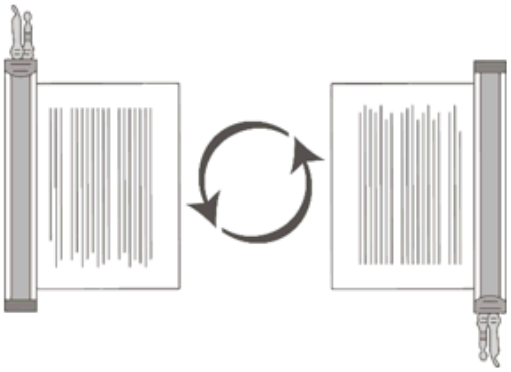
投与準備

- 滅菌法を用いて BREYANZI を調製する。
- 各成分の CAR 発現生 T 細胞の濃度に基づき、投与完了には CD8 及び CD4 成分の各 1 バイアル以上が必要となる場合がある。受領した CD8 又は CD4 成分バイアルごとに別々のシリンジを用意すること。
  注：RFI 証明書に記載されているように、各成分の採取量及び投与量は異なる場合がある。シリンジに過剰量を採取しないこと。
- 各バイアルには 5 mL が含まれ、CD8 又は CD4 成分 T 細胞の採取可能な総容量は 4.6 mL である。各成分の RFI 証明書には、各シリンジにて採取する細胞の量（mL）が示されている。各バイアルから規定量を採取するために必要な最小のルアーロックチップシリンジ（1、3 又は 5 mL）を使用する。3 mL 未満の容量には 5 mL シリンジを使用しないこと。

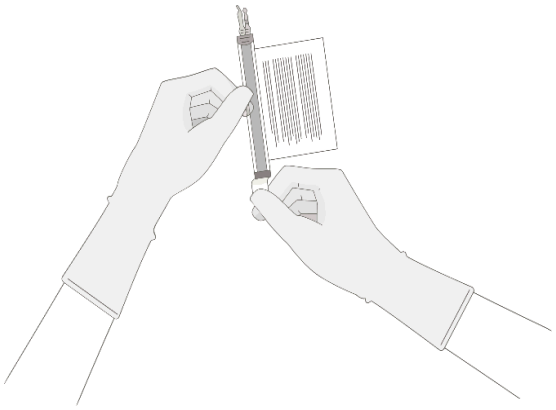
7. **最初に CD8 成分のシリンジを準備する。**必要量をシリンジに注入する前に、CD8 シリンジラベルをシリンジに貼付する。
   注：各成分について採取量がそれぞれの RFI 証明書に規定された容量と一致することを確認することが重要である。シリンジに過剰量を採取しないこと。

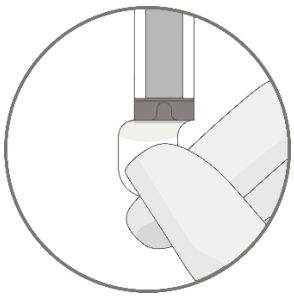
各バイアルから別のシリンジに必要量の細胞を注入する際は、以下の手順に従うこと。

8. 解凍したバイアルを垂直に保ち、穏やかに 5 回反転させて混合する。塊が認められた場合は、塊が分散し、細胞が均一に再懸濁したように見えるまで、バイアルを反転させ続ける。



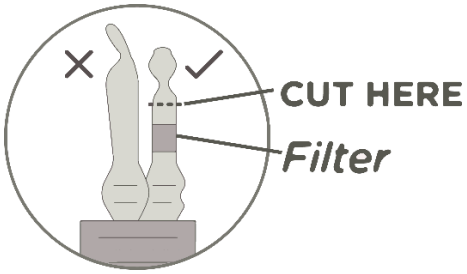
9. 解凍したバイアルに損傷や漏れがないか目視検査する。バイアルが破損していたり、塊が分散していない場合は使用しないこと。また、Bristol-Myers Squibb 社（1-888-805-4555）に連絡すること。バイアル内の液体は、わずかに不透明～不透明、無色～黄色又は帯褐黄色を呈する。
10. バイアルの底からポリアルミニウムカバー（ある場合）を外し、アルコールワイプでセプタムを拭き取る。次に進む前に空気乾燥させる。
    注：ポリアルミニウムカバーがないことはバイアルの無菌性に影響しない。

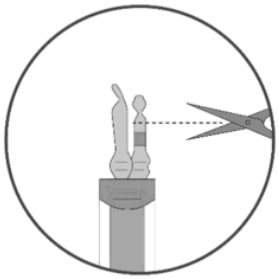




11. バイアルを直立させた状態で、フィルターのすぐ上のバイアル上部のチューブラインのシールを切ってバイアルの通気口を開ける。

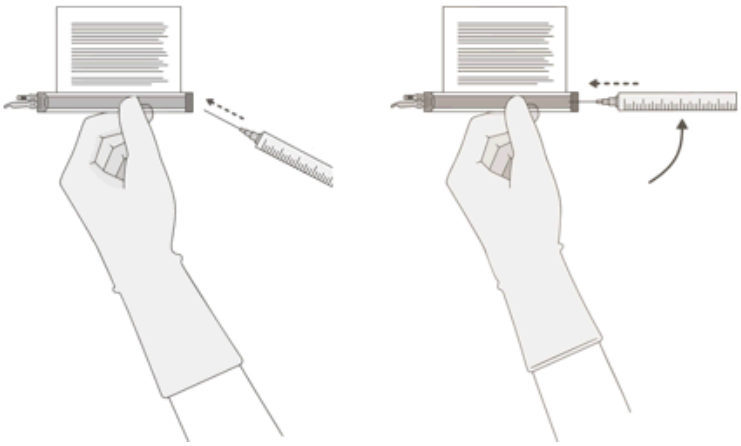
注：フィルターが付いている正しいチューブラインを選択するよう注意すること。フィルター付きのチューブのみを切断する。



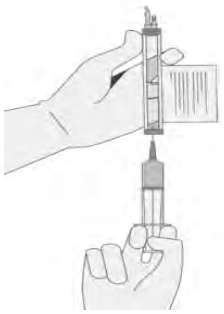


12. 20 ゲージ、1～1 ½インチの針を持ち、針の先端の開口部を回収ポートのセプタムから離しておく。
    a. 回収ポートのセプタムを穿刺するため、45°～60°の角度でセプタムに針を挿入する。
    b. 針をバイアルに入れながら針の角度を徐々に大きくする。

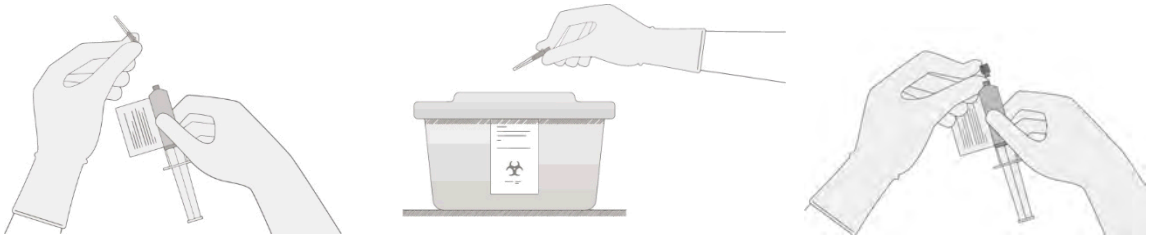
a b



13. シリンジ内に空気を吸引せずに、目標量（RFI 証明書に規定）をゆっくりと吸引する。手順を進める前にシリンジの異物の徴候を慎重に検査する。異物がある場合、Bristol-Myers Squibb 社（1-888-805-4555）に連絡する。



14. CD8/CD4 成分の量が RFI 証明書に記載された当該成分の量と一致することを確認する。
    容量を確認したら、バイアルからシリンジ/針を取り出し、シリンジから針を慎重に外し、シリンジにキャップをする。



15. バイアルを水平に保ち続け、バイアルからの漏れを避けるために箱に戻す。
16. BREYANZI の未使用分はすべて廃棄すること（各国のバイオセイフティ・ガイドラインに従う）。
17. CD4 成分について、ステップ 7～16 を繰り返す。
18. ラベルが貼付された CD8 及び CD4 のシリンジを、保護バリアパッドを敷いた断熱性の室温容器に入れてベッドのそばに運ぶ。

<u>BREYANZI 投与</u>

- 白血球除去フィルターを**使用しないこと**。
- 投与前及び回復期間中、トシリズマブ及び緊急用機器が使用可能であることを確認する。
- 患者の識別情報がシリンジラベルに記載された患者識別情報と一致することを確認する。
- 本剤をシリンジに吸引したら、できるだけ早く投与を開始すること。凍結保存から取り出してから患者に投与するまでの合計時間は、シリンジラベルに記載されている時間で示されているように 2 時間を超えてはならない。

1. 静注用生理食塩水を用いて、CD8 又は CD4 成分の各投与前後にすべての注入チューブをフラッシュする。

2. 最も近いポート又はYアームを用いて、約0.5 mL/分の注入速度でCD8成分の全量を静脈内投与する。
   注：注入時間は様々であるが、通常、各成分とも15分未満である。
3. CD8成分の全細胞投与に複数のシリンジが必要な場合は、シリンジの内容物を投与する間に時間を置かずに各シリンジの容量を連続的に投与する（ただし、投与を中断する臨床的理由（例：注入反応）がある場合を除く）。
4. CD8成分を投与した後、チューブと静脈内カテーテルの長さを洗浄するのに十分な量の生理食塩水にてチューブをフラッシュする。
5. CD8成分について記載されているように、CD8成分の投与が完了した直後に、1～4の手順にて、2回目にCD4成分を投与する。CD4成分の投与後、チューブ及び静脈内カテーテルの長さを洗浄するのに十分な量の生理食塩水にてチューブをフラッシュする。

BREYANZI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改変されたヒト血液細胞を含有する。感染症の伝播の可能性を回避するため、取扱い及び廃棄に関して適用されるユニバーサルな注意事項及び各国のバイオセイフティ・ガイドラインに従うこと。

<u>モニタリング</u>

- REMS認定医療機関でBREYANZIを投与する。
- 投与後少なくとも7日間はREMS認定医療機関でCRS及び神経毒性の徴候及び症状を毎日観察する。
- 投与後少なくとも4週間は認定医療機関の近くに滞在するよう患者に指示すること。
- 投与後少なくとも8週間は車の運転や危険を伴う作業を控えるよう患者に指示すること。

2.3 重度の副作用の管理

<u>サイトカイン放出症候群</u>

サイトカイン放出症候群（CRS）は臨床症状に基づいて確認する*［警告及び使用上の注意（5.1）］*。発熱、低酸素症、及び低血圧の他の原因について評価し、治療する。CRSが疑われる場合は、Table 1の推奨事項に従って管理する。Grade 2以上のCRS（例：輸液に反応しない低血圧、又は酸素補充を必要とする低酸素症）を発現した患者では、連続的な心電図遠隔測定法及びパルスオキシメトリーによる経過観察を行うこと。重度のCRSが発現した患者では、心機能を評価するために心エコー検査の実施を検討する。重度又は生命を脅かすCRSについては、集中治療による支持療法を検討する。

CRS発現中に神経毒性の併発が疑われる場合は、以下の薬剤を投与する。

- Table 1及びTable 2のCRS及び神経毒性のGradeに基づき、より積極的な介入に準じた副腎皮質ステロイド剤
- Table 1のCRS Gradeに基づくトシリズマブ
- Table 2の神経毒性に基づく抗痙攣薬

Table 1:　CRS の Grade 分類及び管理に関するガイダンス

CRS Grade [a]	トシリズマブ	副腎皮質ステロイド剤 [b]
Grade 1 発熱	投与後 72 時間未満の場合、トシリズマブ 8 mg/kg の 1 時間かけた静脈内投与を検討する（800 mg を超えないこと）。 投与後 72 時間以上経過している場合は、対症療法を行う。	投与後 72 時間未満の場合、デキサメタゾン 10 mg の 24 時間ごとの静脈内投与を検討する。 投与後 72 時間以上経過している場合は、対症療法を行う。
Grade 2 症状が中等度の介入を必要とし、介入に反応する。 40% FiO_2 未満の酸素を必要とする、輸液もしくは低用量の昇圧薬に反応する低血圧、又は Grade 2 の臓器毒性。	トシリズマブ 8 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与する（800 mg を超えないこと）。 静脈内輸液又は酸素補給の増量に反応しない場合、必要に応じて 8 時間ごとにトシリズマブの投与を繰り返す。 24 時間で最大 3 回投与とし、最大で計 4 回までの投与とする	投与後 72 時間未満の場合、デキサメタゾン 10 mg を 12～24 時間ごとに静脈内投与する。 投与後 72 時間以上経過した場合は、デキサメタゾン 10 mg の 12～24 時間ごとの静脈内投与を検討する。
	24 時間以内に改善が認められない、又は急速に進行した場合は、トシリズマブを再投与し、デキサメタゾンの用量及び投与頻度を増量する（10～20 mg を 6～12 時間ごとに静脈内投与）。 改善が認められない、又は急速な進行が持続する場合は、デキサメタゾンを最大量まで増量し、必要に応じて高用量のメチルプレドニゾロン 2 mg/kg に切り替える。トシリズマブを 2 回投与した後は、別の免疫抑制薬を検討する。トシリズマブの投与は、24 時間以内に 3 回、又は合計で 4 回を超えないこと。	
Grade 3 症状は積極な介入を必要とし、介入に反応する。 40% FiO_2 以上の酸素を必要とする、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 の高トランスアミナーゼ血症。	Grade 2 に準ずる。	デキサメタゾン 10 mg 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 が急速に進行した場合は、トシリズマブを再投与し、デキサメタゾンの用量及び投与頻度を増量する（10～20 mg を 6～12 時間ごとに静脈内投与）。 改善がみられない、又は急速な進行が持続する場合は、デキサメタゾンを最大量まで増量し、必要に応じて高用量のメチルプレドニゾロン 2 mg/kg に切り替える。トシリズマブを 2 回投与した後は、別の免疫抑制薬を検討する。トシリズマブの投与は、24 時間以内に 3 回、又は合計で 4 回を超えないこと。	
Grade 4	Grade 2 に準ずる。	デキサメタゾン 20 mg を 6 時間ごとに静脈内投与する。

Table 1:　CRS の Grade 分類及び管理に関するガイダンス

CRS Grade [a]	トシリズマブ	副腎皮質ステロイド剤 [b]
生命を脅かす症状 人工呼吸器の補助もしくは持続的静脈血液透析（CVVHD）を必要とする、又は Grade 4 の臓器毒性（高トランスアミナーゼ血症を除く）。	24 時間以内に改善がみられない、又は CRS が急速に進行した場合は、トシリズマブ及び副腎皮質ステロイド剤の使用を増量する。改善がみられない、又は急速な進行が持続する場合は、デキサメタゾンを最大量まで増量し、必要に応じて高用量のメチルプレドニゾロン 2 mg/kg に切り替える。トシリズマブを 2 回投与した後は、別の免疫抑制薬を検討する。トシリズマブの投与は、24 時間以内に 3 回、又は合計で 4 回を超えないこと。	

[a] CRS 評価のための Lee 基準（Lee et al, 2014）。
[b] 副腎皮質ステロイド剤の投与を開始する場合、少なくとも 3 回又は症状が完全に消失するまで副腎皮質ステロイド剤の投与を継続し、副腎皮質ステロイド剤の漸減を検討する。

<u>神経毒性</u>

神経毒性の徴候及び症状について患者を経過観察すること（Table 2）。神経学的症状の他の要因を除外する。重度又は生命を脅かす神経毒性に対しては、集中治療による支持療法を行う。神経毒性が疑われる場合は、Table 2 の推奨事項に従って管理する。

神経毒性の発現中に CRS の併発が疑われる場合は、以下の薬剤を投与する。

- Table 1 及び Table 2 の CRS 及び神経毒性の Grade に基づき、より積極的な介入に従った副腎皮質ステロイド剤
- Table 1 の CRS Grade に基づくトシリズマブ
- Table 2 の神経毒性に基づく抗痙攣薬

Table 2:　神経毒性（NT）の Grade 分類及び管理ガイダンス

NT Grade [a]	副腎皮質ステロイド剤及び抗痙攣薬の投与
Grade 1	痙攣発作予防のため、鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与を開始する。 投与後 72 時間以上経過している場合は、観察する。 投与後 72 時間未満の場合は、デキサメタゾン 10 mg を 12～24 時間ごとに 2～3 日間静脈内投与することを検討する。
Grade 2	痙攣発作予防のため、鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与を開始する。 デキサメタゾン 10 mg を 12 時間ごとに 2～3 日間、又は症状が持続する場合はそれ以上の間隔で静脈内投与する。副腎皮質ステロイド剤曝露期間が 3 日を超える場合は漸減を考慮する。 神経毒性が 24 時間経過後に改善しない、又は悪化した場合は、デキサメタゾンの用量及び/又は投与頻度を 6 時間ごとに最大 20 mg まで増量する。 さらに 24 時間経過しても改善しない、急速に進行する症状がみられる、又は生命を脅かす合併症が生じた場合は、メチルプレドニゾロンを投与する（2 mg/kg の負荷投与後、2 mg/kg を 1 日 4 回に分割、7 日以内に漸減）。

Table 2:　神経毒性（NT）の Grade 分類及び管理ガイダンス

NT Grade [a]	副腎皮質ステロイド剤及び抗痙攣薬の投与
Grade 3	痙攣発作予防のため、鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与を開始する。 デキサメタゾン 10～20 mg を 8～12 時間ごとに静脈内投与する。孤発性の Grade 3 の頭痛にはステロイドは推奨されない。 神経毒性が 24 時間経過後に改善しない、又は悪化した場合は、メチルプレドニゾロンを増量する（用量及び頻度は Grade 2 に従う）。 脳浮腫が疑われる場合は、過換気療法及び高浸透圧療法を検討する。高用量のメチルプレドニゾロン（1～2 g、必要に応じて 24 時間ごとに再投与、臨床的に必要な場合は漸減）及びシクロホスファミド 1.5 g/m ^{2} を投与する。
Grade 4	痙攣発作予防のため、鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与を開始する。 デキサメタゾン 20 mg を 6 時間ごとに静脈内投与する。 神経毒性が 24 時間後経過に改善しない、又は悪化した場合は、メチルプレドニゾロンを増量する（用量及び頻度は Grade 2 に従う）。 脳浮腫が疑われる場合は、過換気療法及び高浸透圧療法を検討する。高用量のメチルプレドニゾロン（1～2 g、必要に応じて 24 時間ごとに再投与、臨床的に必要な場合は漸減）及びシクロホスファミド 1.5 g/m ^{2} を投与する。

[a] 神経毒性評価のための NCI CTCAE 基準バージョン 4.03

3　剤形及び含量

BREYANZI は注入用細胞懸濁液である。

1 回量の BREYANZI は、CD8 及び CD4 成分からなる CAR 発現生 T 細胞を含み、各成分は 1 回投与用バイアルで別々に供給される*［用法・用量（2.1）参照］*。

BREYANZI の投与量を満たすため、CD8 成分及び/又は CD4 成分の各バイアルが複数必要となる場合がある。

各バイアルは、4.6 mL 細胞懸濁液中に CAR 発現生 T 細胞 6.9×10^6～322×10^6 個（CAR 発現生 T 細胞 1.5×10^6～70×10^6 個/mL）を含有する。

投与量は、凍結保存製剤の CAR 発現生 T 細胞に基づいて算出する。投与する各成分の量は異なることがある。詳細については、RFI 証明書を参照のこと *［供給/保管及び取扱い方法（16）参照］*。

4　禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 サイトカイン放出症候群

BREYANZI の投与後、死亡又は生命を脅かす反応を含むサイトカイン放出症候群（CRS）が発現した。LBCL に対して BREYANZI の投与を受けた患者（N=418）のうち、CRS は 46%（190/418 名）に発現し、Grade 3 以上の CRS（Lee grading system [1]）は 3.1%に発現した。

LBCL に対する 2 レジメン以上の治療後に BREYANZI の投与を受けた患者では、CRS は 46%（122/268 例）に発現し、Grade 3 以上の CRS は 4.1%に発現した。1 例は死亡に至った CRS を発現し、2 例は死亡時に CRS が持続していた。発現までの期間の中央値は 5 日（範囲:1~15 日）であった。CRS は 98%で回復し、持続期間の中央値は 5 日（範囲:1~17 日）であった。

LBCL に対する 1 レジメンの治療後に BREYANZI の投与を受けた患者では、CRS が 45%（68/150 例）に発現し、そのうち Grade 3 の CRS は 1.3%であった。発現までの期間の中央値は 4 日（範囲:1~63 日）であった。CRS はすべての患者で回復し、持続期間の中央値は 4 日（範囲:1~16 日）であった。

CRS の主な症状（10%以上）は、発熱（94%）、低血圧（42%）、頻脈（28%）、悪寒（23%）、低酸素症（16%）及び頭痛（12%）であった*［副作用（6.1）参照］*。

CRS と関連する可能性がある重篤な事象には、不整脈（心房細動及び心室性頻脈を含む）、心停止、心不全、びまん性肺胞障害、腎機能不全、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、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（HLH/MAS）などがある*［副作用（6.1）参照］*。

BREYANZI の投与前に、2 回投与分のトシリズマブが使用可能であることを確認すること。

LBCL に対して BREYANZI の投与を受けた 418 例のうち、23%が CRS に対してトシリズマブ及び/又は副腎皮質ステロイド剤の投与を受け、10%がトシリズマブのみ、2.2%が副腎皮質ステロイド剤のみの投与を受けた。

REMS 認定医療機関において、BREYANZI の投与後少なくとも 7 日間、CRS の徴候及び症状について患者を毎日モニタリングすること。投与後少なくとも 4 週間は CRS の徴候又は症状について患者をモニタリングすること。CRS の最初の徴候が認められた時点で、必要に応じて支持療法、トシリズマブ、又はトシリズマブ及び副腎皮質ステロイド剤による治療を開始する*［用法・用量（2.3）参照］*。

CRS の徴候又は症状が現れた場合は時期を問わず、直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること*［患者へのカウンセリング情報（17）参照］*。

5.2 神経毒性

BREYANZI の投与後に、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）などの致死的又は生命を脅かす神経毒性が発現した。BREYANZI では、脳浮腫、痙攣発作などの重篤な事象が発現した。フルダラビンに起因するものを含む致死的かつ重篤な白質脳症も発現した。

LBCL に対する 2 レジメン以上の治療後に BREYANZI の投与を受けた患者では、CAR T 細胞関連神経毒性が 35%（95/268 例）に発現し、12%の患者で Grade 3 以上が認められた。3 例では致死的な神経毒性が発現し、7 例では死亡時に神経毒性が持続していた。神経毒性発現までの期間の中央値は 8 日（範囲:1~46 日）であった。神経毒性は 85%で回復し、持続期間の中央値は 12 日（範囲:1~87 日）であった。

LBCL に対する 1 レジメンの治療後に BREYANZI の投与を受けた患者の 27%（41/150 例）に CAR T 細胞関連神経毒性が発現し、7%の患者で Grade 3 の事象が認められた。神経毒性発現までの期間の中央値は 8 日（範囲:1~63 日）であった。神経毒性の持続期間の中央値は 6 日（範囲:1~119 日）であった。

LBCL に対して BREYANZI の投与を受けたすべての患者で、神経毒性は 33%（136/418 例）に発現し、Grade 3 以上の神経毒性は 10%に発現した。発現までの期間の中央値は 8 日（範囲:1~63 日）であり、87%の症例が 16 日までに発現した。神経毒性は 85%の患者で回復し、持続期間の中央値は 11 日（範囲:1~119 日）であった。神経毒性を発現した患者のうち、77%（105/136 例）は CRS も発現した。

主な神経毒性（5%以上）は、脳症（20%）、振戦（13%）、失語症（8%）、頭痛（6%）、浮動性めまい（6%）及び譫妄（5%）であった。

BREYANZI の投与後少なくとも 7 日間は、神経毒性の徴候及び症状について REMS 認定医療機関で患者をモニタリングし、神経毒性の他の原因について評価すること。投与後少なくとも 4 週間は神経毒性の徴候又は症状について患者をモニタリングし、速やかに治療すること。神経毒性は支持療法及び/又は必要に応じて副腎皮質ステロイド剤により管理すること*［用法・用量（2.3）参照］*。

神経毒性の徴候又は症状が現れた場合は、時期を問わず直ちに医療機関を受診するよう患者を指導すること*［患者へのカウンセリング情報（17）参照］*。

5.3 BREYANZI REMS

CRS 及び神経毒性のリスクがあるため、BREYANZI は、BREYANZI REMS と呼ばれるリスク評価・軽減戦略（REMS）に基づく制限付きプログラムを通じてのみ利用可能である*［警告欄並びに警告及び使用上の注意（5.1、5.2）参照］*。BREYANZI REMS の要求事項は以下のとおりである。

- BREYANZI の調剤及び投与を行う医療施設は、登録し、REM の規定を遵守しなければならない。

- 認定医療機関では、トシリズマブが施設内で即座に使用可能でなければならない。
- CRS の治療に必要とされる場合に、BREYANZI 投与後 2 時間以内に投与できるように、各患者に最低 2 回分のトシリズマブの在庫を確保する。
- 認定医療機関は、BREYANZI を処方、調剤、又は投与する医療従事者が CRS 及び神経毒性の管理の訓練を受けていることを保証する必要がある。

詳細については、www.BreyanziREMS.com を閲覧するか、Bristol-Myers Squibb 社（1-888-423-5436）に問い合わせること。

5.4 過敏症反応

本剤の投与に伴い、アレルギー反応が発現することがある。アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応は、ジメチルスルホキシド（DMSO）により起こる可能性がある。

5.5 重篤な感染症

BREYANZI の投与後に、生命を脅かす又は致死的な感染症を含む重度の感染症が発現している。

LBCL に対して BREYANZI の投与を受けた患者では、Grade を問わない感染症が 36%に発現し、Grade 3 以上の感染症は全患者の 12%に発現した。Grade 3 以上の詳細不明な感染体による感染が 7%、細菌感染症が 4.3%、ウイルス感染症が 1.9%、真菌感染症が 0.5%に発現した。

LBCL 患者の 8%で、BREYANZI 注入後に発熱性好中球減少症が発現した。発熱性好中球減少症は CRS と同時に発現することがある。発熱性好中球減少症が発現した場合、感染の有無を評価し、医学的に必要であれば広域抗生物質、輸液及びその他の支持療法により管理する。

BREYANZI の投与前後に感染症の徴候及び症状について患者を観察し、適切に治療すること。治験実施医療機関の標準ガイドラインに従って抗菌薬を予防的に投与する。

臨床的に重要な活動性の全身性感染症を有する患者には、本剤の投与を避けること。

<u>ウイルス再活性化</u>

B 細胞に指向性を示す薬剤を投与された患者において、劇症肝炎や肝不全、死亡に至る場合がある B 型肝炎ウイルス（HBV）再活性化が生じるおそれがある。

LBCL に対して BREYANZI を投与した患者では、HBV の既往歴を有する 16 例中 15 例が抗ウイルス抑制療法を併用していた。製造用の細胞を採取する前に、臨床ガイドラインに従って HBV、HCV 及び HIV のスクリーニングを実施する。HBV の既往歴がある患者では、標準的なガイドラインに従って HBV 再活性化を予防するための抗ウイルス抑制療法の併用を検討する。

5.6 持続性の血球減少症

リンパ球除去化学療法及び BREYANZI 投与後数週間にわたり回復しない血球減少症が発現することがある。

LBCL 患者の 36%では、BREYANZI 投与後の 29 日目にも Grade 3 以上の血球減少症が持続しており、具体的には血小板減少症 28%、好中球減少症 21%、貧血 6%などが認められた。

BREYANZI の投与前後に全血球数をモニタリングすること。

5.7 低γグロブリン血症

BREYANZI の投与を受けている患者では、B 細胞形成不全及び低γグロブリン血症が発現する可能性がある。

LBCL に対して BREYANZI を投与した患者では、低γグロブリン血症が 11%の患者で副作用として報告された。副作用としての低γグロブリン血症又は注入後の IgG 検査値が 500 mg/dL 未満である低γグロブリン血症は、患者の 28%で報告された。

BREYANZI の投与後は免疫グロブリン濃度をモニタリングし、臨床的に必要であれば感染予防策、抗生物質の予防投与及び免疫グロブリン補充療法を用いて管理すること。

<u>生ワクチン</u>

BREYANZI の投与中又は投与後の生ウイルスワクチン接種の安全性は検討されていない。リンパ球除去化学療法を開始する少なくとも 6 週間前から、BREYANZI の投与期間中、及び BREYANZI 投与後の免疫機能が回復するまで、生ウイルスワクチンの接種は推奨されない。

5.8 二次性悪性腫瘍

BREYANZI の投与を受けた患者では、二次性悪性腫瘍が発現する可能性がある。二次性悪性腫瘍のモニタリングを生涯行うこと。二次性悪性腫瘍が発現した場合、Bristol-Myers Squibb 社（1-888-805-4555）に連絡して報告し、検査用の患者検体の採取に関する指示を受けること。

5.9 自動車運転及び機械操作の能力への影響

精神状態の変化や痙攣発作等の神経学的事象の可能性があるため、BREYANZI の投与を受けている患者では、BREYANZI の投与後 8 週間は意識の変化、意識低下、協調運動障害が発現するリスクがある。少なくとも 8 週間は、自動車の運転、重機や危険を伴う機械の操作等の危険を伴う業務や活動を控えるよう患者に指導すること。

6 副作用

以下の副作用は添付文書の別の箇所に記載した。

- サイトカイン放出症候群*［警告及び使用上の注意（5.1、5.3）参照］*
- 神経毒性*［警告及び使用上の注意（5.2、5.3）参照］*
- 過敏症反応*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*
- 重篤な感染症*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*
- 持続性の血球減少症*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*

- 低γグロブリン血症*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

「警告」及び「使用上の注意」に記載した安全性データは、再発又は難治性（R/R）LBCL 患者 418 例に BREYANZI を単回投与したとき（89 例を対象とした 1 件の無作為化非盲検試験（TRANSFORM）、61 例（PILOT）及び 268 例（TRANSCEND）を対象とした 2 件の非盲検単群試験）の安全性データを反映している。

1 レジメンの治療後に再発した又は難治性の LBCL

TRANSFORM

無作為化、非盲検、多施設共同試験である TRANSFORM 試験において、BREYANZI の安全性を評価した。TRANSFORM 試験では、初発難治性 LBCL 患者又は一次化学免疫療法の 1 年以内に再発した患者に対し、BREYANZI の投与（89 例）又は標準療法（91 例）を行った*［臨床試験（14）参照］*。患者は再発又は難治性リンパ腫に対する治療を受けておらず、自家 HSCT の対象となる可能性があった。この試験では、移植非適応患者又は 75 歳を超える患者、ECOG performance status > 1、中枢神経系（CNS）障害の既往（発作又は脳血管虚血など）、コントロール不良の感染症、クレアチニンクリアランスが 45 mL/mL 未満、ALT が基準値上限（ULN）の 5 倍以上、LVEF が 40%未満、好中球絶対数（ANC）が 1.0×10^9 cells/L 未満又は血小板数が 50×10^9 cells/L 未満で骨髄浸潤のない患者は除外した。

BREYANZI の予定投与量は CAR 発現生 T 細胞 100×10^6 個であった。BREYANZI 投与集団の年齢の中央値は 59 歳（範囲:20~74 歳）であった。47%が男性、58%が白人、11%がアジア人、5%が黒人であった。

重篤な副作用は 38%の患者に発現した。最も高頻度（>2%）に認められた臨床検査値以外の重篤な副作用は、CRS、敗血症、発熱、発熱性好中球減少症、頭痛、失語症、COVID-19 感染及び肺塞栓症であった。

BREYANZI を投与した患者における臨床検査以外の特定の副作用を Table 3 に示し、Grade 3 又は 4 の特定の臨床検査値異常の新規発現又は悪化を Table 4 に示す。

臨床検査値以外の主な副作用（20%以上）は、発熱、CRS、筋骨格痛、頭痛、疲労、悪心、便秘及び浮動性めまいであった。

Table 3:　TRANSFORM 試験において BREYANZI の投与を受けた患者の 10%以上に認められた副作用（N=89）

副作用	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)
血液及びリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	10	10
心臓障害		
頻脈 [a]	15	1.1
胃腸障害		
悪心	24	0
便秘	20	2.2
下痢	18	0
腹痛 [b]	13	2.2
嘔吐	11	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	55	3.4
疲労 [c]	28	1.1
浮腫 [d]	13	0
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	49	1.1
感染症及び寄生虫症 [e]		
細菌感染症	12	6
詳細不明な感染体による感染症	12	6
敗血症 [f]	10	7
代謝及び栄養障害		
食欲減退	15	0
筋骨格系及び結合組織障害		
筋骨格痛 [g]	36	3.4
運動機能障害 [h]	12	3.4
神経系障害		
頭痛 [i]	34	6
浮動性めまい [j]	20	1.1
振戦 [k]	11	1.1

Table 3:　TRANSFORM 試験において BREYANZI の投与を受けた患者の 10%以上に認められた副作用（N=89）

副作用	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)
精神障害		
不眠症[l]	15	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽[m]	11	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹[n]	12	1.1
血管障害		
低血圧[o]	15	2.2
出血[p]	12	0

[a] 頻脈には心房粗動、洞性頻脈、上室性頻脈、頻脈が含まれる。
[b] 腹痛には腹痛、下腹部痛、腹部圧痛が含まれる。
[c] 疲労には無力症、疲労、倦怠感が含まれる。
[d] 浮腫には末梢性浮腫、限局性浮腫、末梢性浮腫、胸水腫脹が含まれる。
[e] 感染症及び寄生虫症は、高位グループ用語ごとに分類した。
[f] 敗血症には、菌血症、細菌性敗血症、腸球菌性菌血症、大腸菌性菌血症、クレブシエラ性菌血症、クレブシエラ性敗血症、敗血症、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症が含まれる。
[g] 筋骨格痛には関節痛、背部痛、骨痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、変形性関節症、四肢痛が含まれる。
[h] 運動機能障害には微細運動機能障害、筋痙縮、筋力低下が含まれる。
[i] 頭痛には頭痛、片頭痛、前兆を伴う片頭痛が含まれる。
[j] 浮動性めまいには、浮動性めまい、体位性めまい、失神、回転性めまいが含まれる。
[k] 振戦には安静時振戦、振戦、本態性振戦が含まれる。
[l] 不眠症には不眠症、睡眠障害が含まれる。
[m] 咳嗽には咳嗽、湿性咳嗽が含まれる。
[n] 発疹には、カテーテル留置部位発疹、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性全身性皮膚炎、多形紅斑、発疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹が含まれる。
[o] 低血圧には、低血圧、起立性低血圧が含まれる。
[p] 出血には、結膜出血、出血性膀胱炎、鼻出血、胃腸出血、血腫、血尿、網膜出血、腟出血が含まれる。

BREYANZI の投与を受けた患者の 10%未満に認められたその他の臨床的に重要な副作用は以下のとおりであった。

- *免疫系障害*：血球貪食性リンパ組織球症（1.1%）
- *感染症及び寄生虫症*：ウイルス感染（9%）、真菌感染（4.5%）、肺炎（2.2%）
- *神経系障害*：脳症（8%）、失語症（4.5%）、末梢性ニューロパチー（4.5%）、運動失調（3.4%）、不全麻痺（1.1%）

- *精神障害*：譫妄（2.2%）
- *腎及び尿路障害*：腎不全（3.4%）
- *呼吸器、胸郭及び縦隔障害*：呼吸困難（8%）
- *血管障害*：血栓症（8%）、高血圧（7%）

Table 4: TRANSFORM 試験で BREYANZI の投与を受けた患者の 10%以上に発現した Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常

臨床検査値異常[a]	**Grade 3 or 4 (%)**[b]
リンパ球数減少	98
好中球数減少	89
血小板数減少	48
ヘモグロビン減少	32

[a] ベースラインの臨床検査値はリンパ球除去化学療法前に評価した。
[b] ベースライン時の Grade と特定の検査機関でのベースライン後の Grade の両方を有する患者と定義される評価可能患者 88 例に基づく。

10%以上の患者に認められた Grade 4 の臨床検査値異常は、リンパ球減少（64%）、好中球減少（66%）及び血小板減少（34%）であった。

PILOT

一次化学免疫療法後の R/R LBCL の移植不適応患者を対象とした非盲検単群試験である PILOT 試験において、BREYANZI の安全性を評価した*［臨床試験（14）参照］*。本試験では、臓器機能又は年齢のために高用量療法及び自家 HSCT に不適格であったが、CAR T 細胞療法に十分な臓器機能を有する患者を登録した。重要な中枢神経系障害（発作や脳血管虚血など）の既往、ECOG performance status > 2 又はコントロール不良の感染症を有する患者は不適格とした。この試験では、左室駆出率 40%以上、室内気での十分な酸素飽和度（呼吸困難が Grade 1 以下）、AST 及び ALT が ULN の 5 倍以下、総ビリルビンが 2.0 mg/dL 未満、クレアチニンクリアランス > 30 mL/min 及びリンパ球除去化学療法を受けるために十分な骨髄機能が求められた。BREYANZI の予定投与量は CAR 発現生 T 細胞 100×10^6 個であった。

年齢の中央値は 74 歳（範囲:53~84 歳）、65 歳以上は 90%、男性は 61%であった。ECOG performance status は、74%の患者で 0 又は 1、26%の患者で 2 であった。25%の患者はクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満、20%の患者はベースライン時の ANC が 1000/μL 未満であった。

重篤な副作用は 33%の患者に発現した。最も高頻度（2% >）に認められた臨床検査値以外の重篤な副作用は、CRS、錯乱状態、胃腸出血、筋力低下、筋骨格痛、肺塞栓症及び敗血症であった。

臨床検査値以外の特定の副作用を Table 5 に示し、Grade 3 又は 4 の特定の臨床検査値異常の新規発現又は悪化を Table 6 に示す。

臨床検査値以外の主な副作用（20%以上）は、疲労、CRS、発熱、悪心、脳症、低血圧、筋骨格痛及び浮腫であった。

Table 5: PILOT 試験で BREYANZI の投与を受けた患者の 10%以上に発現した副作用（N=61）

副作用	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)
心臓障害		
頻脈 [a]	10	0
胃腸障害		
悪心	25	1.6
下痢	15	0
便秘	11	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労 [b]	44	1.6
発熱	38	1.6
浮腫 [c]	20	0
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	39	1.6
感染症及び寄生虫症		
詳細不明な感染体による感染症 [d]	13	4.9
上気道感染 [e]	13	0
細菌感染症	10	3.3
代謝及び栄養障害		
食欲減退	13	1.6
筋骨格系及び結合組織障害		
筋骨格痛 [f]	23	4.9
神経系障害		
脳症 [g]	23	4.9
浮動性めまい [h]	16	1.6
振戦 [i]	16	0
頭痛	11	1.6

Table 5: PILOT 試験で BREYANZI の投与を受けた患者の 10%以上に発現した副作用（N=61）

副作用	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)
精神障害		
不眠症	11	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽[j]	18	0
呼吸困難[k]	16	4.9
血管障害		
低血圧[l]	23	1.6
高血圧	10	4.9

[a] 頻脈には心房細動、洞性頻脈、頻脈が含まれる。
[b] 疲労には無力症、疲労、倦怠感が含まれる。
[c] 浮腫には末梢性浮腫、胸水、腫脹が含まれる。
[d] 高位グループ用語ごとにグループ化した。
[e] 上気道感染には鼻閉、副鼻腔分泌過多、鼻炎、鼻漏、上気道感染が含まれる。
[f] 筋骨格痛には、関節痛、背部痛、骨痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、変形性関節症、四肢痛、脊椎痛が含まれる。
[g] 脳症には、健忘、失行症、認知障害、錯乱状態、意識レベルの低下、注意力障害、スケール障害、脳症、嗜眠、記憶障害、精神状態変化、傾眠が含まれる。
[h] 浮動性めまいには、浮動性めまい、体位性めまい、失神、回転性めまいが含まれる。
[i] 振戦には安静時振戦、振戦が含まれる。
[j] 咳嗽には咳嗽、湿性咳嗽が含まれる。
[k] 呼吸困難には、急性呼吸窮迫症候群、呼吸困難、頻呼吸、喘鳴が含まれる。
[l] 低血圧には、低血圧、起立性低血圧が含まれる。

患者の 10%未満に認められたその他の臨床的に重要な副作用は以下のとおりであった。

- *血液及びリンパ系障害*：発熱性好中球減少症（1.6%）
- *眼障害*：霧視（3.3%）
- *胃腸障害*：嘔吐（8%）、腹痛（7%）、胃腸出血（4.9%）
- *感染症及び寄生虫症*：真菌感染（4.9%）、敗血症（3.3%）、ウイルス感染（3.3%）
- *神経系障害*：運動機能障害（7%）、失語症（4.9%）、運動失調（4.9%）、末梢神経障害（4.9%）
- *精神障害*：譫妄（3.3%）
- *腎及び尿路障害*：腎不全（7%）
- *呼吸器、胸郭及び縦隔障害*：低酸素症（4.9%）
- *皮膚及び皮下組織障害*：発疹（7%）
- *血管障害*：血栓症（7%）

Table 6: PILOT 試験で BREYANZI の投与を受けた患者の 10%以上に発現した Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常 （N=61）

臨床検査値異常 [a]	Grade 3 又は 4（%）
リンパ球数減少	97
好中球数減少	80
ヘモグロビン減少	30
血小板数減少	26

[a] ベースラインの臨床検査値をリンパ球除去化学療法前に評価した。

10%以上の患者に認められた Grade 4 の臨床検査値異常は、リンパ球減少（95%）、好中球減少（57%）及び血小板減少（20%）であった。

2 レジメン以上の治療後に再発した又は難治性の LBCL

TRANSCEND

2 レジメン以上の前治療歴を有する成人 R/R LBCL 患者 268 例に CAR 発現生 T 細胞を単回投与した TRANSCEND 試験において、BREYANZI の安全性を評価した。*［臨床試験（14）参照］*。CNS 障害（痙攣発作又は脳血管虚血など）又は全身性の免疫抑制を必要とする自己免疫疾患の既往を有する患者は不適格とした。試験対象集団の年齢の中央値は 63 歳（範囲:18~86 歳）で、65%が男性であった。スクリーニング時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status については、41%が 0、58%が 1、1.5%が 2 であった。

重篤な副作用は 46%の患者に発現した。最も高頻度（2% ＞）に認められた臨床検査以外の重篤な副作用は、CRS、脳症、敗血症、発熱性好中球減少症、失語症、肺炎、発熱、低血圧、浮動性めまい及び譫妄であった。致死的副作用は患者の 4%で発現した。

BREYANZI の投与を受けた患者で報告された臨床検査以外の副作用を Table 7 に示し、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の新たな発現又は悪化を Table 8 に示す。

臨床検査値以外の主な副作用（20%以上）は、疲労、CRS、筋骨格痛、悪心、頭痛、脳症、感染症（詳細不明な感染体による）、食欲減退、下痢、低血圧、頻脈、浮動性めまい、咳嗽、便秘、腹痛、嘔吐及び浮腫であった。

Table 7:　TRANSCEND 試験において BREYANZI の投与を受けた患者の 10%以上で認められた副作用（N=268）

副作用	全 Grade（%）	Grade3 以上（%）
心臓障害		
頻脈 [a]	25	0
胃腸障害		
悪心	33	1.5
下痢	26	0.4
便秘	23	0
腹痛 [b]	21	3.0
嘔吐	21	0.4
一般・全身障害 及び投与部位の状態		
疲労 [c]	48	3.4
浮腫 [d]	21	1.1
発熱	16	0
悪寒	12	0
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	46	4.1
感染症 及び寄生虫症 [e]		
詳細不明な感染体による感染症 [f]	29	16
細菌感染症 [g]	13	5
上気道感染 [h]	13	0.7
ウイルス感染症	10	1.5
代謝 及び栄養障害		
食欲減退	28	2.6
筋骨格系 及び結合組織障害		
筋骨格痛 [i]	37	2.2
運動機能障害 [j]	10	1.1
神経系障害		
頭痛 [k]	30	1.1
脳症 [l]	29	9
浮動性めまい [m]	24	2.6

振戦[n]	16	0
末梢性ニューロパチー[o]	11	0
失語症[p]	10	2.2
精神障害		
不眠症[q]	14	0.4
不安[r]	10	0
譫妄[s]	10	2.2
腎及び尿路障害		
腎不全[t]	11	3.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽[u]	23	0
呼吸困難[v]	16	2.6
皮膚及び皮下組織障害		
発疹[w]	13	0.4
血管障害		
低血圧[x]	26	3.4
高血圧	14	4.5
出血[y]	10	1.5

[a] 頻脈には心拍数増加、洞性頻脈、頻脈が含まれる。
[b] 腹痛には、腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、腹部圧痛が含まれる。
[c] 疲労には無力症、疲労、倦怠感が含まれる。
[d] 浮腫には、浮腫、末梢性浮腫、水分過負荷、体液貯留、全身性浮腫、循環血液量増加、末梢腫脹、肺うっ血、肺水腫、腫脹が含まれる。
[e] 感染症及び寄生虫症は、病原体の種類及び特定の臨床症候群別に分類した。
[f] 詳細不明な感染体による感染症には発熱性好中球減少症（9%）が含まれる。
[g] 細菌感染には、病原体の種類による感染に加えて、虫垂炎、憩室炎、腹膜炎、皮膚感染、歯感染が含まれる。
[h] 上気道感染には、鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎、ライノウイルス感染、副鼻腔炎、上気道うっ血、上気道感染が含まれる。
[i] 筋骨格痛には、関節痛、背部痛、骨痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、四肢痛、脊椎痛が含まれる。
[j] 運動機能障害には、眼瞼下垂、運動機能障害、筋固縮、筋痙縮、筋痙縮、筋緊張、筋攣縮、筋力低下、ミオクローヌス、ミオパチーが含まれる。
[k] 頭痛には、頭痛、頭部不快感、片頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛が含まれる。
[l] 脳症には、健忘、精神緩慢、認知障害、錯乱状態、離人感・現実感消失障害、意識レベルの低下、注意力障害、脳症、情動脱力、過眠症、支離滅裂、嗜眠、白質脳症、意識消失、記憶障害、精神機能障害、精神状態変化、傾眠が含まれる。
[m] 浮動性めまいには、浮動性めまい、失神寸前の状態、失神、回転性めまいが含まれる。
[n] 振戦には本態性振戦、安静時振戦、振戦が含まれる。

[o] 末梢性ニューロパチーには、知覚過敏、感覚鈍麻、知覚異常性大腿痛、神経痛、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、坐骨神経痛、感覚消失が含まれる。
[p] 失語症には、失語症、まとまりのない発語、構語障害、障害、発声障害、言語緩慢、会話障害が含まれる。
[q] 不眠症には不眠症、夢遊症が含まれる。
[r] 不安には不安、パニック発作が含まれる。
[s] 譫妄には、激越、譫妄、妄想、失見当識、幻覚、「幻視」、易刺激性、落ち着きのなさが含まれる。
[t] 腎不全には、急性腎障害、血中クレアチニン増加、慢性腎疾患、腎不全、腎障害が含まれる。
[u] 咳嗽には、咳嗽、湿性咳嗽、上気道咳症候群が含まれる。
[v] 呼吸困難には、急性呼吸不全、呼吸困難、労作性呼吸困難、呼吸不全が含まれる。
[w] 発疹には、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、会陰部発疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹が含まれる。
[x] 低血圧には、低血圧、起立性低血圧が含まれる。
[y] 出血には、カテーテル留置部位出血、結膜出血、鼻出血、血腫、血尿、出血、頭蓋内出血、肺出血、網膜出血、腟出血が含まれる。

患者の 10%未満に認められたその他の臨床的に重要な副作用は以下のとおりであった。

- *心臓障害*：不整脈（6%）、心筋症（1.5%）
- *胃腸障害*：胃腸出血（4.1%）
- *感染症及び寄生虫症*：肺炎（8%）、真菌感染（8%）、敗血症（4.5%）、尿路感染（4.1%）
- *代謝及び栄養障害*：腫瘍崩壊症候群（0.7%）
- *神経系障害*：運動失調又は歩行障害（7%）、視覚障害（5%）、不全麻痺（2.6%）、脳血管系事象（1.9%）、痙攣発作（1.1%）、脳浮腫（0.4%）
- *処置による合併症*：注入に伴う反応（1.9%）
- *呼吸器、胸郭及び縦隔障害*：胸水（7%）、低酸素症（6%）
- *血管障害*：血栓症（7%）

Table 8: TRANSCEND 試験において BREYANZI の投与を受けた患者の 10%以上に発現した Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常

臨床検査異常 [a]	**Grade 3 又は 4 (%)**[b]
リンパ球数減少	95
好中球数減少	88
血小板数減少	41
ヘモグロビン減少	32
フィブリノーゲン減少	14
リン酸塩減少	16

[a] ベースラインの臨床検査値はリンパ球除去化学療法前に評価した。

[b] 分母は、ベースライン値と特定の検査室での治療後の値を一つ以上有する患者の数に基づいて、239 から 268 まで変動した。

6.2 免疫原性

BREYANZI は抗製品抗体を誘導する可能性がある。BREYANZI の細胞外 CD 19 結合ドメインに対する結合抗体を検出するため、電気化学発光（ECL）免疫測定法を用いて、BREYANZI の免疫原性を評価した。TRANSCEND 群では患者の 11%（28/261 例）、TRANSFORM 群では 1%（1/89 例）、PILOT 群では 0%（0/51 例）に既存の抗薬物抗体が検出された。投与により誘導又は増強された抗生成物抗体は、TRANSCEND 群では患者の 11%（27/257 例）、TRANSFORM 群では患者の 1%（1/89 例）、PILOT 群では患者の 2%（1/49 例）にそれぞれ検出された。抗薬物抗体を発現した患者数が少なかったため、抗薬物抗体の状態と有効性、安全性又は薬物動態との関係について結論は得られなかった。

7 薬物相互作用

7.1 薬物－臨床検査相互作用

HIV と BREYANZI を作成するために使用するレンチウイルスは、遺伝物質（RNA）の限られた短い範囲が同一である。したがって、市販の HIV 核酸検査によっては、BREYANZI の投与を受けた患者で偽陽性の結果が出る場合がある。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

<u>リスクの概要</u>

BREYANZI の妊婦への使用に関するデータはない。BREYANZI を妊婦に投与すると胎児に有害であるかどうかを評価するための、動物を用いた BREYANZI の生殖発生毒性試験は実施されていない。

BREYANZI が胎児に移行する可能性があるかどうかは不明である。作用機序に基づけば、形質導入細胞が胎盤を通過した場合、B 細胞リンパ球減少症や低γグロブリン血症等の胎児毒性を引き起こす可能性がある。したがって、妊娠中の女性には BREYANZI は推奨しない。また、BREYANZI 投与後の妊娠については治療担当医と相談する必要がある。

米国の一般集団において、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

8.2 授乳婦

<u>リスクの概要</u>

ヒトの母乳への BREYANZI の移行、授乳中の乳児に対する影響、及び乳汁分泌への影響に関する情報はない。発達及び健康に対する授乳の利点を、母親への BREYANZI の臨床的必要性、及び授乳中の乳児への BREYANZI 又は母体の基礎疾患による悪影響の可能性とともに考慮する必要がある。

8.3 生殖能を有する女性及び男性

<u>妊娠検査</u>

妊娠可能な女性は、妊娠の有無を確認すること。妊娠可能な性的に活動的な女性は、BREYANZI の投与開始前に妊娠検査を実施すること。

<u>避妊</u>

リンパ球除去化学療法を受けている患者での有効な避妊の必要性については、フルダラビン及びシクロホスファミドの添付文書を参照のこと。

BREYANZI 投与後の避妊期間に関して推奨事項を提供するための十分な投与データはない。

<u>不妊症</u>

BREYANZI が受胎能に及ぼす影響についてのデータはない。

8.4 小児等への投与

小児患者における BREYANZI の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

BREYANZI の臨床試験では、LBCL に対して 2 レジメン以上の治療を受けた患者 268 例中 111 例（41%）及び LBCL に対して 1 レジメン以上の治療を受けた患者 150 例中 89 例（59%）が 65 歳以上、27 例（10%）及び 28 例（19%）がそれぞれ 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間で、BREYANZI の安全性又は有効性に臨床的に重要な差は認められなかった。

11 性状

BREYANZI（リソカブタゲン　マラルユーセル）は、CAR 発現生 T 細胞（CD8 及び CD4 成分から成る）を規定された組成で投与する、CD19 を標的とした遺伝子改変自家 T 細胞免疫療法である。CAR は、FMC63 モノクローナル抗体由来の一本鎖可変フラグメント（scFv）、IgG4 ヒンジドメイン、CD28 膜貫通ドメイン、4-1BB（CD137）共刺激ドメイン及び CD3ζ 活性化ドメインから構成される。また、BREYANZI には、CD19 特異的 CAR とともに細胞表面に共発現する非機能性の短縮型上皮成長因子受容体（EGFRt）が含まれる。

BREYANZI は T 細胞製品である。BREYANZI は、標準的な白血球アフェレーシスにより得られた患者の T 細胞から調製される。精製した CD8 陽性及び CD4 陽性 T 細胞を別々に活性化し、抗 CD19 CAR 導入遺伝子を含む、複製能のないレンチウイルスベクターを用いて遺伝子導入する。形質導入された T 細胞は、細胞培養液で拡大増殖させ、洗浄して懸濁液に製剤化され、CD8 及び CD4 成分バイアルとして凍結保存される。これらのバイアルを 1 回の BREYANZI 投与量とする。本製剤は、患者用バイアルに充填された凍結懸濁液として出荷する前に無菌試験に合格しなければならない。本製剤は投与前に解凍される。*［用法・用量（2.2）及び供給／保管及び取扱い（16）参照］*

BREYANZI 製剤は 75%（v/v）の Cryostor® CS10［7.5%のジメチルスルホキシド（v/v）を含有］、24%（v/v）の注射用複合電解質液、1 型、1%（v/v）の 25%アルブミン（ヒト）を含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

BREYANZI は、CD8 陽性及び CD4 陽性 T 細胞の用量の不均一性を低減するために、規定された組成で投与する、CD19 を標的とした遺伝子改変自家細胞免疫療法である。CAR は、FMC63 モノクローナル抗体由来の一本鎖可変フラグメント（scFv）、IgG4 ヒンジドメイン、CD28 膜貫通ドメイン、4-1BB（CD137）共刺激ドメイン及び CD3ζ活性化ドメインから構成される。CD3ζシグナル伝達は活性化及び抗腫瘍活性の惹起に不可欠であるのに対し、4-1BB（CD137）シグナル伝達は BREYANZI の増殖及び持続性に寄与する。

腫瘍及び正常な B 細胞の細胞表面に発現している CD19 に CAR が結合すると、CAR T 細胞の活性化及び増殖、炎症性サイトカインの放出、並びに標的細胞に対する細胞傷害作用が誘導される。

12.2 薬力学

BREYANZI の投与後、サイトカイン、ケモカイン、及びその他の分子等の可溶性バイオマーカーの一過性上昇を測定することにより、薬力学的反応を 4 週間にわたり評価した。BREYANZI 投与後 14 日以内に可溶性バイオマーカーの上昇がピークに達し、28 日以内にベースライン値に戻った。

B 細胞形成不全は、末梢血リンパ球の 3%未満を占める CD19+B 細胞と定義され、BREYANZI の標的作用である。B 細胞形成不全は、BREYANZI の投与後最長 1 年間にわたり患者の大半に認められた。

12.3 薬物動態

BREYANZI の投与後、BREYANZI は最初に拡大した後、二相性に減少した。末梢血中の最大増殖までの時間の中央値は、投与後 10~12 日であった。末梢血中に BREYANZI が検出された期間の中央値は 12.1 ヵ月（範囲:0.1 ヵ月以上~24.2 ヵ月以上）と推定された。

LBCL に対する 2 レジメン以上の前治療歴を有する患者（TRANSCEND）では、奏効例（N=135）の C_{max} の中央値は非奏効例（N=37）の 2.3 倍高かった（35,335 対 15,527 copies/μg）。奏効例の $AUC_{0\text{-}28d}$ の中央値は、非奏効例（273,552 対 155,240 day*copies/μg）の 1.8 倍であった。

TRANSCEND 群では、CAR T 細胞の増殖が高い患者ほど CRS 及び神経毒性の発現率が高い傾向がみられた。トシリズマブを投与した患者（N=49）では、トシリズマブを投与しなかった患者（N=189）と比較して、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28d}$ の中央値がそれぞれ 3.6 倍及び 3.7 倍高かった。同様に、副腎皮質ステロイド剤を投与した患者（N=50）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28d}$ の中央値は、副腎皮質ステロイド剤を投与しなかった患者（N=188）に比べてそれぞれ 3.8 倍及び 3.7 倍高かった。

65 歳未満の患者（N=142）における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28d}$ の中央値は、65 歳以上の患者（N=96）のそれぞれ 3.1 倍及び 2.3 倍であった。性別、人種、民族及び体重と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28d}$ との間に明確な関連は認められなかった。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

BREYANZI のがん原性試験及び遺伝毒性試験は実施されていない。受胎能に対する BREYANZI の影響を評価する試験は実施されていない。健康ドナー及び患者から製造した BREYANZI を用いた *in vitro* 試験では、形質転換及び／又は不死化のエビデンスは認められず、発癌性形質転換に関連する遺伝子の近傍への選択的組込みも認められなかった。

14 臨床試験

1 レジメンの治療後の再発又は難治性 LBCL

TRANSFORM

一次化学免疫療法後の再発又は難治性 LBCL の成人患者を対象とした無作為化、非盲検、多施設共同試験において、BREYANZI の有効性を評価した（TRANSFORM; NCT03575351）。患者は再発又は難治性リンパ腫に対する治療を受けておらず、自家 HSCT の対象となる可能性があり、原発性難治性疾患を有するか、初回免疫化学療法の完全奏効（CR）から 12 ヵ月以内に再発している必要があった。適格性基準は HSCT のための十分な臓器機能と血球数を必要とした。

合計で 184 例の患者を、BREYANZI（予定用量：CAR 発現生 T 細胞 100×10^6 個）の単回投与群と、3 サイクルの化学免疫療法とそれに続く高用量療法に対し、CR 又は PR に達した患者に自家 HSCT を実施する標準療法群に 1:1 の比率で無作為に割り付けた。すべての患者が無作為化前に白血球アフェレーシスを受けた。

BREYANZI にランダム化された患者には、リンパ球除去化学療法としてフルダラビン 30 mg/m^2/日とシクロホスファミド 300 mg/m^2/日を 3 日間併用投与した後、リンパ球除去化学療法の終了から 2~7 日後に BREYANZI を投与した。白血球アフェレーシスからリンパ球除去化学療法の開始までの期間にブリッジング化学療法を実施することが許容された。BREYANZI は入院患者（79%）及び外来患者（21%）に投与された。

試験対象集団全体で、年齢の中央値は 59 歳（範囲:20~75 歳）、男性 57%、白人 59%、アジア人 10%、黒人 4%であった。診断は、DLBCL 非特定型（de novo）（55%）、高悪性度 B 細胞リンパ腫（23%）、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（10%）、及び低悪性度リンパ腫から生じた DLBCL（8%）であった。これらの患者のうち、73%は直近の治療に対して難治性であり、27%は第一選択療法に対して CR を達成してから 12 ヵ月以内に再発した。

無作為に割り付けられた 92 例のうち 89 例（97%）が BREYANZI の投与を受けた。白血球アフェレーシスから製品が入手可能になるまでの期間の中央値は 26 日（範囲:19～84 日）、白血球アフェレーシスから製品注入までの期間の中央値は 36 日（範囲：25～91 日）であった。58 例（63%）がブリッジング療法を受けた。1 例に不適合品が投与された（製造不良：1.1%）。

標準療法群に無作為に割り付けられた 92 例のうち、91 例が投与を開始し、43 例（47%）が高用量療法と HSCT を受けた。HSCT を受けなかった最も多い理由は、サルベージ化学療法の効果の欠如であった。

有効性の主要評価項目は、独立審査委員会（IRC）の判定による無イベント生存期間（EFS）とした。その他の有効性評価項目は無増悪生存期間であった。有効性を Table 9 及び Figure 1 に示す。1 年推定 EFS は、BREYANZI 群で 45%［95% CI：29, 59］、標準療法群で 24%［95% CI：14, 35］であった。

BREYANZI 群の患者 92 例のうち、CR を達成した患者（N=61）では推定 DOR 中央値に到達せず（95% CI: 7.9 ヵ月, NR）、最良効果が PR であった患者（N=18）では推定 DOR 中央値に 2.3 ヵ月（95% CI: 2.1, NR）到達しなかった。

EFS の主要解析時に全生存期間の中間解析を実施した。全生存期間の中間解析は統計的有意性の基準を満たさなかった。標準療法群に無作為に割り付けられた 46 例（50%）は、その後治験実施計画書に従って BREYANZI の投与を受けた。

Table 9:　再発又は難治性の LBCL 患者における有効性の結果（TRANSFORM 試験）

転帰 [a]	**BREYANZI 群** **（N=92）**	**標準治療群** **（N=92）**
無イベント生存期間 [b]		
イベント数、n（%）	35（38）	63（69）
中央値（月）［95% CI］[c]	10.1［6.1, NR］	2.3［2.2, 4.3］
ハザード比［95% CI］[d]	0.34［0.22, 0.52］	
片側 p 値	＜0.0001 [f]	
完全奏効率、%［95% CI］	66［56, 76］	39［29, 50］
CR 率の差、%［95% CI］	27［12, 41］	
片側 p 値	＜0.0001 [f]	
無増悪生存期間		
イベント数、n（%）	28（30）	43（47）
中央値（月）［95% CI］[c]	14.8［6.6, NE］	5.7［3.9, 9.4］
ハザード比［95% CI］[d]	0.41［0.25, 0.66］	
片側 p 値	0.0001 [f]	

NR=未到達；CI=信頼区間

[a] Lugano 基準に基づき、IRC が判定する。

[b] EFS は、ランダム化日から、疾患進行又は再発、あらゆる原因による死亡、ランダム化後 9 週間までに CR 又は PR を達成できなかった、又は有効性の懸念による新たなリンパ腫治療の開始のいずれか最も早い日までの期間と定義する。

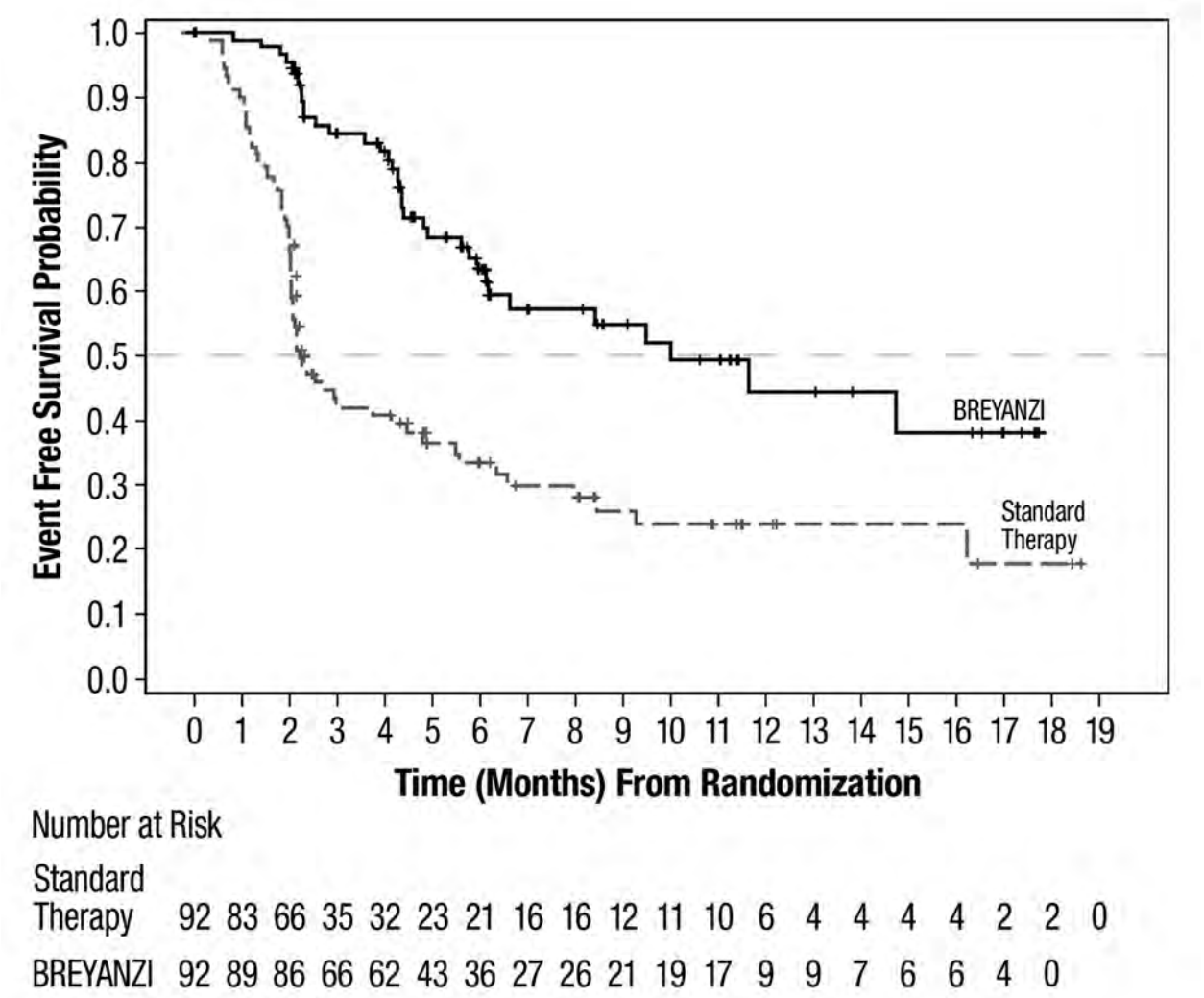
[c] Kaplan-Meier 推定値

[d] 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。すべての層別解析について、層別化は一次治療に対する反応（一次治療抵抗性対再発）及び二次治療の年齢調整国際予後指標に基づいた。

[e] Cochran-Mantel-Haenszel 検定

[f] p 値をこの事前に規定した中間解析に割り当てられた有意水準 0.012 と比較する。

Figure 1:　IRC 判定に基づく無イベント生存期間の Kaplan-Meier 曲線（Intention-to-Treat 解析）



PILOT

一次免疫化学療法後の移植不適応の再発又は難治性 LBCL 患者を対象とした単群、非盲検、多施設共同試験（PILOT; NCT03483103）において、BREYANZI の有効性を評価した。本試験では、CAR T 細胞療法に十分な臓器機能を有しているが、臓器機能又は年齢のために高用量療法及び自家 HSCT の適応とならない患者を登録した。以下の基準のうち少なくとも一つに合致することとした:年齢 70 歳以上、調整一酸化炭素肺拡散能（DLCO）が 60%以下、LVEF が 50%未満、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満、AST 又は ALT が ULN の 2 倍を超えている、又は ECOG performance status が 2 である。BREYANZI の予定投与量は CAR 発現生 T 細胞 100×10^6 個であった。白血球アフェレーシスからリンパ球除去化学療法の開始までの間の疾患コントロールのためのブリッジング療

法は許容された。BREYANZI の投与を受けた 61 例のうち、32 例（53%）がブリッジング療法を受けた。

BREYANZI は、リンパ球除去化学療法の終了から 2~7 日後に投与された。リンパ球除去化学療法レジメンは、フルダラビン 30 mg/m^2/日とシクロホスファミド 300 mg/m^2/日の 3 日間併用から構成された。BREYANZI は入院患者（67%）及び外来患者（33%）で投与された。

白血球アフェレーシスを受けた 74 例のうち、61 例（82%）が BREYANZI の投与を受け、主要な有効性解析対象集団となった。1 例（1.4%）は BREYANZI の製品規格に適合しない CAR 発現 T 細胞を投与され（製造失敗）、12 例（16%）は他の理由で CAR 発現 T 細胞の投与を受けなかった。

BREYANZI 投与例 61 例の年齢の中央値は 74 歳（範囲:53~84 歳）、男性 61%、白人 89%、アジア人 3%、黒人 2%であった。診断は、DLBCL 非特定型（de novo）（51%）、高悪性度 B 細胞リンパ腫（33%）、濾胞性リンパ腫から生じた DLBCL（15%）であった。これらの患者のうち、53%は原発性難治性疾患を有し、23%は一次治療終了後 12 ヵ月以内に再発し、25%は一次治療後 12 ヵ月を超えて再発した。

有効性は、2014 年 Lugano 基準（Table 10 及び 11）を用いて独立審査委員会（IRC）が判定した完全奏効（CR）割合及び奏効期間（DOR）に基づいた。CR までの期間の中央値は 1 ヵ月（範囲:0.8~6.9 ヵ月）であった。

Table 10:　再発又は難治性の LBCL に対する奏効率（PILOT 試験）

転帰 [a]	**BREYANZI 投与** （N=61）	**全白血球アフェレーシス施行患者** **（N=74）**
全奏効、n（%） ［95% CI］[b]	49（80%） ［68%、89%］	50（68%） ［56%、78%］
完全奏効 ［95% CI］	33（54%） ［41%、67%］	34（46%） ［34%、58%］
部分奏効 ［95% CI］	16（26%） ［16%、39%］	16（22%） ［13%、33%］

CI=信頼区間；NR=未到達

[a] IRC が評価した Lugano 基準に従う。

[b] Clopper-Pearson の正確な両側 95% CI

Table 11:　PILOT 試験における奏効期間

転帰 [a]	**BREYANZI 投与** **（N=61）**
奏効例数	**49**
DOR	
中央値［95% CI］（月）[b]	11.2 ［5.1, NR］
範囲（月）[†]	0.0+ ～ 22.8+
最良効果が CR の場合の DOR	
中央値［95% CI］（月）	NR ［11.2, NR］
範囲（月）	2.0+ ～ 22.8+
6 ヵ月時点の割合［95% CI］[c]	83%［64, 93］
12 ヵ月時点の割合［95% CI］[c]	68%［45, 83］
最良効果が PR の場合の DOR	
中央値［95% CI］（月）	2.1 ［1.4, 2.3］
範囲（月）	0.0+ ～ 7.9
6 ヵ月時の割合［95% CI］[c]	8.2%［0.5, 30.5］

DOR=奏効期間；CI=信頼区間；CR=完全奏効；PR=部分奏効；NR=未到達

[a] IRC が評価した Lugano 基準に従う。

[b] Kaplan-Meier 法を用いて両側 95% CI を求める。

[c] Kaplan-Meier 推定値

[†] +記号は打切りデータを示す。

2 レジメン以上の治療後に再発した又は難治性の LBCL

TRANSCEND

2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の成人患者を対象とした非盲検、多施設共同、単群試験（TRANSCEND；NCT02631044）において、BREYANZI の有効性を評価した。本試験には、ECOG performance status が 2 以下、自家及び／又は同種 HSCT の施行歴があり、続発性 CNS リンパ腫病変を有する患者が組み入れられた。クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満、アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 5 倍超、又は左室駆出率（LVEF）が 40%未満の患者を除外した。事前に規定した血球数の閾値はなかった。治験責任医師がリンパ球除去化学療法を受けるのに十分な骨髄機能を有すると評価した患者を登録に適格とした。アフェレーシスからリンパ腫を伴う CNS 病変の治療のための髄腔内化学療法又は放射線療法を含むリンパ球除去化学療法の開始までの間は、病勢コントロールのためのブリッジング療法を許容した。

BREYANZIは、リンパ球除去化学療法の終了から2～7日後に投与した。リンパ球除去化学療法レジメンとして、フルダラビン30 mg/m^2/日及びシクロホスファミド300 mg/m^2/日が3日間併用投与された。BREYANZIは入院及び外来で投与された。

白血球アフェレーシスが施行され、CAR発現生T細胞50～110×10^{6}個以下の用量範囲でBREYANZIが製造された299例：

- 44例（15%）は製造不良（2例）、死亡（29例）、疾患合併症（6例）又はその他の理由（7例）によりCAR発現T細胞を投与されなかった
- 204例（68%）は予定用量範囲でBREYANZIが投与され、このうち192例で有効性の評価が可能であった（主要有効性解析対象集団）；12例は、ベースライン時又はブリッジング療法後にPET陽性病変が認められなかったため評価不能であった
- 51例（17%）は予定用量範囲外のBREYANZIが投与された（26例）、又はBREYANZIの製品規格に適合しないCAR発現T細胞を投与された（製造不良；25例）。

主要有効性解析対象集団192例の年齢の中央値は63歳（範囲：18～86歳）であり、男性69%、白人84%、黒人6%、アジア人4.7%であった。前治療数の中央値は3（範囲：1～8）であった。診断は、de novo DLBCL（53%）、低悪性度リンパ腫から形質転換したDLBCL（25%）、高悪性度B細胞リンパ腫（14%）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（7%）、濾胞性リンパ腫、Grade 3B（1.0%）であった。これらの患者のうち、64%が直近の治療に抵抗性、53%が原発性難治性、37%がHSCTの施行歴、2.6%がCNS浸潤を有していた。

有効性は、2014年のLugano基準を用いて独立審査委員会（IRC）が判定した完全奏効（CR）割合及び奏効期間（DOR）に基づいて評価した（Table 12及び13）。最初の奏効［CR又は部分奏効（PR）］までの期間の中央値は1.0ヵ月（範囲：0.7ヵ月～8.9ヵ月）であった。初回CRまでの期間の中央値は1.0ヵ月（範囲：0.8～12.5ヵ月）であった。CRを達成した104例のうち、23例は当初、安定（6例）又はPR（17例）であり、改善までの期間の中央値は2.2ヵ月（範囲：0.7ヵ月～11.6ヵ月）であった。

Table 12:　主要有効性解析対象集団における奏効割合（TRANSCEND試験）

	BREYANZI投与 N＝192
奏効割合[a]**、n** ［95% CI］	141（73%） ［67%、80%］
完全奏効、n ［95% CI］	104（54%） ［47%、61%］
部分奏効、n ［95% CI］	37（19%） ［14%、26%］

CI=信頼区間

[a] Lugano 基準に基づき、IRC が評価した。

Table 13:　TRANSCEND 試験における奏効期間

	BREYANZI 投与 [a] **N＝192**
奏効例数	**141**
DOR（月） 中央値［95% CI］[b] 範囲[†]	 16.7［5.3 例、NR］ 0.0+ ～23.5+
最良効果が CR の場合の DOR（月） 中央値［95% CI］ 範囲[†]	 NR［16.7 例、NR］ 0.7+ ～23.5+
最良効果が PR の場合の DOR（月） 中央値［95% CI］ 範囲[†]	 1.4［1.1、2.2］ 0.0+ ～22.8+

DOR＝奏効期間；CI＝信頼区間；CR＝完全奏効；PR＝部分奏効；NR＝未到達

[a] 有効性評価可能

[b] KM 法を用いて両側 95% CI を求めた。

[†] +記号は打ち切り値を示す。

奏効期間は CR を達成した患者の方が PR の最良効果を達成した患者よりも長かった（Table 13）。CR を達成した 104 例のうち、68 例（65%）は 6 ヵ月以上、64 例（62%）は 9 ヵ月以上寛解が持続した。

白血球アフェレーシスを受け、画像診断により評価可能な病変を有する 287 例のうち、Table 12 に示した奏効例とは別に、27 例が奏効を達成した。白血球アフェレーシスを施行した集団（287 例）における IRC 判定に基づく全奏効率は 59%（95%CI：53、64）であり、CR 率は 43%（95%CI：37、49）、PR 率は 15%（95%CI：11、20）であった。これらの有効性の結果には、ブリッジング療法のみによって寄与した可能性のある反応、意図した用量範囲外の製品の投与後の反応、及び出荷規格を満たさなかった製品に対する反応が含まれる。

15　参考文献

1. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014;124:188-195.

16 供給／保管及び取扱いの方法

BREYANZI は遺伝子改変自家 T 細胞であり、CD8 成分（NDC 73153-901-08）及び CD4 成分（NDC 73153-902-04）のそれぞれの凍結懸濁液としてバイアルで提供される。各 CD8 又は CD4 成分は、凍結保存した CAR 発現生 T 細胞の濃度に応じて、最大 4 バイアル入りの小箱に包装される。各 CD8 成分及び CD4 成分の小箱は外箱（NDC 73153-900-01）に入っている。BREYANZI は液体窒素輸送容器の気相下にて、輸注センターに関連する細胞検査室又は臨床薬局に直接輸送される。各成分の投与出荷（RFI）証明書及び患者固有のシリンジラベルを輸送容器内に貼付する。

- 受領時に患者の識別情報を確認する。
- バイアルは、温度モニタリングシステム内で液体窒素の気相中（マイナス 130℃以下）に保管する。
- 投与前に BREYANZI を解凍すること［*用法・用量（2.2）参照*］。

17 患者へのカウンセリング情報

FDA が承認した患者向け医薬品ガイド（服薬ガイド）を読むよう患者に助言すること。

患者が製造不良のリスク（11%）を理解していることを確認する。製造不良の場合は、BREYANZI の 2 回目の製造を試みることができる。患者が製品を待つ間、追加のブリッジング療法（リンパ球除去療法ではない）が必要になる場合がある。このブリッジング療法は、投与前期間中の有害事象を引き起こす可能性があり、BREYANZI の投与を延期又は妨げる可能性がある。

BREYANZI の投与後少なくとも 7 日間は REMS 認定医療機関で毎日モニタリングすることを患者に説明し、投与後少なくとも 4 週間は REMS 認定医療機関の所在地から 2 時間以内の場所に滞在するよう指示すること。

投与前に、以下のリスクについて患者に説明すること。

- サイトカイン放出症候群（CRS）－CRS の徴候及び症状（発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症、及び疲労）。CRS の徴候又は症状が発現した場合は、時期を問わず直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）及び副作用（6.1）参照］*。
- 神経毒性－脳症、錯乱、意識低下、会話障害、振戦、痙攣発作等の神経学的事象に関連する徴候又は症状。いずれかの時点で神経毒性の徴候又は症状が発現した場合は、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）及び副作用（6.1）参照］*。
- 重篤な感染症－感染症に伴う徴候又は症状*［警告及び使用上の注意（5.5 項）及び副作用（6.1 項）参照］*。
- 持続する血球減少症－好中球減少症、貧血、血小板減少症、又は発熱性好中球減少症等、骨髄抑制に伴う徴候又は症状*［警告及び使用上の注意（5.6）及び副作用（6.1）参照］*。

以下が必要であることを患者に助言する。

- 二次性悪性腫瘍と診断された場合、Bristol-Myers Squibb 社（1-888-805-4555）に連絡すること *［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*。
- BREYANZI の投与後少なくとも 8 週間は、自動車の運転、重機又は危険を伴う機械の操作を控えること。*［警告及び使用上の注意（5.9 項）参照］*。

製造元：

Juno Therapeutics Inc.、Bristol-Myers Squibb Company、Bothell, WA 98021。米国ライセンス番号：2156。

Celgene Corporation、Bristol-Myers Squibb Company、Summit, NJ 07901。米国ライセンス番号：2252。

BREYANZI ®は、Bristol-Myers Squibb 社、Juno Therapeutics, Inc.の登録商標である。

Pat. https://www.bms.com/patient-and-caregivers/our-medicines.html

BREPI .003/MG .003

服薬ガイド
BREYANZI®（ブレヤンジと発音する）
（リソカブタゲン　マラルユーセル）

BREYANZI の投与を開始する前に、この服薬ガイドをお読みください。ご自身の治療をよりよく知ることで、より積極的に治療を受けることができます。ご自身の健康状態や治療について疑問がある場合、担当の医療従事者にご相談ください。この服薬ガイドを読んでも、あなたの治療について担当の医療従事者に相談する代わりにはなりません。

BREYANZI について知っておくべき最も重要な情報は何ですか?

BREYANZI は、生命を脅かす副作用を引き起こし、死に至ることもあります。以下のいずれかに該当する症状がある場合、すぐに担当の医療従事者に連絡するか、救急車を呼んでください。

- 呼吸困難
- 発熱（100.4°F／38°C 以上）
- 悪寒／悪寒戦慄
- 錯乱
- 重度の悪心、嘔吐、下痢
- 頻脈又は不整脈
- 浮動性めまい／頭部ふらふら感
- 重度の疲労又は脱力

担当の医療従事者に BREYANZI の投与を受けたことを伝え、BREYANZI 患者ウォレットカードを見せることが重要です。担当の医療従事者は、副作用を治療するための他の薬を処方する場合があります。

BREYANZI とは何ですか?

BREYANZI は、非ホジキンリンパ腫の 1 種である大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療に用いられる処方薬で、以下の場合に用いられます。

- 最初の治療が奏効しなかった、又は最初の治療から 1 年以内にがんが再発した、又は
- 初回治療で効果が認められなかった、又は初回治療後にがんが再発した方で、病状や年齢などにより造血幹細胞移植の適応とならない、又は
- 2 種類以上の治療法が効かなかったり効かなくなったりしている

BREYANZI は、あなたのリンパ腫細胞を認識して攻撃するように遺伝子改変されたあなた自身の白血球から作られるため、他の抗がん剤とは異なります。

BREYANZI の投与を受ける前に、以下に該当するかどうかを含め、すべての医学的問題について担当の医療従事者に伝えてください。

- 神経系の異常（発作、脳卒中、記憶障害など）
- 肺又は呼吸の異常
- 心臓の異常
- 肝臓の異常
- 腎臓の異常
- 最近又は活動性の感染症

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントを含め、**使用しているすべての薬について担当医師に伝えてください。**

BREYANZI の投与はどのようにして受けるのですか?

- BREYANZI はあなた自身の白血球から作られるため、「白血球アフェレーシス」（ルーコアフェレーシス）と呼ばれる方法であなたの血液を採取します。
- 製造施設であなたの細胞を受け取ってから、担当の医療従事者に返送可能になるまでに約 3～4 週間かかりますが、その期間は様々です。
- BREYANZI を投与する前に、あなたの身体の準備のため 3 日間の化学療法を行います。
- BREYANZI の準備ができたら、担当の医療従事者は、カテーテル（チューブ）を静脈に入れて投与します（静脈投与）。BREYANZI は 2 種類の異なる細胞を静脈投与します。
  - 1 種類の細胞を投与し、その直後に別の種類の細胞を投与します。
  - 注入時間は様々ですが、通常、2 種類の細胞のいずれも 15 分未満です。
- 最初の 1 週間は、あなたが治療を受けた医療機関で毎日経過観察を行います。
- 治療を受けた場所から 2 時間以内の場所に、BREYANZI の投与後 4 週間以上滞在するよう計画してください。担当の医療従事者は、あなたの治療が効いているかどうかを確認し、起こりうる副作用についてあなたを助けます。
- 副作用が現れた場合は入院していただくことがあります。副作用がコントロールでき、退院しても安全な場合は、担当の医療従事者があなたを退院させます。
- 担当の医療従事者は、あなたの経過を観察するために血液検査を行います。血液検査を受けることが重要です。予約を忘れた場合は、できるだけ早く医療従事者に電話してスケジュールを組み直してください。

BREYANZI を投与した後は何を避けるべきですか?

- BREYANZI を投与してから少なくとも 8 週間は、精神的に万全でない場合、車の運転、重機の操作、又はその他の危険を伴う活動を行わないでください。この治療により、眠気、錯乱、めまい、けいれん発作等、一時的な記憶障害や協調運動障害が生じる可能性があります。
- 移植のために血液、臓器、組織、細胞を提供しないでください。

BREYANZI によって起こりうる副作用又は起こりうると合理的に考えられる副作用は何か?

BREYANZI の主な副作用は以下のとおりです。

- 疲労
- 呼吸困難
- 発熱（100.4°F/38°C 以上）
- 悪寒／戦慄悪寒
- 錯乱
- 発話困難又は不明瞭発語
- 重度の悪心、嘔吐、下痢
- 頭痛
- 浮動性めまい／頭部ふらふら感
- 頻脈又は不整脈
- 腫脹

BREYANZI は、死に至るおそれのある生命を脅かす感染症のリスクを高める可能性があります。発熱、悪寒、又は感染症の徴候や症状が現れた場合は、直ちに担当の医療従事者にお知らせください。

BREYANZI は、1 種類以上の血球（赤血球、白血球、血小板）を減少させる可能性があります。投与後、担当の医療従事者があなたの血液を検査してこれを確認します。発熱、疲労感、内出血又は出血がみられた場合は、すぐに担当の医療従事者にお知らせください。

血液中に BREYANZI が含まれていると、一部の市販検査で HIV 検査の結果が偽陽性になることがあります。

これらは BREYANZI によって起こりうる副作用のすべてではありません。あなたの担当医に連絡し、副作用について助言を受けてください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することができます。

<u>本剤の安全かつ有効な使用に関する一般的情報</u>

服薬ガイドに記載されている以外の目的でも医薬品が処方されることがあります。BREYANZI について詳細情報が欲しい場合は、担当の医療従事者に相談してください。医療従事者向けに作成された BREYANZI に関する情報については、医療従事者にお尋ねください。

詳細については、BREYANZI.com を参照するか、1-888-805-4555 に電話で問い合わせてください。

製造元：

Juno Therapeutics Inc.、Bristol-Myers Squibb Company、Bothell, WA 98021。米国ライセンス番号：2156。

Celgene Corporation、Bristol-Myers Squibb Company、Summit, NJ 07901。米国ライセンス番号：2252。

BREYANZI ®は Bristol-Myers Squibb 社、Juno Therapeutics, Inc.の商標である。

Pat. https://www.bms.com/patient-and-caregivers/our-medicines.html

BREMG.003 07/2022

この服薬ガイドは、米国食品医薬品局に承認されています。

2022 年 7 月改訂

1 同種同効品一覧表

本品と同様に CD19 を標的とするキメラ抗原受容体 T 細胞療法（CART 療法）である、チサゲンレクルユーセル及びアキシカブタゲン　シロルユーセルについて、販売名、一般名、会社名、効能、効果又は性能、添付文書改訂日を Table 1-1 に示した。また、チサゲンレクルユーセル及びアキシカブタゲン　シロルユーセルの添付文書を添付した。

Table 1-1:　同種同効品一覧表

販売名	ブレヤンジ®静注	イエスカルタ®点滴静注	キムリア®点滴静注
一般的名称	リソカブタゲン　マラルユーセル	アキシカブタゲン　シロルユーセル	チサゲンレクルユーセル
会社名	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	第一三共株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	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。	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、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫 ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 • 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 • 自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行したが奏効が得られなかった若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者	1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、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。 • 初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない場合 • 再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない場合 • 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合 2. 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、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、かつ、自家造血幹細胞移植

Table 1-1:　　同種同効品一覧表

販売名	ブレヤンジ®静注	イエスカルタ®点滴静注	キムリア®点滴静注
			の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。 • 初発の患者では化学療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合 • 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を 1 回以上施行したが、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完全奏効が得られたが再発した場合 3. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、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。 • 初発の患者では全身療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に

Table 1-1:　　同種同効品一覧表

販売名	ブレヤンジ®静注	イエスカルタ®点滴静注	キムリア®点滴静注
			全身療法を 1 回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合
添付文書改訂日	―	2022 年 10 月改訂（第 3 版）	2022 年 8 月改訂（第 7 版）

**2022年10月改訂(第３版)
*2021年４月改訂

ヒト体細胞加工製品

アキシカブタゲン シロルユーセル

03
承認番号 30300FZX00001000

再生医療等製品 イエスカルタ®点滴静注

*最適使用推進ガイドライン対象品目

再使用禁止

【 警 告 】

1.本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2.重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。(「２．重要な基本的注意」、「４．不具合・副作用(１)重大な副作用」の項参照)

3.脳症等の神経系事象があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。(「２．重要な基本的注意」、「４．不具合・副作用(１)重大な副作用」の項参照)

【禁 忌 ・ 禁 止】

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

**【形状、構造、成分、分量及び本質】

1.成 分

本品は、１バッグ(68mL)中に下記成分を含有する。

成 分		含 量
構成細胞	抗CD19 CAR T細胞(生細胞数として)	1.0×10^6～2.4×10^6個/kg(体重)(最大許容量 2×10^8個)
副成分	凍結保護液	34mL ジメチルスルホキシドを含む(製品中濃度５%)
	0.9%塩化ナトリウム液	27.2mL
	25%ヒト血清アルブミン液 採血国：日本又は米国 採血方法：献血又は非献血	6.8mL

本品の製造工程では、マウス線維芽細胞由来PG13宿主細胞株、ウシ胎児血清、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、並びに採血国：日本又は米国、採血方法：献血又は非献血)、ヒト血漿由来ヒトトランスフェリン(採血国：米国、採血方法：非献血)、ウシ乳由来カザミノ酸、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

・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

・自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、初発の患者では化学療法を２回以上、再発の患者では再発後に化学療法を１回以上施行したが奏効が得られなかった若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

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

【用法及び用量又は使用方法】

〈医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送〉

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、２～８℃に設定された保冷輸送箱で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

本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(－150℃以下)で凍結保存する。

4.投与前の前処置

末梢血リンパ球数等を確認し、必要に応じて前処置として、本品投与の５日前から３日間連続で、以下のリンパ球除去化学療法を行う。

シクロホスファミド(無水物として)500mg/m²を１日１回３日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²を１日１回３日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

5.本品の投与

通常、成人には抗CD19 CAR T細胞として2.0×10^6個/kg(体重)を目安に(体重100kg以上の患者の最大投与量は2×10^8個を)、５分以上かけて30分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

患者の白血球アフェレーシス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。

前処置

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

投与

2.投与前に本品静注用バッグのラベルにより、本品が投与する患者本人用であることを確認すること。

3.本品投与前に、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すること。

・前処置の化学療法による重篤な副作用(特に肺障害、心障害、低血圧)が認められ、回復していない場合
・活動性の感染症が認められた場合

4.本品投与時に発現するinfusion reaction(発熱、悪寒、悪心等)を軽減するため、本品投与の約１時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。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。

製造販売業者が提供するマニュアル等を必ずご参照ください。

5.サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに使用できるように準備しておくこと。
6.凍結した本品静注用バッグの内容物が完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。融解後の再凍結は行わないこと。
7.本品静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。
8.本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
9.本品融解後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
10.本品への放射線照射は行わないこと。
11.本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。
12.本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
13.本品は融解後、室温下で3時間までは安定であることから、融解後3時間以内に投与を完了すること。
14.投与中、静注用バッグを穏やかに撹拌して、細胞が凝集しないようにすること。

【使 用 上 の 注 意】

1.使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

(1)B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者[ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。](「2.重要な基本的注意」の項参照)
(2)感染症を合併している患者[骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。](「2.重要な基本的注意」の項参照)

2.重要な基本的注意

(1)本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
(2)本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することができないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
(3)白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって事前に説明し、同意を得ること。
(4)サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行うなど、徴候又は症状(発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、不整脈、心不全、腎不全、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症等)の観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(5)神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、徴候又は症状(脳症、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等)の観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(6)感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、徴候又は症状の観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(7)本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等の血球減少が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「4.不具合・副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(8)B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、肝炎ウイルスの再活性化や増加による悪化の徴候又は症状に注意すること。(「4.不具合・副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(9)腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(10)意識変容、意識低下、協調運動障害等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の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3.相互作用(他の医薬品・医療機器との併用に関すること)

併用注意(併用に注意すること)

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等)	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。

4.不具合・副作用

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本品が投与された108例中107例(99%)に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群(93%)、脳症(57%)、疲労(30%)、振戦(28%)、発熱(25%)等であった。国内第Ⅱ相試験において、本品が投与された16例中16例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群13例(81%)、好中球数減少及び血小板数減少各7例(44%)等であった。(承認時までの集計)

(1)重大な副作用

1)**サイトカイン放出症候群**(91%):サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒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(トシリズマブ(遺伝子組換え)又は副腎皮質ステロイドの投与等)を行うこと。また、不整脈、心停止、心不全、腎不全、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。
2)**infusion reaction**(2%):ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
3)**神経系事象**(56%):脳症(50%)等の神経系事象があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等の症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、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。
4)**感染症**(10%):細菌、ウイルス、あるいは真菌等による重度の感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがある。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。
真菌による播種性感染症やヒトヘルペスウイルス(HHV)等の再活性化による日和見感染があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、ヘルペス脳炎(HHV-6脳炎含む)及び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。

5)**低ガンマグロブリン血症**(14%):低ガンマグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等)を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

6)**血球減少**(37%):白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、本品投与30日目までに回復しない重度の好中球減少(31%)、血小板減少(29%)、貧血(12%)等が本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として報告されている。

7)**腫瘍崩壊症候群**(頻度不明):腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2)**その他の副作用**

	20%以上	10～20%未満	10%未満
血液及びリンパ球障害			凝血異常
心臓障害		頻脈	
胃腸障害			悪心、下痢、嘔吐、腹痛、口内乾燥、便秘
全身障害	疲労、発熱	悪寒	浮腫
代謝及び栄養障害		食欲減退	低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、体重減少、脱水
筋骨格系障害			運動機能障害、筋肉痛、四肢痛、背部痛、関節痛
神経系障害	振戦	頭痛、失語症	浮動性めまい、運動失調、痙攣発作、神経障害、計算力障害、ミオクローヌス
精神障害		せん妄	不安、不眠症
呼吸器系障害			低酸素症、胸水、呼吸困難、咳嗽、肺水腫
皮膚及び皮下組織障害			発疹
血管障害		低血圧	高血圧、血栓症
臨床検査			ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加

5.高齢者への適用

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

6.妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

(2)授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(3)小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7.その他の注意

(1)本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。

(2)臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

【臨　床　成　績】

1.海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

18歳以上の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照海外第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した[1)]。WHO分類(2008年)に基づきびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)(注1)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫又は形質転換濾胞性リンパ腫と診断された患者のうち、以下の①又は②に該当し、少なくとも抗CD20モノクローナル抗体及びアントラサイクリン含有化学療法による治療歴があり、中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。なお、形質転換濾胞性リンパ腫患者としては濾胞性リンパ腫に対する化学療法後にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に形質転換し、形質転換後に化学療法を受けた患者が組み入れられた。

① 最終の化学療法に対し難治性

② 自家造血幹細胞移植後の疾患進行又は再発、あるいは移植後サルベージ療法に無効又は再発

(注1)DLBCLとして、DLBCL非特定型、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL及び加齢性Epstein-Barr virus陽性DLBCLを組入れ対象とした。

本品の用法及び用量は、目標用量2.0×10^6個/kg(体重100kgを超える場合は2×10^8個)を単回静脈内投与とした。

(1)コンディショニング化学療法(リンパ球除去化学療法)

本品投与前の前処置として、リンパ球数が100/μL以上であることを確認のうえ以下の化学療法剤を用いた。化学療法は本品投与の5日前、4日前、3日前の3日間に実施し、コンディショニング化学療法完了から本品投与までの間隔は2日間とした。本品の投与が延期された場合、延期が2週間以内であれば化学療法の再実施は不要とした。

・シクロホスファミド(無水物として)500mg/m^2及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m^2を、それぞれ1日1回、計3日間静注する。(フルダラビンリン酸エステルはシクロホスファミド投与後に投与する。)

(2)臨床成績

51例が本品の投与3ヵ月後の効果判定を受けた時点において、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率(ORR:CR又はPRを達成した患者の割合)[95%信頼区間]は76.5%[62.5%, 87.2%]であった。なお、事前に規定した閾値は20%であった。また、101例全例で24ヵ月の観察が終了した時点において、治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は83.2%[74.4%, 89.9%]であった。

2.国内第Ⅱ相試験

20歳以上の再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照国内第Ⅱ相試験を実施した[2)]。WHO分類(2016年)に基づきびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(注2)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、MYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫又は高悪性度B細胞リンパ腫・非特異型と診断された患者を対象とし、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験と同様の前治療歴及び中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。

(注2)DLBCLとして、DLBCL非特定型、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL、Epstein-Barr virus陽性DLBCL非特定型を組入れ対象とした。

本品の用法及び用量、並びにコンディショニング化学療法のレジメンは海外第Ⅰ/Ⅱ相試験と同様の設定とした。本品の製造成功率は100%であり、15例に投与された。

本品を投与された最初の10例について、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は90.0%[55.5%, 99.7%]であり、事前に規定した6例以上で奏効が得られた。また、本品を投与された15例について追加解析を実施した結果、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は86.7%[59.5%, 98.3%]であった。

【原 理 ・ メ カ ニ ズ ム】

本品は、抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入した抗CD19 CAR T細胞を構成細胞とする。CD19は多くのB細胞悪性腫瘍に発現する表面抗原である。CARがCD19抗原を発現した細胞を認識すると、抗CD19 CAR T細胞に対して、増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。これらの作用により、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫及び高悪性度B細胞リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる[3~6]。

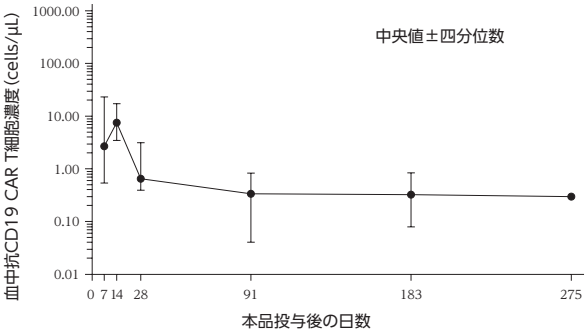
【体　内　動　態】

1.血中細胞動態

(1)国内第Ⅱ相試験

再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に目標用量2.0×10^{6}個/kgの本品を単回静脈内投与したとき、血中抗CD19 CAR T細胞濃度は、本品投与後初期に速やかに上昇し、7～14日目付近で最高血中濃度(Cmax)を示した後、緩やかに減衰した。

再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に
本品を投与したときの血中抗CD19 CAR T細胞濃度の推移



再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に
本品を投与したときの細胞動態パラメータ

Cmax (cells/μL)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (cells/μL×day)	Tmax (day)
12.7(0.9～297.4)	187.5(16.9～4244.5)	11(7～28)

中央値(最小値～最大値)
n=16

(2)海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者101名に本品を投与したとき、国内第Ⅱ相試験と同様に血中抗CD19 CAR T細胞濃度は投与後速やかに上昇し、8日目(中央値)で最高血中濃度(Cmax)を示した後、緩やかに減衰した。一方で、抗CD19 CAR T細胞は投与後長期にわたって検出されており、投与後24ヵ月時点で奏効が持続し、かつ細胞濃度が測定された被験者32名のうち21名(66%)で抗CD19 CAR T細胞が検出された。
細胞動態パラメータ(Cmax及びAUC)の中央値は国内第Ⅱ相試験の方が海外第Ⅰ/Ⅱ相試験よりも低い傾向にあったが、これら国内と海外の試験間で認められた細胞動態パラメータの差は個体間差に比べて小さく、本品の有効性に影響を及ぼすほどではなかった。

【貯蔵方法及び有効期間等】

〈貯蔵方法〉
液体窒素気相下(－150℃以下)
〈使用期限〉
直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承 認 条 件 及 び 期 限】

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。

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

1)社内資料：再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.1)
2)社内資料：再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2)
3)Kochenderfer JN, et al.：J Immunother. 2009；32(7)：689-702.
4)Restifo NP, et al.：Nat Rev Immunol. 2012；12：269-281.
5)Uckun FM, et al.：Blood. 1988；71(1)：13-29.
6)Blanc V, et al.：Clin Cancer Res. 2011；17(20)：6448-6458.

2.文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
第一三共株式会社　製品情報センター
〒103－8426　東京都中央区日本橋本町3－5－1
TEL：0120－065－132(がん・医療用麻薬専用)

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元
第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo
東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120－065－132(がん・医療用麻薬専用)

提携
Kite Pharma, Inc.

＊＊2022年８月改訂（第７版）
＊2022年３月改訂（第６版）

承認番号：23100FZX00002000

ヒト体細胞加工製品
チサゲンレクルユーセル

再生医療等製品 キムリア®点滴静注

最適使用推進ガイドライン対象品目

再使用禁止

NOVARTIS

【警告】

1．本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2．重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「２．重要な基本的注意」、「４．不具合・副作用（１）重大な副作用」の項参照）

3．脳症等の重篤な神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。（「２．重要な基本的注意」、「４．不具合・副作用（１）重大な副作用」の項参照）

【禁忌・禁止】

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

＊＊【形状、構造、成分、分量及び本質】

本品は下記成分を含有する。

成分		含量	備考
構成細胞	CAR発現生T細胞	0.2×10^{6}～5.0×10^{6}個/体重kg（患者体重50kg以下）又は 0.1×10^{8}～2.5×10^{8}個（患者体重50kg超）	再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合
		0.6×10^{8}～6.0×10^{8}個	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合
副成分	複合電解質液	31.25vol%	－
	５％デキストロース・0.45％塩化ナトリウム液	31.25vol%	－
	25％ヒト血清アルブミン液	20vol%	採血国：米国等 採血方法：非献血
	10％デキストラン40・５％デキストロース液	10vol%	－
	ジメチルスルホキシド	7.5vol%	－

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ乳由来カゼイン加水分解物、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国等、採血方法：非献血）、ヒト血漿／血清由来ヒトトランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシ乳由来カザミノ酸、血漿由来ヒトAB血清（採血国：米国、採血方法：非献血）、ヒトトロンビン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

【効能、効果又は性能】

1．再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、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。
- 初発の患者では標準的な化学療法を２回以上施行したが寛解が得られない場合
- 再発の患者では化学療法を１回以上施行したが寛解が得られない場合
- 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合

2．再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、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、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
- 初発の患者では化学療法を２回以上、再発の患者では再発後に化学療法を１回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
- 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算２回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を１回以上施行したが、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完全奏効が得られたが再発した場合

＊＊3．再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、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。
- 初発の患者では全身療法を２回以上、再発の患者では再発後に全身療法を１回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

1．再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病

(1) 25歳以下（投与時）の患者に使用すること。

(2) フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

(3) 臨床試験に組み入れられた患者の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。

＊＊2．再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

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

【用法及び用量又は使用方法】

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

1．白血球アフェレーシス

十分量のTリンパ球を含む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凍結保存

採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下又は－120℃以下で凍結保存する。

3．白血球アフェレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、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＞

4．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又は－120℃以下で凍結保存する。

＊＊5．投与前の前処置

本品投与の２日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。ただし、本品の投与予定日前の１週間以内の末梢血白血球数が1,000/μL未満等、患者の状態によりリンパ球除去化学療法を省略することができる。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法

1) シクロホスファミド（無水物として）500mg/m²を１日１回２日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²を１日１回４日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) シクロホスファミドによるGrade 4[注]の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、シタラビン500mg/m²を１日１回２日間点滴静注及びエトポシド150mg/m²を１日１回３日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＊＊(2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法

1) シクロホスファミド（無水物として）250mg/m²を１日１回３日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル25mg/m²を１日１回３日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) シクロホスファミドによるGrade 4[注]の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を１日１回２日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注）GradeはCTCAE v.4.03に準じる。

6．本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合

通常、25歳以下（投与時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。

- 体重50kg以下の場合には、CAR発現生T細胞として0.2×10⁶～5.0×10⁶個/kg
- 体重50kg超の場合には、CAR発現生T細胞として0.1×10⁸～2.5×10⁸個（体重問わず）

＊＊(2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合

通常、成人には、CAR発現生T細胞として0.6×10⁸～6.0×10⁸個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

前処置

＊＊1．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、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、【臨床成績】の項を参照すること。

投与

2．投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。

3．本品投与前に、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すること。

- 前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害、心障害、低血圧）が認められ、回復していない場合
- 活動性の感染症が認められた場合
- 急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病（GVHD）が認められた場合
- 原疾患の臨床的意義のある悪化が認められた場合（前処置の化学療法後の原疾患の悪化を含む）

4．本品投与時に発現するinfusion reaction（そう痒、発疹、発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等）を軽減するため、本品投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き、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対する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。特に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）の在庫を本品投与前に確保すること。（「４．不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

5．凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。複数の静注用バッグを用いる場合、１つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、２つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。

6．本品中の細胞生存率を最大に保つため、解凍してから30分以内に静脈内投与を完了すること。

7．本品（静注用バッグ）に損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。

8．本品解凍後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。

9．本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。注入速度は約10～20mL/分とし、投与量や体重に応じて調節すること。

10．本品の投与前に、生理食塩水にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩水10～30mLで洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。

【使用上の注意】

1．使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

(1) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者［ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。］（「２．重要な基本的注意」の項参照）

(2) 感染症を合併している患者［骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。］（「２．重要な基本的注意」の項参照）

2．重要な基本的注意

(1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用の

ために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。

(2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。

(3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。

＊＊(4) サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査等を実施し、臨床症状（高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症等）、心不全及び不整脈、腎不全、肝障害（AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加等）の確認等、観察を十分に行うこと。緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫を本品投与前に確保すること。（「4.不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

(5) 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状（脳症、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦、意識障害、失見当識、頭痛、錯乱、激越、痙攣発作、無言症、失語症等）の確認等、観察を十分に行うこと。（「4.不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

＊＊(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、臨床症状の確認等、観察を十分に行うこと。また、本品の投与前に活動性の感染症が認められた場合は、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本品を投与すること。（「4.不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

(7) 本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、発熱性好中球減少等の骨髄抑制があらわれ、死亡に至る例が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「4.不具合･副作用（1）重大な副作用」の項参照）

(8) B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、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。（「4.不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

(9) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。（「4.不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

(10) 意識変容、意識低下、協調運動障害等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の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3．相互作用（他の医薬品・医療機器との併用に関すること）

併用注意（併用に注意すること）

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	生ワクチン接種に対する反応が不明であり、病原性をあらわす可能性がある。

＊＊ **4．不具合・副作用**

再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された75例中（日本人患者2例を含む）71例（95%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群（77%）、低γグロブリン血症（39%）、発熱性好中球減少症（27%）、発熱、低血圧（各25%）、頻脈（24%）、脳症（21%）、食欲減退（20%）等であった。

（承認時までの集計）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された111例中（日本人患者5例を含む）99例（89%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群（58%）、発熱（25%）、低血圧（21%）等であった。

（承認時までの集計）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された97例中（日本人患者9例を含む）76例（78%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群（48%）、好中球減少症（21%）、貧血（13%）等であった。　（承認時までの集計）

(1) 重大な副作用[注]

＊＊1) **サイトカイン放出症候群**（60%）：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、臓器障害（心不全及び不整脈、腎不全、肝障害（AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加等）を含む）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、サイトカイン放出症候群を発現した患者で播種性血管内凝固症候群、毛細血管漏出症候群、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、急性呼吸窮迫症候群等が報告されている。

＊＊2) **神経系事象**：脳症（11%）等の神経系事象があらわれることがあるので、頭痛、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦等の症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

＊＊3) **感染症**（18%）：細菌、真菌、あるいはウイルス等による重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。

＊＊4) **低γグロブリン血症**（21%）：B細胞無形成、低γグロブリン血症又は無γグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

＊＊5) **血球減少**：本品投与後28日目までに回復しない重度の好中球減少症（29%）、白血球減少症（26%）、リンパ球減少症（29%）、血小板減少症（30%）及び貧血（11%）が本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

＊＊6) **腫瘍崩壊症候群**（2%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

＊＊7）Infusion reaction（1%）、アナフィラキシー（頻度不明）：Infusion reaction、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

＊＊(2) その他の副作用[注)]

	10～20%未満	10%未満	頻度不明
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	－	腫瘍出血	－
血液及びリンパ系障害	貧血、好中球減少症、発熱性好中球減少症、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少	血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症、血球貪食性リンパ組織球症、凝血異常、リンパ球数減少、播種性血管内凝固	－
免疫系障害	－	－	移植片対宿主病
代謝及び栄養障害	－	低カリウム血症、食欲減退、低リン血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、高血糖、低ナトリウム血症、血清フェリチン増加、高尿酸血症、高リン血症、高ナトリウム血症、水分過負荷	－
精神障害	－	不安、睡眠障害、譫妄	－
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚、振戦、運動機能障害、痙攣発作、失語症、虚血性脳梗塞、脳出血	神経痛
眼障害	－	結膜出血、網膜出血	－
心臓障害	頻脈	心不全、心房細動、心停止	－
血管障害	低血圧	高血圧、毛細血管漏出症候群	潮紅
呼吸器系障害	－	咳嗽、呼吸困難、低酸素症、胸水、肺水腫、頻呼吸、咽頭出血、肺出血	鼻出血
胃腸障害	－	下痢、悪心、便秘、嘔吐、腹痛、口内炎、腹部膨満、口内乾燥、腹水、口腔内出血、肛門出血、胃腸出血、吐血、大腸出血、メレナ、口腔血性水疱	－
肝胆道系障害	－	高ビリルビン血症	－
皮膚及び皮下組織障害	－	発疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、そう痒症、寝汗、紅斑、多汗症、点状出血、血性水疱、紫斑	－
筋骨格系障害	－	筋骨格痛、背部痛、骨痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛、頚部痛、関節痛、筋肉痛	－
腎及び尿路障害	－	急性腎障害、血尿、出血性膀胱炎	－
全身障害	発熱、疲労	顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、四肢痛、悪寒、無力症、インフルエンザ様疾患、多臓器機能不全症候群、カテーテル留置部位出血、粘膜出血	－
傷害、中毒及び処置合併症	－	挫傷、処置後出血、硬膜下血腫	－
臨床検査	－	体重減少、血中クレアチニン増加、AST増加、ALT増加、ALP増加、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加、血中フィブリノゲン減少、国際標準比増加、フィブリンDダイマー増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロトロンビン時間延長	－

注）副作用の発現頻度（発現割合）は、再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験を併合した結果に基づき記載した。

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

6．妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
(2) 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
＊＊(3) B細胞性急性リンパ芽球性白血病については、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫については、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7．臨床検査結果に及ぼす影響
血清学的検査への影響
本品はHIV-1を基に開発されたレンチウイルスベクターを使用して製造されるため、HIV核酸増幅検査（NAT）で偽陽性になるおそれがある。

8．その他の注意
(1) 本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。
(2)【臨床成績】の項に示す臨床試験では、活動性の中枢神経系への浸潤（白血病又はリンパ腫）のある患者は対象から除外している。小児の再発又は難治性のB細胞性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（B2101J試験）では、4例の活動性の中枢神経系の浸潤を有する患者に本品を投与した結果、3例でサイトカイン放出症候群及び一過性の中枢神経系事象が発現した。残りの1例は本品投与後に原疾患の進行により死亡した。

(3) 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。

【臨床成績】

＊＊1．再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

3歳（スクリーニング時）～21歳以下（B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）の初回診断時）の再発又は難治性のB-ALL患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験を実施した。

再発又は難治性のB-ALL患者として、以下の①～⑤のいずれかに該当する患者が組み入れられた。なお、悪性腫瘍（白血病）の活動性の中枢神経系浸潤のある患者及び髄外単独病変の再発のある患者は除外された。

①2回以上の骨髄再発が認められた、②同種造血幹細胞移植（以下、「HSCT」という）後に骨髄再発し、本品投与時点で同種HSCTから6カ月以上経過している、③同種HSCTの適応がない、④標準の化学療法レジメンを2サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される初発難治性、又は再発した白血病に対して標準の化学療法を1サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される化学療法難治性、⑤フィラデルフィア染色体陽性の患者の場合には、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）不耐又は禁忌、2種類以上のTKIを受けても奏効が得られない。

本品の用法及び用量又は使用方法は、体重50kg以下の場合には目標用量2.0×10^6～5.0×10^6個/kg（許容用量：0.2×10^6～5.0×10^6個/kg）、体重50kg超の場合には目標用量1.0×10^8～2.5×10^8個（許容用量：0.1×10^8～2.5×10^8個）を単回静脈内投与することとされた。

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた（ただし、本品投与前の1週間以内の白血球数が1,000/μL以下の場合には不要とした）。化学療法の完了から本品投与までに2～14日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。

- フルダラビンリン酸エステル（30mg/m²を1日1回、計4日静注）、及びシクロホスファミド［（無水物として）500mg/m²を1日1回、計2日静注。シクロホスファミドの投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。］

シクロホスファミドによるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又はシクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性であった場合は、以下のレジメンを使用した。

- シタラビン（500mg/m²を1日1回、計2日静注）及びエトポシド（150mg/m²を1日1回、計3日静注。エトポシドの投与は最初のシタラビン投与と同時に開始する。）

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた全寛解率（完全寛解（CR）又は血球数回復が不十分な完全寛解（CRi））［98.9%信頼区間］は、82.0%［64.5%, 93.3%］であった。[1)]

＊＊2．再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

18歳以上の再発又は難治性の成人びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験を実施した。

再発又は難治性のDLBCLとして、以下の①又は②のいずれかに該当し、かつ自家造血幹細胞移植施行後に再発した又は自家造血幹細胞移植の適応とならない患者が組み入れられた。なお、悪性腫瘍（リンパ腫）の活動性の中枢神経系浸潤のある患者は除外された。

①2つ以上の化学療法歴（リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む）がある患者、②濾胞性リンパ腫がDLBCLに組織学的形質転換した患者で、濾胞性リンパ腫に対する化学療法から通算して2つ以上かつ形質転換してから少なくとも1つ以上の化学療法歴（リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む）がある患者

本品の用法及び用量又は使用方法は、目標用量5.0×10^8個（許容用量：1.0×10^8～5.0×10^8個）を単回静脈内投与することとされた。

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた（ただし、本品投与前の1週間以内の白血球数が1,000/μL以下の場合には不要とした）。化学療法の完了から本品投与までに2～14日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。

- フルダラビンリン酸エステル（25mg/m²を1日1回、計3日静注）、及びシクロホスファミド［（無水物として）250mg/m²を1日1回、計3日静注。シクロホスファミドの投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。］

シクロホスファミドによるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又は、シクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性の場合は、以下のレジメンを使用した。

- ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を1日1回、計2日静注

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた奏効率（完全奏効（CR）又は部分奏効（PR））［99.06%信頼区間］は、58.8%［39.8%, 76.1%］であった。[2)]

＊＊3．再発又は難治性の濾胞性リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

18歳以上の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験を実施した。

再発又は難治性のFL（グレード1、2、3A）として、以下の①～③のいずれかに該当する患者が組み入れられた。なお、悪性腫瘍（リンパ腫）の活動性の中枢神経系浸潤のある患者は除外された。

①二次治療以降の全身療法（抗CD20抗体及びアルキル化剤を含む）で難治性となった、又は二次治療以降の全身療法終了後6カ月以内に再発した患者、②抗CD20抗体による維持療法（①の2ライン以上の治療終了後）の実施中又は終了後6カ月以内に再発した患者、③自家造血幹細胞移植後に再発した患者

本品の用法及び用量又は使用方法は、推奨用量0.6×10^8～6.0×10^8個を単回静脈内投与することとされた。

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた［ただし、重度の血球減少症（白血球数が1,000/μL未満、リンパ球絶対数が200/μL未満など）の場合には不要とした］。化学療法の完了から本品投与までに2～6日の間隔を設けた。

・フルダラビンリン酸エステル（25mg/m²を１日１回、計３日静注）、及びシクロホスファミド［(無水物として）250mg/m²を１日１回、計３日静注。シクロホスファミドの投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。］

シクロホスファミドによるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又は、シクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性の場合は、以下のレジメンを使用した。

・ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を１日１回、計２日静注

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた完全奏効率［99.5%信頼区間］は、65.4%［45.1%, 82.4%］であった。[3)]

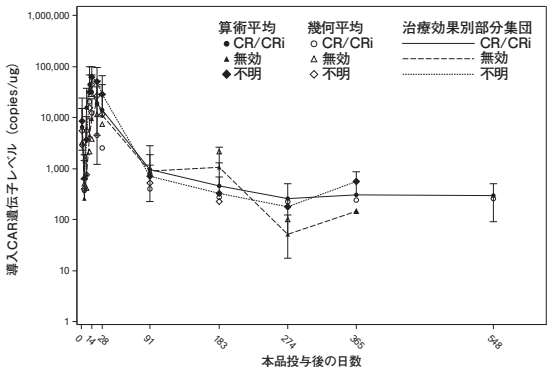
＊＊【原理・メカニズム】

本品は、CD19キメラ抗原受容体（CAR）をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入したCAR発現生T細胞を構成細胞とする。本品に遺伝子導入されるCARは、CD19を発現した細胞を認識すると、導入T細胞に対して増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。本品のこれらの作用により、B細胞性急性リンパ芽球性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。[4~6)]

【体内動態】

1．再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者

CR/CRi患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して10日目付近で最大増殖（Cmax）を示した後、緩やかな二相性の低下を示した。[7)]



再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移（併合データ）

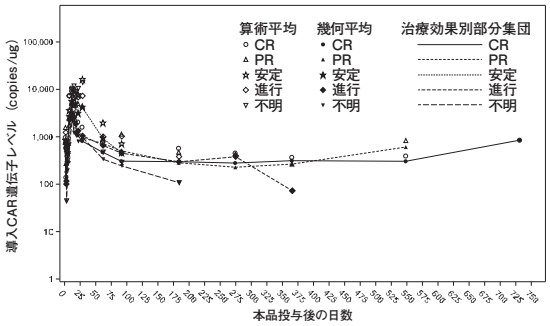
再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/μg DNA)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (copies/μg DNA×day)	Tmax (day)	$T_{1/2}$ (day)
CR/CRi (n=79)	32,700 (163)	300,000 (193)[a)]	9.83 [0.0111～27.8]	21.7 (197)[c)]
無効 (n=10)	19,500 (124)	210,000 (112)[b)]	20.0 [0.0278～62.7]	2.70 (154)[d)]

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値［最小値～最大値］
a）n=78，b）n=８，c）n=65，d）n=３

２．再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者

CR患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して９日目付近でCmaxを示した後、緩やかな二相性の低下を示した。[8)]



再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移

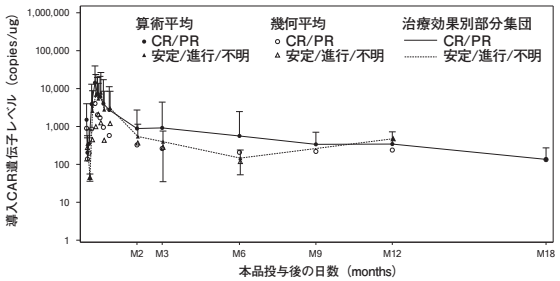
再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/μg DNA)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (copies/μg DNA×day)	Tmax (day)	$T_{1/2}$ (day)
CR/PR (n=35)	6,210 (226)	64,300 (156)[a)]	9.83 [5.78～16.8]	91.3 (201)[c)]
安定/進行/不明 (n=51)	5,100 (373)	64,800 (301)[b)]	8.86 [3.04～27.7]	15.4 (156)[d)]

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値［最小値～最大値］
a）n=33，b）n=42，c）n=22，d）n=34

＊＊３．再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者

CR/PR患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して10日目付近でCmaxを示した後、緩やかな二相性の低下を示した。[9)]



再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/μg DNA)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (copies/μg DNA×day)	Tmax (day)	$T_{1/2}$ (day)
CR/PR (n=67)	6,280 (331)	57,500 (261)[a)]	9.92 [2.62～28.0]	43.8 (287)[c)]
安定/進行 (n=8)	3,000 (1,190)	20,100 (18,100)[b)]	13.0 [7.73～16.0]	24.4 (180)[d)]

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値［最小値～最大値］
a）n=66，b）n=７，c）n=43，d）n=６

【貯蔵方法及び有効期間等】

〈貯蔵方法〉

液体窒素気相下又は－120℃以下

〈使用期限〉

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承認条件及び期限】

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。

【主要文献及び文献請求先】

1．主要文献

1）社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相単群多施設試験（B2202試験）〔20190033〕

2）社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相単群多施設試験（C2201試験）〔20190015〕

＊＊3）社内資料：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）成人患者を対象とするTisagenlecleucelの有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相単群多施設試験（E2202試験）〔20220322〕

4）Milone, M.C. et al.：Mol. Ther. 17(8), 1453, 2009〔20190018〕

5）Shuford, W.W. et al.：J. Exp. Med. 186(1), 47, 1997〔20190019〕

6）Pulle, G. et al.：J. Immunol. 176(5), 2739, 2006〔20190020〕

7）社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者における細胞動態（B2202試験及びB2205J試験の併合解析）〔20190016〕

8）社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者における細胞動態（C2201試験）〔20190017〕

＊＊9）社内資料：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）成人患者における細胞動態（E2202試験）〔20220323〕

2．文献請求先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門１-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１-23-1

電話番号：0120-003-293

20〇年〇月改訂（第〇版）
20〇年〇月改訂

承認番号
30300FZX00002000

ヒト体細胞加工製品
リソカブタゲン　マラルユーセル

再生医療等製品　# ブレヤンジ®静注

再使用禁止

最適使用推進ガイドライン対象品目

【警　　告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る又は生命を脅かす可能性がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照）
3. 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌・禁止】

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

【形状、構造、成分、分量又は本質】

本品は以下の 2 種類のバイアルから構成される。
CD8 陽性細胞バイアル

成　分		含　量
構成細胞	CD8 陽性細胞成分	CAR 発現生 T 細胞として 1.1×10^6 個/mL 以上
副成分	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液(採血国：米国、採血方法：非献血)	1.2vol%

CD4 陽性細胞バイアル

成　分		含　量
構成細胞	CD4 陽性細胞成分	CAR 発現生 T 細胞として 1.1×10^6 個/mL 以上
副成分	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液(採血国：米国、採血方法：非献血)	1.2vol%

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来 293T 細胞、ウシ胎児血清、ウシ乳由来酵素、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る~~く、自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る~~。

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

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

- 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。

【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 30mg/m²を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として 300mg/m²を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

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

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。

- 先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
- コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患
- 活動性の移植片対宿主病（GVHD）

前処置

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

本品の投与

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

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

1) 感染症を合併している患者［骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。］（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
2) B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV の感染者［ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。］（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。
4) サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行う等、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照）
5) 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照）
6) 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状等を確認し、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照）
7) B 型肝炎又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。また、HIV 感染者においてウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス及び HIV 感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
8) 本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照）
9) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照）
10) 精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には、自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）

併用注意（併用に注意すること）

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥 BCG 等）	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗 EGFR モノクローナル抗体（セツキシマブ［遺伝子組換え］、パニツムマブ［遺伝子組換え］、ネシツムマブ［遺伝子組換え］等）	本品投与後に抗 EGFR モノクローナル抗体を投与すると、本品が除去され、本品の抗腫瘍効果が減弱するおそれがある。	本品は、生物活性を惹起しない部分型ヒト上皮増殖因子受容体（EGFRt）を細胞表面上で CD19 特異的 CAR と共発現しているため、本品投与後に抗 EGFR モノクローナル抗体を投与することにより、本品が除去されるおそれがある。

4. 不具合・副作用

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本品が投与された 89 例（日本人患者 5 例を含む）中 77 例（86.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（52.8%）、サイトカイン放出症候群（49.4%）、血小板減少症（40.4%）、貧血（36.0%）、発熱（18.0%）、頭痛（12.4%）、疲労（11.2%）、リンパ球減少症（10.1%）等であった。（承認時までの集計）

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第 II 相試験において、本品が投与された 61 例中 48 例（78.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（37.7%）、好中球減少症（31.1%）、疲労（27.9%）、貧血（16.4%）、振戦（16.4%）、白血球減少症（13.1%）、錯乱状態（13.1%）、血小板減少症（11.5%）、リンパ球減少症（11.5%）等であった。（承認時までの集計）

2 つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴がある再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第 I 相試験において、本品が投与された 269 例中 201 例（74.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（42.0%）、疲労（17.8%）、好中球減少症（16.4%）、貧血（13.8%）、頭痛（13.4%）、血小板減少症（11.5%）、錯乱状態（11.5%）、振戦（11.2%）、低血圧（10.4%）等であった。（承認時までの集計）

再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 II 相試験において、2 つ以上の化学療法歴がある患者で本品が投与された 46 例（日本人患者 10 例を含む）中 42 例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症（52.2%）、サイトカイン放出症候群（41.3%）、貧血（39.1%）、血小板減少症（39.1%）、発熱（39.1%）、白血球減少症（23.9%）、錯乱状態（15.2%）、疲労（13.0%）、発熱性好中球減少症（13.0%）等であった。また、一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者で本品が投与された 27 例（日本人 2 例を含む）中 24 例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（55.6%）、サイトカイン放出症候群（48.1%）、発熱（29.6%）、血小板減少症（25.9%）、貧血（18.5%）、白血球減少症（14.8%）等であった。（承認時までの集計）

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、上記の臨床試験を併合した結果に基づき記載した。

1) 重大な副作用 注)

(1) **サイトカイン放出症候群**（43.1%）：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、血球貪食性リンパ組織球症（0.8%）が報告されている。

(2) **神経系事象**（35.2%）：錯乱状態（10.0%）、脳症（4.5%）、失語症（6.7%）、振戦（10.2%）、譫妄（1.6%）、浮動性めまい（7.1%）、頭痛（10.4%）、痙攣発作（0.6%）等の神経系事象があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。

(3) **感染症**（6.7%）：細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、発熱性好中球減少症（5.1%）があらわれることがある。さらに、B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV 感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査（脳脊髄液検査や MRI による画像診断等）を行うこと。

(4) **血球減少**（37.2%）：本品投与後 28 日目までに回復しない重度の血小板減少（29.7%）、好中球減少（22.6%）、貧血（7.3%）等があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(5) **低γグロブリン血症**（6.9%）：低γグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

(6) **Infusion reaction**（0.8%）：ショック、アナフィラキシーを含む infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(7) **腫瘍崩壊症候群**（0.2%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うこと。

2) その他の副作用 注)

	10%以上	1～10%	1%未満
血液及びリンパ球障害		白血球減少、リンパ球減少、低フィブリノゲン血症	凝血異常
代謝及び栄養障害		食欲減退、脱水、低リン酸血症、低ナトリウム血症	
精神障害		激越、精神状態変化、失見当識	不眠症、不安
神経系障害		傾眠、嗜眠、運動失調、構語障害、記憶障害、認知障害、意識レベルの低下、健忘、注意力障害、~~味覚異常~~	味覚異常、小脳症候群、顔面麻痺、脳浮腫、末梢性ニューロパチー、脳血管発作
心臓障害		洞性頻脈、頻脈、動悸	心筋症、不整脈
血管障害		低血圧、起立性低血圧	高血圧、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、低酸素症	
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、胃腸出血
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋力低下、関節痛	背部痛、運動機能障害
腎及び尿路障害		~~尿失禁~~	腎機能障害、尿失禁
その他	疲労、発熱	悪寒、無力症、発疹、疼痛、体重減少	歩行障害、浮腫、視覚障害

~~注）副作用の発現頻度は、海外第 I 相試験及び国際共同第 II 相試験を併合した結果に基づき記載した。~~

5. 高齢者への適用

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

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

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清学的検査への影響

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

8. その他の注意

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

【臨床成績】

~~＜再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫＞~~

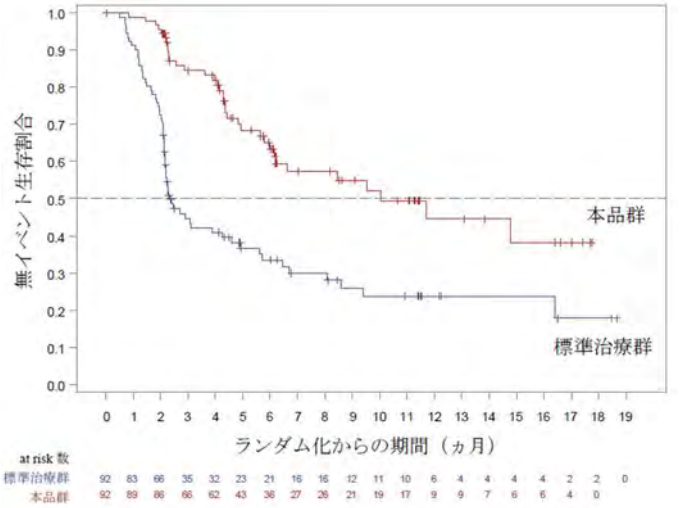
国際共同第Ⅲ相試験（JCAR017-BCM-003試験）

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とし、本品と標準治療（救援化学免疫療法及び自家造血幹細胞移植併用大量化学療法）の有効性及び安全性を比較することを目的としたランダム化非盲検並行群間比較試験を実施した。対象患者は、WHO分類（2016年）に基づき、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）非特定型（de novo又は形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、T細胞／組織球豊富大細胞型B細胞リンパ腫、Grade 3Bの濾胞性リンパ腫（FL）のいずれかと診断された患者のうち、アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む一次治療の化学療法に難治性又は12ヵ月以内に再発した自家造血幹細胞移植適応患者とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10⁶個（1回投与）であった[1)]。

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

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



海外第Ⅱ相試験（017006試験）

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討するために非盲検非対照試験を実施した。対象患者は、WHO分類（2016年）に基づき、DLBCL非特定型（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とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10⁶個であった[2)]。

本品が投与された61例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は80.3%［68.2, 89.4］であった（2021年9月24日データカットオフ）。

海外第Ⅰ相試験（017001試験）

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者は、~~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、PMBCL~~原発性縦隔大細胞型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、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他のCD20標的薬）による治療を受けており、かつ2つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴があり、治療により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者とした。また、FLが形質転換した場合には、形質転換後の1つ以上を含む、通算2つ以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した患者も含まれた。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみ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~~み~~入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。本品の目標投与量は抗CD19 CAR T細胞としてCD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の投与細胞数の合計が50、100又は150×10⁶個となるよう、CD8陽性細胞、CD4陽性細胞の順に、別々に静脈内投与することとされた[3),4)]。

~~(1) リンパ球除去化学療法~~

~~生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法を行い、リンパ球除去化学療法の終了から2～7日後に本品を投与することとされた。~~

- ~~シクロホスファミド300mg/m²及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²をいずれも1日1回、3日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンリン酸エステル及び／

~~又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3 日間のリンパ球除去化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。~~

~~(2) 臨床成績~~

抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10⁶個を投与（CD8 陽性細胞（50×10⁶個）を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞（50×10⁶個）を静脈内投与）された主たる有効性評価集団 133 例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は 74.4%［66.2, 81.6］であり（2019 年 4 月 12 日データカットオフ）、95%CI の下限が事前に規定された閾値全奏効割合 40%を上回った。また、抗 CD19 CAR T 細胞を投与した有効性解析対象集団 256 例における全奏効割合［95%CI］は 72.7%［66.8, 78.0］であった（2019 年 8 月 12 日データカットオフ）。

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001 試験）

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

再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者は、WHO 分類（2016 年）に基づき、DLBCL 非特定型（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~~①か②~~のいずれかに該当する患者とした。

- コホート 1（欧州を対象）：~~①~~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）：~~②移植不適格で、~~アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他の CD20 標的薬）を含む 1 つの化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した自家造血幹細胞移植非適応患者。
- コホート 3（日本を対象）：コホート 1 又はコホート 2 の組入れ条件に該当する日本人患者。

また、FL が形質転換した DLBCL では、形質転換前の化学療法歴にアントラサイクリン系薬剤を含む場合、形質転換後にアントラサイクリン系薬剤の治療歴がない患者も試験に登録可能とした。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみ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）。

~~なお、日本人集団の 1 名（※）を除いた全ての患者が①に該当した。~~

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

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した注）。本品の目標投与量は CAR 発現生 T 細胞として 100×10⁶個（1 回投与）であった [5),6)]。

~~(1) リンパ球除去化学療法~~

~~生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法を行い、リンパ球除去化学療法の終了から 2～7 日後に本品を投与することとされた。~~

- ~~シクロホスファミド 300mg/m² 及びフルダラビンリン酸エステル 30mg/m² をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3 日間のリンパ球除去化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。~~

~~(2) 臨床成績~~

- コホート 1 及びコホート 3

本品が投与されたコホート 1 及びコホート 3 の計 34 例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は 58.8%［40.7, 75.4］であり（2019 年 9 月 13 日データカットオフ）、閾値 40%に対して統計的に有意であった。また、コホート 3 の日本人集団 10 例の全奏効割合［95%CI］は 70.0%［34.8, 93.3］であった。なお、2020 年 6 月 19 日データカットオフ時点における全体集団 46 例及び日本人集団 10 例の全奏効割合［95%CI］はそれぞれ 63.0%［47.5, 76.8］及び 70.0%［34.8, 93.3］であった。なお、コホート 3 は、1 名（※）を除いた全ての患者がコホート 1 の組入れ条件に該当する患者であった。

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

- コホート 2

本品が投与された 27 例（日本人 2 例を含む）について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は 63.0%［42.4, 80.6］であった（2022 年 3 月 2 日データカットオフ）。

注）生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法を行い、リンパ球除去化学療法の終了から 2～7 日後に本品を投与することとされた。

- シクロホスファミド 300mg/m² 及びフルダラビンリン酸エステル 30mg/m² をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3 日間のリンパ球除去化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。

【原理・メカニズム】

本品は、投与される CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の不均一性を低減させる目的で、予め規定された細胞成分比で構成される、ヒト CD19 を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）を遺伝子導入した遺伝子改変自家 T 細胞製剤である。なお、本品は投与を受ける患者の T 細胞を用いて製造される。この CAR は抗 CD19 モノクローナル抗体由来の一本鎖可変フラグメント、IgG4 ヒンジドメイン、CD28 膜貫通ドメイン、4-1BB 共刺激ドメイン、及び CD3ζ 活性化ドメインから構成される。CD3ζ シグナルは T 細胞の活性化及び抗腫瘍活性を惹起するのに不可欠であるのに対し、4-1BB シグナルは本品に含まれるエフェクターT 細胞の増殖及び生命の維持・促進に寄与する。腫瘍性及び正常な B 細胞の細胞表面に発現する CD19 に結合した CAR は、当該 CAR を発現する T 細胞自身の活性化及び増殖、炎症性サイトカインの放出、並びに標的細胞に対する細胞傷害作用を誘導する [7)]。これらの作用により、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫といった B 細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。

【体内動態】

海外第Ⅰ相試験（017001 試験）

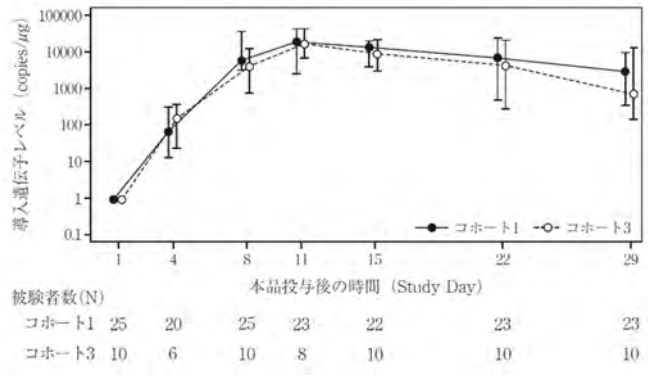
再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者に本品を投与した。本品は、投与後に増殖した後、二相性に消失した。末梢血中の最大増加までの時間の中央値は投与 12 日後であった。本品は末梢血中に投与 2 年後まで検出された。

奏効が得られた患者（175 名）の C_{max} の中央値は 33,121.6 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$ の中央値は 258,584.8 day･copies/μg であり、奏効が得られなかった患者（50 名）の C_{max} の中央値は 8,160.0 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$ の中央値は 99,966.3 day･copies/μg であった [8)]（外国人の成績）[4)]。

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001 試験）

再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者に CAR 発現生 T 細胞として 100×10⁶個を投与（CD8 陽性細胞（50×10⁶個）を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞（50×10⁶個）を静脈内投与）した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に~~速やかに~~上昇し投与 10 日後付近で C_{max} を示した後、緩やかに消失した [5),9)]。

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



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

	コホート 1（欧州）（n = 22）	コホート 2（欧州及び日本）（n = 22）	コホート 3（日本）（n = 10）	~~全体（n = 32）~~
C_{max} (copies/μg)	28,004.0	21,226.0	46,561.5	~~29,414.5~~
t_{max} (day)	10.0	9.0	12.0	~~10.0~~
$AUC_{0\text{-}28}$ (day･copies/μg)	298,106.0	204,946.2	398,123.9	~~325,344.6~~

海外第Ⅱ相試験（017006 試験）

再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者に CAR 発現生 T 細胞として 100×10^6 個を投与した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与 10 日後付近で C_{max} を示した後、緩やかに消失した。C_{max} の中央値は 23,000.0 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$ の中央値は 218,194.1 day･copies/μg であった[9]（外国人の成績）。

国際共同第Ⅲ相試験（JCAR017-BCM-003 試験）

再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者（日本人患者 5 名を含む 83 名）に CAR 発現生 T 細胞として 100×10^6 個を投与した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与 10 日後付近で C_{max} を示した後、緩やかに消失した。C_{max} の中央値は 33,349.2 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$ の中央値は 270,345.1 day･copies/μg であった[9]。

【貯蔵方法及び有効期間等】

＜貯蔵方法＞
液体窒素気相下（-130℃以下）

＜使用期限＞
直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承認条件及び期限】

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。

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

1) Kamdar M, et al.：Lancet. 2022；399：2294-2308
2) Sehgal A, et al.：Lancet Oncol. 2022；23：1066-1077
3) Abramson JS, et al.：Lancet. 2020；396：839-852
4) 社内資料：JCAR017 の海外~~外国~~第 I 相~~臨床~~試験（017001 試験）（再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫）
5) 社内資料：JCAR017 の国際共同第 II 相~~臨床~~試験（JCAR017-BCM-001 試験コホート 1 及びコホート 3）（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）
6) 社内資料：JCAR017 の国際共同第 II 相試験（JCAR017-BCM-001 試験コホート 2）（再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫）
7) 社内資料：JCAR017 の薬理試験
8) 社内資料：JCAR017 の体内動態（再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫）
9) 社内資料：JCAR017 の体内動態（再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫）

＜文献請求先＞

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

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元（輸入）
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町 1-2-1
電話番号：0120-093-507

1 効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法の設定根拠

1.1 効能、効果又は性能、並びに効能、効果又は性能に関する使用上の注意の設定根拠

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）では、lisocabtagene maraleucel（liso-cel）の効能、効果又は性能を、国際共同第 3 相試験（JCAR017-BCM-003 試験、以下 BCM-003 試験）、海外第 2 相単群試験（017006 試験）及び国際共同第 2 相単群試験コホート 2（JCAR017-BCM-001 試験コホート 2、以下 BCM-001 試験コホート 2）の 3 試験での対象患者、有効性及び安全性の成績に基づき設定した。以下に、設定根拠を示す。

対象患者

いずれの試験も、1 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性（R/R）のアグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）と診断された成人患者を対象とした。BCM-003 試験の対象患者は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）非特定型（NOS）（de novo 又は低悪性度 NHL からの形質転換）、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（HGBCL）、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）と診断された移植を行う見込みのある成人患者とした。また、017006 試験及び BCM-001 試験コホート 2 には、DLBCL NOS（de novo 又は濾胞性リンパ腫からの形質転換）、HGBCL 又は FL3B と診断された移植を行う見込みのない成人患者を組み入れた。実際に、上述の試験に組み入れられた被験者のアグレッシブ B 細胞性 NHL の組織型は、多岐にわたっており【モジュール 2.7.3、Table 2.1.1.2-1】【モジュール 2.7.3 Appendix、Table 2.1.1.2-1 及び Table 2.2.1.2-1】、いずれも大細胞型 B 細胞リンパ腫（LBCL）または FL3B に該当していた。

有効性及び安全性

liso-cel と標準療法をランダム化比較した BCM-003 試験の有効性解析の結果、日本人を含む前治療歴数が 1 レジメンの移植を行う見込みのある高リスク（一次治療に難治性又は 12 ヵ月以内の再発）の R/R LBCL 患者において、標準療法よりも liso-cel の有効性が優れていることが示された。主要評価項目の無イベント生存期間（EFS）及び主な副次評価項目である完全寛解割合及び無増悪生存期間（PFS）について、標準療法群（SOC 群）と比較して liso-cel 群で統計学的に有意な改善が認められた。また、解析時点で死亡イベント数は限られていたものの、liso-cel 群で全生存期間（OS）の数値的な改善傾向が認められ、他の評価項目で認められた良好な成績と一貫した結果であった【モジュール 2.5、4.5 項】。BCM-003 試験の日本人では全体集団と一貫した有効性の両群比較の結果は認められなかったが、モジュール 2.5、4.5 項で考察した通り、日本人においても liso-cel の有効性は期待できると考えられた。

さらに、前治療歴数が 1 レジメンの R/R LBCL の移植を行う見込みのない患者に対して、017006 試験の有効性の主要解析結果から、liso-cel は臨床的に意義のある高い奏効割合と持続的な奏効を示し

た。主要評価項目の全奏効割合、並びに主な副次評価項目である完全寛解割合、奏効持続期間及び PFS で良好な結果がみられ、臨床的に意義があると考えられた。また、本邦から参加した BCM-001 試験コホート 2 の主要解析結果では、017006 試験と同様に、前治療歴数が 1 レジメンの移植を行う見込みのない R/R LBCL 患者に対して、liso-cel は高い奏効割合を示し、日本人被験者でも奏効が認められた。【モジュール 2.5、4.5 項】

なお 017006 試験には、一次治療に難治性であった又は 12 ヵ月以内に再発した被験者に加え、さらに BCM-003 試験では組み入れ対象外としていた一次治療による完全寛解（CR）達成後 12 ヵ月を超えて再発した被験者も含まれており、いずれの部分集団でも高い全奏効割合が認められた【モジュール 2.5、4.6.1 項】。BCM-003 試験には、一次治療による CR 達成後 12 ヵ月を超えて再発した患者は含まれていなかったものの、両試験のいずれのサブグループでも一貫して効果が認められたことを考慮すると、これらの移植を行う見込みのある患者においても liso-cel 投与により同様の効果が得られるものと期待できる。

また、本申請の申請適応症である前治療歴数が 1 レジメンの R/R LBCL 患者に liso-cel を投与したときに、新たな安全性の懸念は認められなかった。上述の 3 試験から得られた安全性プロファイルは、既承認の適応症である前治療歴数が 2 レジメン以上の患者を対象とした試験で認められた事象と大きな違いはなく、管理可能であった。【モジュール 2.5、5.5 項】

現状、前治療歴数が 1 レジメンの R/R LBCL の移植を行う見込みのある患者及び移植を行う見込みのない患者における現行治療の成績は十分ではなく、高いアンメットメディカルニーズが存在することから、当該患者集団の予後を改善する新たな治療法の開発が強く望まれる。【モジュール 2.5、1.1.2 項】

このような医療実態を考慮すると、liso-cel は前治療歴数が 1 レジメンの R/R LBCL 患者において、移植を行う見込みの有無にかかわらず、臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすとともに、安全性も管理可能な範囲内であり、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することから、当該患者集団の予後を改善し、現行のアンメットメディカルニーズを満たす新たな治療法になり得ると考える。以上の理由から、組み入れられた被験者の治療歴及び背景を鑑み、化学療法による治療歴及び自家造血幹細胞移植の適応の有無とその治療歴にかかわらない R/R LBCL に変更することが適切と判断し、効能、効果又は性能、並びに効能、効果又は性能に関連する使用上の注意より、関連する記載を削除した。

以上より、本製品の効能、効果又は性能（案）を以下のとおり設定し、一変申請を行った。

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。

しかしながら、審査過程にて、THRBCL は DLBCL の組織型の 1 つであるため、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当と判断された。医薬品医療機器総合機構の指示を受け、添付文書（案）（モジュール 1.8.1）に記載のとおり、T 細胞／組織球豊富大細胞型 B 細胞リンパ腫を削除し、本製品の効能、効果又は性能（案）を設定した。

1.2 用法及び用量又は使用方法の設定根拠

1.2.1 liso-cel の用法及び用量の設定根拠

前治療歴数が 1 レジメンの R/R LBCL 患者に対する liso-cel の用法及び用量は、BCM-003 試験、017006 試験及び BCM-001 試験コホート 2 での細胞動態（PK）、有効性及び安全性の成績に基づき設定し、既承認の通りとした。以下に、設定根拠を示す。

BCM-003 試験、017006 試験及び BCM-001 試験コホート 2 で規定した liso-cel の目標用量は 100×10^6 個（CD8 陽性細胞：CD4 陽性細胞 = 1:1）であった。

移植適応患者を対象とした BCM-003 試験の liso-cel 群で CAR T 療法を受けた 90 例における liso-cel 総投与量の中央値は 99.92×10^6 個（範囲：$97.1\sim102.5\times10^6$）であり、CD8 陽性細胞の投与量の中央値は 49.97×10^6 個（範囲：$48.0\sim51.8\times10^6$）、CD4 陽性細胞の投与量の中央値は 49.89×10^6 個（範囲：$48.1\sim51.5\times10^6$）であった（モジュール 2.5、4.4 項）。主要評価項目である EFS［独立審査委員会（IRC）判定］について、liso-cel 群で SOC 群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた［ハザード比：0.349、95%信頼区間（CI）：0.229～0.530（$p<0.0001$、層別 Cox 比例ハザードモデル）］（モジュール 2.5、4.5 項）。

移植非適応患者を対象とした 017006 試験（主要解析）で liso-cel の投与を受けた 61 例における liso-cel 総投与量の中央値は 99.9×10^6 個（範囲：$64\sim103\times10^6$）であり、CD8 陽性細胞の投与量の中央値は 49.9×10^6 個（範囲：$21\sim51\times10^6$）、CD4 陽性細胞の投与量の中央値は 49.9×10^6 個（範囲：$39\sim52\times10^6$）であった。主要評価項目である全奏効割合（IRC 判定）について、本投与量での liso-cel の投与により臨床的に意義のある全奏効割合が認められ［80.3%（95%CI：68.2～89.4）］、閾値である 50.2%よりも統計的に有意に高かった（片側 $p<0.0001$）。

移植非適応患者を対象とした BCM-001 試験コホート 2（主要解析）で liso-cel の投与を受けた 27 例における liso-cel 総投与量の中央値は 99.08×10^6 個（範囲：$98.3\sim102.3\times10^6$）であり、CD8 陽性細胞の投与量の中央値は 49.73×10^6 個（範囲：$48.6\sim51.1\times10^6$）、CD4 陽性細胞の投与量の中央値は 49.63

×10^6 個（範囲：48.6～51.5×10^6）であった。主要評価項目である全奏効割合（IRC 判定）について、本投与量での liso-cel の投与により良好な結果が認められた［63.0%（95%CI：42.4～80.6）］。

以上の 3 試験の有効性の結果から、liso-cel（目標用量：100×10^6 個）の投与により、前治療歴数が 1 レジメンの R/R LBCL 患者において臨床的に意味のあるベネフィットが得られるものと考えられた。【モジュール 2.5、4.5 項】で考察した通り、BCM-003 試験の日本人では全体集団と一貫した有効性の結果はみられなかったが、日本人においても liso-cel の有効性は期待できると考えられた。また、これら 3 試験での liso-cel 投与の全般的な安全性プロファイルはこれまでに認められている結果と同様であり、管理可能であった【モジュール 2.5、5.5 項】。日本人においても新たな安全性の懸念は認められなかった。

BCM-003 試験及び 017006 試験の PK／薬力学解析の結果から、liso-cel の曝露量と一部の有効性及び安全性評価項目との関連が認められたものの【モジュール 2.7.2 Appendix、3.3 項】、ベネフィット-リスクプロファイルは目標用量（liso-cel 総投与量 100×10^6 個）での liso-cel の曝露量の変動による影響を受けないと考えられた【モジュール 2.7.2 Appendix、4.1 項】。また、PK 解析結果は、LBCL の二次治療と三次治療以降の被験者で類似していた【モジュール 2.7.2 Appendix、3.1.1 項】。

既に承認されているとおり、LBCL の三次治療以降に対しても liso-cel の目標用量（100×10^6 個）の有効性は示されている（初回申請資料モジュール 5.3.5.4.2）。

以上より、前治療歴数が 1 レジメンの R/R LBCL の移植を行う見込みのある患者及び移植を行う見込みのない患者に対しても、既承認と同一の liso-cel の用法及び用量が推奨されると考えた。

なお、用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意の変更は不要と判断した。

1.2.2　使用方法の設定根拠

使用方法は、liso-cel の臨床試験、企業中核データシート（CCDS）を参考に設定し、既承認の通りとした。

リンパ球除去化学療法（LDC）の用法・用量は既承認と同一とした。前治療歴数が 1 レジメンの R/R LBCL 患者を対象とした上述の 3 つの臨床試験では、既承認の用法・用量で LDC を実施した後に、liso-cel を投与した。LDC を実施した結果、認められた有害事象は LDC により発現することが予想できる事象が多く、安全性に重大な問題は認められなかった【モジュール 2.7.4、2.10 項及び 2.11 項】。さらに、017006 試験で LDC 実施後に適格性基準を満たさず liso-cel の投与に至らなかった 1 例を除き【モジュール 2.7.4 Appendix、1.1.1 項】、LDC を実施された被験者すべては liso-cel の投与に至った。その結果、1.1 項に示したように liso-cel 投与による高い有効性が示された。したがって、LDC の用法・用量は既承認と同一とすることが適切であると考えた。

1　使用上の注意及びその設定根拠

現行の添付文書（2022 年 7 月改訂）からの追加・変更箇所に下線実線を、移動箇所に下線点線を、また削除箇所に取り消し線を付し、設定の根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る又は生命を脅かす可能性がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照） 3. 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照）	変更なし。
【禁忌・禁止】 1. 再使用禁止 2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。	変更なし。
【使用上の注意】 **1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）** 1) 感染症を合併している患者［骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。］（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 2) B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV の感染者［ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。］（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	変更なし。
2. 重要な基本的注意 1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。 2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上	文言整備を行った。

使用上の注意（案）	設定根拠
の必要性を十分に検討すること。 3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。 4) サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行う等、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照） 5) 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照） 6) 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状等を確認し、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照） 7) B 型肝炎又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。また、HIV 感染者においてウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス及び HIV 感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 8) 本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照） 9) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用　1）重大な副作用」の項参照） 10) 精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には、自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。	
3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること） **併用注意（併用に注意すること）** **医薬品・医療機器等の名称等** / **臨床症状・措置方法** / **機序・危険因子** 生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥 BCG 等） / 接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。 / 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。	変更なし。

使用上の注意（案）			設定根拠
抗 EGFR モノクローナル抗体（セツキシマブ［遺伝子組換え］、パニツムマブ［遺伝子組換え］、ネシツムマブ［遺伝子組換え］等）	本品投与後に抗 EGFR モノクローナル抗体を投与すると、本品が除去され、本品の抗腫瘍効果が減弱するおそれがある。	本品は、生物活性を惹起しない部分型ヒト上皮増殖因子受容体（EGFRt）を細胞表面上で CD19 特異的 CAR と共発現しているため、本品投与後に抗 EGFR モノクローナル抗体を投与することにより、本品が除去されるおそれがある。	
4. 不具合・副作用 一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本品が投与された 89 例（日本人患者 5 例を含む）中 77 例（86.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（52.8%）、サイトカイン放出症候群（49.4%）、血小板減少症（40.4%）、貧血（36.0%）、発熱（18.0%）、頭痛（12.4%）、疲労（11.2%）、リンパ球減少症（10.1%）等であった。（承認時までの集計） 一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第 II 相試験において、本品が投与された 61 例中 48 例（78.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（37.7%）、好中球減少症（31.1%）、疲労（27.9%）、貧血（16.4%）、振戦（16.4%）、白血球減少症（13.1%）、錯乱状態（13.1%）、血小板減少症（11.5%）、リンパ球減少症（11.5%）等であった。（承認時までの集計） 2 つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴がある再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第 I 相試験において、本品が投与された 269 例中 201 例（74.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（42.0%）、疲労（17.8%）、好中球減少症（16.4%）、貧血（13.8%）、頭痛（13.4%）、血小板減少症（11.5%）、錯乱状態（11.5%）、振戦（11.2%）、低血圧（10.4%）等であった。（承認時までの集計） 再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 II 相試験において、2 つ以上の化学療法歴がある患者で本品が投与された 46 例（日本人患者 10 例を含む）中 42 例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症（52.2%）、サイトカイン放出症候群（41.3%）、貧血（39.1%）、血小板減少症（39.1%）、発熱（39.1%）、白血球減少症（23.9%）、錯乱状態（15.2%）、疲労（13.0%）、発熱性好中球減少症（13.0%）等であっ			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 3 相試験（BCM-003 試験）、並びに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 2 相試験（017006 試験）及び国際共同第 2 相試験（BCM-001 試験コホート 2）で発現した主な副作用を追記した。

使用上の注意（案）	設定根拠
た。また、一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者で本品が投与された 27 例（日本人 2 例を含む）中 24 例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（55.6%）、サイトカイン放出症候群（48.1%）、発熱（29.6%）、血小板減少症（25.9%）、貧血（18.5%）、白血球減少症（14.8%）等であった。（承認時までの集計） 重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、上記の臨床試験を併合した結果に基づき記載した。	
1) 重大な副作用 注) (1) **サイトカイン放出症候群**（43.1%）：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、血球貪食性リンパ組織球症（0.8%）が報告されている。 (2) **神経系事象**（35.2%）：錯乱状態（10.0%）、脳症（4.5%）、失語症（6.7%）、振戦（10.2%）、譫妄（1.6%）、浮動性めまい（7.1%）、頭痛（10.4%）、痙攣発作（0.6%）等の神経系事象があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。 (3) **感染症**（6.7%）：細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、発熱性好中球減少症（5.1%）があらわれることがある。さらに、B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV 感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査（脳脊髄液検査や MRI による画像診断等）を行うこと。 (4) **血球減少**（37.2%）：本品投与後 28 日目までに回復しない重度の血小板減少（29.7%）、好中球減少（22.6%）、貧血（7.3%）等があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (5) **低γグロブリン血症**（6.9%）：低γグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。 (6) **Infusion reaction**（0.8%）：ショック、アナフィラキシーを含む infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (7) **腫瘍崩壊症候群**（0.2%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うこ	国際共同第 3 相試験（BCM-003 試験）、海外第 2 相試験（017006 試験）及び国際共同第 2 相試験（BCM-001 試験コホート 2）の臨床成績並びに CCDS を基に更新した。 1) 重大な副作用及び 2) その他の副作用における副作用の発現頻度は、これらの臨床試験並びに海外第 1 相試験（017001 試験）及び国際共同第 2 相試験（BCM-001 試験コホート 1 及び 3）を併合した集計に基づく。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>と。</td><td></td></tr>
<tr><td>2) その他の副作用 ~~注)~~
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ球障害</td><td></td><td>白血球減少、リンパ球減少、低フィブリノゲン血症</td><td>凝血異常</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退、脱水、低リン酸血症、低ナトリウム血症</td><td></td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>激越、精神状態変化、失見当識</td><td>不眠症、不安</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>傾眠、嗜眠、運動失調、構語障害、記憶障害、認知障害、意識レベルの低下、健忘、注意力障害~~、味覚異常~~</td><td>味覚異常、小脳症候群、顔面麻痺、脳浮腫、末梢性ニューロパチー、脳血管発作</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>洞性頻脈、頻脈、動悸</td><td>心筋症、不整脈</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>低血圧、起立性低血圧</td><td>高血圧、血栓症</td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽、低酸素症</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、下痢、嘔吐、便秘</td><td>腹痛、胃腸出血</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>筋肉痛、筋力低下、関節痛</td><td>背部痛、運動機能障害</td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td>~~尿失禁~~</td><td>腎機能障害、尿失禁</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労、発熱</td><td>悪寒、無力症、発疹、疼痛、体重減少</td><td>歩行障害、浮腫、視覚障害</td></tr>
</table>
~~注）副作用の発現頻度は、海外第 I 相試験及び国際共同第 II 相試験を併合した結果に基づき記載した。~~</td><td></td></tr>
<tr><td>5. 高齢者への適用
高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>変更なし。</td></tr>
<tr><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用
1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しな</td><td>変更なし。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
いこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 2) 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	
7. 臨床検査結果に及ぼす影響 **血清学的検査への影響** 本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターには HIV-1 の遺伝子配列（RNA）が一部含まれるため、HIV 核酸増幅検査（NAT）で偽陽性になるおそれがある。	変更なし。
8. その他の注意 1) 本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。 2) 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。	変更なし。

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3　臨床試験報告書
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
(該当なし)

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
(該当なし)

5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書*
(該当なし)

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.1.4.1	Amendment I to the Report Entitled “Validation of ddPCR for the Quantitation of [redacted] CAR T VCN in Human Blood”	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
5.3.1.4.2	Validation of Real-Time PCR Assay for the Quantitative Determination of WPRE and ALB in Human Samples	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
5.3.1.4.3	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-JCAR017 Antibodies in Human Serum	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-

5.3.1.4.4	Final Interim Report: An Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-JCAR017 Antibodies in Human Serum in Support of Clinical Study Entitled "A Phase 2 Study of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy in Adult Patients with Aggressive B-cell NHL (017006)"	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
	Final Interim Report 2: An Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-JCAR017 Antibodies in Human Serum in Support of Clinical Study	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
5.3.1.4.5	Immunogenicity study report for the detection of anti-JCAR017 antibodies in Human Serum by an electrochemiluminescence (ECL) immuno assay from study "A Global Randomized Multicenter Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of JCAR017 to Standard of Care in Adult Subjects with High-risk, Transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphomas (Transform)" (JCAR017-BCM-003)	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
5.3.1.4.6	Biomarker Study Report for the Quantification of [redacted] in Support of Clinical Study Entitled "A Global Randomized Multicenter Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of JCAR017 to Standard of Care in Adult Subjects with High-risk, Transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphomas (Transform)" (JCAR017-BCM-003)	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-

5.3.1.4.7	Interim Report: Quantitative Determination of CAR Vector DNA in Human Samples Using a Real-Time Quantitative PCR Assay in Support of Clinical Study Entitled "A Phase 2 Study of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy in Adult Patients with Aggressive B-cell NHL (017006)"	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
	Interim Report No. 2: Quantitative Determination of CAR Vector DNA in Human Samples Using a Real-Time Quantitative PCR Assay in Support of Clinical Study Entitled "A Phase 2 Study of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy in Adult Patients with Aggressive B-cell NHL (017006)"	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
5.3.1.4.8	Interim Final Report No. 2: Quantitative Determination of CAR Vector DNA in Human Samples Using a Real-Time Quantitative PCR Assay in Support of Study BCM-001	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
	Interim Final Report No. 3: Quantitative Determination of CAR Vector DNA in Human Samples Using a Real-Time Quantitative PCR Assay in Support of Study BCM-001	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
5.3.1.4.9	Interim Final Report (Cohort 2): An Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-JCAR017 Antibodies in Human Serum in Support of Study BCM-001	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
	Interim Report No. 3: An Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-JCAR017 Antibodies in Human Serum in Support of Study BCM-001	-	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
5.3.1.4.10	Appendix to Module 2.7.1 Bioanalytical Method Life Cycle Table	-	[redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
(該当なし)

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
(該当なし)

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
(該当なし)

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
(該当なし)

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
(該当なし)

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
(該当なし)

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
(該当なし)

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
(該当なし)

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
(該当なし)

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.4.2.1	Clinical Pharmacology Report for Study JCAR017-BCM-003: A global randomized multicenter Phase 3 trial to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high-risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas (TRANSFORM)	-	[redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
	Supplementary Clinical Pharmacology Statistical Analysis Plan: A global randomized multicenter Phase 3 trial to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high-risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressive b-cell non-Hodgkin lymphomas (TRANSFORM)	-	-	海外	-	-	-
5.3.4.2.2	Clinical Pharmacology Report for Study 017006: A Phase 2 Study of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR-017) as Second-Line Therapy in Adult Patients with Aggressive B-cell non-Hodgkin Lymphoma (PILOT)	-	[redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-
	Clinical Pharmacology Report for Study 017006: A Phase 2 Study of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR-017) as Second-Line Therapy in Adult Patients with Aggressive B-cell non-Hodgkin Lymphoma (PILOT) (Report Date: [redacted]-20[redacted])	-	[redacted]-20[redacted]	海外	-	-	-

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.1.1	[BCM-003 IA80 CSR] Synopsis: A global randomized multicenter phase 3 trial to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high-risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas (TRANSFORM)	-	23 Oct 2018 ~ on-going	国内/海外	-	評価	-
	[BCM-003 IA80 CSR] Body	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003 IA80 CSR] Section14 Tables	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003 IA80 CSR] Section14 Figures	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003 IA80 CSR] Narratives	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003] Protocol 初版 (07-Mar-2018)	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003] Protocol Amendment 2	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003] Protocol Addendum JP version 2	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003] Summary of changes Protocol Amendment no.1	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003] Summary of changes Protocol Amendment no.2	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003] Sample Case Report Form	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003] Informed Consent Form version 3.0	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003] Informed Consent Form exceptional release research consent form version 2.0	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003] Informed Consent Form Female patient version 1.0	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003] Informed Consent Form Pregnant Partner version 1.0	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003] Statistical Analysis Plan version 1.0	-	-	-	-	-	-

[BCM-003] Statistical Analysis Plan Amendment 1 version 1.1	-	-	-	-	-	-
[BCM-003] Statistical Analysis Plan Amendment 2 version 1.2	-	-	-	-	-	-
[BCM-003] Statistical Analysis Plan Addendum version 1.1	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA80 CSR] Appendix 16.2.1: Discontinued Patients	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA80 CSR] Appendix 16.2.2: Protocol Deviations	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA80 CSR] Appendix 16.2.3: Patients Excluded from Efficacy Analysis	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA80 CSR] Appendix 16.2.4: Demographic Data	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA80 CSR] Appendix 16.2.5 Compliance and/or Drug Concentration Data	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA80 CSR] Appendix 16.2.6: Individual Efficacy Response Data	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA80 CSR] Appendix 16.2.7 Adverse Event Listings part1	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA80 CSR] Appendix 16.2.7: Adverse Event Listings part2	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA80 CSR] Appendix 16.2.8: Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA80-JP] Section14 Tables	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA80-JP] Section14 Figures	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA60] Section14 Tables	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA60] Section14 Figures	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA60] Appendix 16.2.1: Discontinued Patients	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA60] Appendix 16.2.2: Protocol Deviations	-	-	-	-	-	-
[BCM-003 IA60] Appendix 16.2.3: Patients Excluded from Efficacy Analysis	-	-	-	-	-	-

	[BCM-003 IA60] Appendix 16.2.4: Demographic Data	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003 IA60] Appendix 16.2.5: Compliance and/or Drug Concentration Data	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003 IA60] Appendix 16.2.6 Individual Efficacy Response Data	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003 IA60] Appendix 16.2.7 Adverse Event Listings_part1	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003 IA60] Appendix 16.2.7 Adverse Event Listings_part2	-	-	-	-	-	-
	[BCM-003 IA60] Appendix 16.2.8 Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient	-	-	-	-	-	-

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.2.1	[017006 Interim CSR] Synopsis and Body: A PHASE 2 STUDY OF LISOCABTAGENE MARALEUCEL (JCAR017) AS SECOND-LINE THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH AGGRESSIVE B-CELL NHL (TRANSCEND-PILOT-017006)	-	26-Jul-2018 ~ on-going	海外	-	評価	-
	[017006 Interim CSR] Section14 Tables	-	-	-	-	-	-
	[017006 Interim CSR] Section14 Figures	-	-	-	-	-	-
	[017006 Interim CSR] Narratives	-	-	-	-	-	-
	[017006] Appendix 16.1.1-16.1.10: Study Information: Protocol, Sample Case Report Form, Statistical Analysis Plan, etc.	-	-	-	-	-	-
	[017006 Interim CSR] Appendix 16.2.1: Discontinued Patients	-	-	-	-	-	-
	[017006 Interim CSR] Appendix 16.2.2: Protocol Deviations	-	-	-	-	-	-

	[017006 Interim CSR] Appendix 16.2.4: Demographic Data	-	-	-	-	-	-
	[017006 Interim CSR] Appendix 16.2.5: Compliance and/or Drug Concentration Data	-	-	-	-	-	-
	[017006 Interim CSR] Appendix 16.2.6: Individual Efficacy Response Data	-	-	-	-	-	-
	[017006 Interim CSR] Appendix 16.2.7: Adverse Event Listings	-	-	-	-	-	-
	[017006 Interim CSR] Appendix 16.2.8: Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient	-	-	-	-	-	-
	[017006 primary CSR] Synopsis and Body: A PHASE 2 STUDY OF LISOCABTAGENE MARALEUCEL (JCAR017) AS SECOND-LINE THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH AGGRESSIVE B-CELL NHL (TRANSCEND-PILOT-017006)	-	26-Jul-2018 ~ on-going	海外	-	評価	-
	[017006 primary CSR] Section14 Tables	-	-	-	-	-	-
	[017006 primary CSR] Section14 Figures	-	-	-	-	-	-
	[017006 primary CSR] Narratives	-	-	-	-	-	-
	[017006 primary CSR] Appendix 16.1.1-16.1.10: Study Information: Protocol, Sample Case Report Form, Statistical Analysis Plan, etc.	-	-	-	-	-	-
	[017006 primary CSR] Appendix 16.2.1-16.2.8: Discontinued Patients, Protocol Deviations, Demographic Data, Compliance and/or Drug Concentration Data, Individual Efficacy Response Data, Adverse Event Listings, Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient	-	-	-	-	-	-

5.3.5.2.2	[BCM-001 Cohort 2 Interim CSR] Synopsis and Body: A PHASE 2, SINGLE-ARM, MULTI-COHORT, MULTI-CENTER TRIAL TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH AGGRESSIVE B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (TRANSCEND WORLD)	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ~ on-going	国内/海外	-	評価	-
	[BCM-001 Cohort 2 Interim CSR] Section14 Tables	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Interim CSR] Section14 Figures	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Interim CSR] Narratives	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Interim CSR] Appendix 16.1.1-16.1.10: Study Information: Protocol, Sample Case Report Form, Statistical Analysis Plan, etc.	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Interim CSR] Appendix 16.2.1-16.2.10: Discontinued Patients, Protocol Deviations, Demographic Data, Compliance and/or Drug Concentration Data, Individual Efficacy Response Data, Adverse Event Listings, Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient, etc.	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Primary CSR] Synopsis and Body: A PHASE 2, SINGLE-ARM, MULTI-COHORT, MULTI-CENTER TRIAL TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH AGGRESSIVE B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (TRANSCEND WORLD)	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ~ on-going	国内/海外	-	評価	-
	[BCM-001 Cohort 2 Primary CSR] Section14 Tables	-	-	-	-	-	-

	[BCM-001 Cohort 2 Primary CSR] Section14 Figures	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Primary CSR] Narratives	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Primary CSR] Appendix 16.1.1-16.1.10: Study Information: Protocol, Sample Case Report Form, Statistical Analysis Plan, etc.	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Primary CSR] Appendix 16.2.1-16.2.10: Discontinued Patients, Protocol Deviations, Demographic Data, Compliance and/or Drug Concentration Data, Individual Efficacy Response Data, Adverse Event Listings, Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient, etc.	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Interim-JP] Section14 Tables	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Interim-JP] Appendix 16.2.1, 16.2.4, 16.2.7	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Primary-JP] Section14 Tables	-	-	-	-	-	-
	[BCM-001 Cohort 2 Primary-JP] Appendix 16.2.1, 16.2.4, 16.2.7	-	-	-	-	-	-

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.3.1	[ISS] Statistical Analysis Plan Version 1	-	-	-	-	-	-
	[ISS] Supplemental Tables	-	-	-	-	-	-
	[ISS] Supplemental Figures	-	-	-	-	-	-
	[ISS] Supplemental Listings	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3.2	[GC-LTFU-001] Table 14.1.2 Subject Disposition GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
	[GC-LTFU-001] Table 14.1.4 Demographics GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-

[GC-LTFU-001] Table 14.3.1.2 Adverse Events (AEs) Suspected to be Related to GM T Therapy Summary GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
[GC-LTFU-001] Table 14.3.1.3 Adverse Events (AEs) Suspected to be Related to GM T Therapy by Study, System Organ Class, Preferred Term and Maximum Severity GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
[GC-LTFU-001] Table 14.3.1.4 Adverse Events (AEs) Suspected to be Related to GM T Therapy by Study, System Organ Class, Preferred Term and Maximum Severity (Grades Combined) GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
[GC-LTFU-001] Table 14.3.1.5 Common Adverse Events (AEs) Suspected to be Related to GM T Therapy by Preferred Term GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
[GC-LTFU-001] Table 14.3.1.6 Serious Adverse Events (AEs) Suspected to be Related to GM T Therapy by System Organ Class and Preferred Term GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
[GC-LTFU-001] Table 14.3.1.7 Adverse Events (AEs) Suspected to be Related to GM T Therapy Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
[GC-LTFU-001] Table 14.3.1.8 Summary of Deaths and Causes GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
[GC-LTFU-001] Listing 16.2.1 Subject Disposition GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
[GC-LTFU-001] Listing 16.2.4.1 Demographics GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-

	[GC-LTFU-001] Listing 16.2.7.1 All Adverse Events (AEs) Suspected to be Related to GM T Therapy GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
	[GC-LTFU-001] Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events (AEs) Suspected to be Related to GM T Therapy GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
	[GC-LTFU-001] Listing 16.2.7.3 Grade 3/4 Adverse Events (AEs) Suspected to be Related to GM T Therapy GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
	[GC-LTFU-001] Listing 16.2.7.4 Adverse Events Suspected to be Related to GM T Therapy Leading to Death GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-
	[GC-LTFU-001] Listing 16.2.7.5 Deaths GC-LTFU-001 Populations	-	-	-	-	-	-

5.3.5.4　その他の試験報告書
(該当なし)

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.6.1	Periodic Adverse Drug Experience Report [報告期間: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日-20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日]	-	-	-	-	-	-

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録
5.3.7.1　主要な臨床試験の症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.1	主要な臨床試験の症例一覧表	-	-	-	-	評価	-

5.3.7.2　有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.2	有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	評価	-

5.3.7.3　重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	評価	-

5.3.7.4　臨床検査値異常変動発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表	-	-	-	-	評価	-

5.3.7.5　臨床検査値の変動図
(該当なし)

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.4	Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach.	Abramson JS, Shipp MA.	-	-	Blood. 2005;106(4):1164-74	-	-
	Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011.	Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al.	-	-	Am J Hematol. 2015;90(9):790-5	-	-
	Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006.	Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al.	-	-	Pathol Int. 2008;58(3):174-82	-	-

BMS-986387: Comparative Effectiveness of Lisocabtagene Maraleucel (Liso-Cel) As Second-Line Therapy in Patients With Transplant Non-Eligible Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma in Clinical Studies Versus Conventional Treatment in Real-World Historical Controls; Bristol Myers Squibb Company (Study CA082-014); 2021.	BMS	-	-	社内資料	-	-
Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification.	Cairo MS, Bishop M.	-	-	Br J Haematol. 2004;127(1):3-11	-	-
Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation.	Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, et al.	-	-	Leuk Lymphoma. 2021;62(9):2161-8	-	-
Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States.	Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al.	-	-	Br J Haematol. 2014;164(4):536-45	-	-
CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma.	Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al.	-	-	N Engl J Med. 2002;346(4):235-42	-	-
Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma.	Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al.	-	-	Cancer Chemother Pharmacol. 2009;64(5):907-16	-	-
Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG).	Crump M, Baetz T, Couban S, et al.	-	-	Cancer. 2004;101(8):1835-42	-	-

Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY,12.	Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2014;32(31):3490-6	-	-
Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study.	Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al.	-	-	Blood. 2017;130(16):1800-8	-	-
Prognostic significance of immunohistochemistry-based markers and algorithms in immunochemotherapy-treated diffuse large B cell lymphoma patients.	Culpin RE, Sieniawski M, Angus B, et al.	-	-	Histopathology. 2013;63(6):788-801	-	-
Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21 day cycles.	Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al.	-	-	Lancet. 2013;381(9880):1817-26	-	-
Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al.	-	-	Ann Oncol. 2021;32(3):298-308	-	-
Biological and clinical relevance of associated genomic alterations in MYD88 L265P and non-L265P-mutated diffuse large b-cell lymphoma: analysis of 361 cases.	Dubois S, Viailly PJ, Bohers E, et al.	-	-	Clin Cancer Res. 2017;23(9):2232-44	-	-
Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy.	El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al.	-	-	Ann Oncol. 2007;18(8):1363-8	-	-
Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large B-cell lymphoma: implications for the development of novel therapeutic strategies.	Elstrom RL, Martin P, Ostrow K, et al.	-	-	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010;10(3):192-6	-	-

Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.	Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2005;23(18):4117-26	-	-
Double-hit diffuse large B-cell lymphoma.	Friedberg JW.	-	-	J Clin Oncol. 2012;30(28):3439-43	-	-
Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell–like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma.	Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2008;26(28):4587-94	-	-
The pathology of transformation of indolent B cell lymphomas.	Gascoyne RD.	-	-	Hematol Oncol. 2015;33(Suppl 1):75-9	-	-
Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era.	Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2010;28(27):4184-90	-	-
Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium.	Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al.	-	-	Leuk Lymphoma. 2010;51(8):1523-9	-	-
Multiplex polymerase chain reaction-based prognostic models in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP.	Green TM, Jensen AK, Holst R, et al.	-	-	Br J Haematol. 2016;174(6):876-86	-	-
Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.	Green TM, Young KH, Visco C, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2012;30(28):3460-7	-	-

Outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and influence of chimaeric antigen receptor T trial eligibility criteria in second line-A population-based study of 736 patients.	Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, et al.	-	-	Br J Haematol. 2022;198(2):267-77.	-	-
A population-based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin's lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index.	Janssen-Heijnen ML, van Spronsen DJ, Lemmens VE, et al.	-	-	Br J Haematol. 2005;129(5):597-606	-	-
Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.	Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2012;30(28):3452-9	-	-
Analysis of prognostic value of complete response by PET-CT and further stratification by clinical and biological markers in DLBCL patients.	Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, et al.	-	-	Med Oncol. 2017;34(2):29	-	-
T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma: incidence, demographic disparities, and long-term outcomes.	Kommalapati A, Tella SH, Go RS, et al.	-	-	Br J Haematol. 2019;185(1):140-2	-	-
Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome.	Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al.	-	-	Blood. 2014;124(2):188-95. Erratum in: Blood. 2015;126(8):1048 and Blood. 2016;128(11):1533.	-	-
GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study.	Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al.	-	-	Eur J Haematol. 2007;80(2):127-32	-	-

Treatment of patients with transformed lymphoma.	Montoto S.	-	-	Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015(1):625-30	-	-
Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma.	Mottok A, Hung SS, Chavez EA, et al.	-	-	Blood. 2019;134(10):802-13	-	-
Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy, A phase II Lymphoma Study Association trial.	Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al.	-	-	Haematologica. 2013;98(11):1726-31	-	-
Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification.	Muto R, Miyoshi H, Sato K, et al.	-	-	Cancer Med. 2018;7(11):5843-58	-	-
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-cell lymphomas V5 [Internet].	National Comprehensive Cancer Network.	-	-	[Internet]; 2021 [cited 16 Dec 2021]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf	-	-
Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.	Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2013;31(17):2103-9	-	-
Follicular lymphoma grade 3B.	Salaverria I, Siebert R.	-	-	Best Pract Res Clin Haematol. 2011;24(2):111-9	-	-

Cancer Stat Facts: Diffuse Large B-Cell Lymphoma.	SEER. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.	-	-	[Internet]; 2021 [cited 01 Dec 2021]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html	-	-
Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin lymphoma.	SEER. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.	-	-	[Internet]; 2021 [cited 07 Sep 2021]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html	-	-
Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.	Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2020;38(2):155-65	-	-
Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era.	Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, et al.	-	-	Cancer Sci. 2009;100(10):1842-7	-	-
Non-Hodgkin lymphoma.	Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW.	-	-	Lancet. 2012;380(9844):848-57	-	-
The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.	Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al.	-	-	Blood. 2016;127(20):2375-90	-	-
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al.	-	-	Ann Oncol. 2015;(Suppl 5):v116-25	-	-
Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma.	Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al.	-	-	Ann Hematol. 2014;93(3):403-9	-	-

Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study.	Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al.	-	-	Bone Marrow Transplant. 2016;51(1):51-7	-	-
Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study.	van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2017;35(5):544-51	-	-
Independent prognostic effect of co-morbidity in lymphoma patients: results of the population-based Eindhoven Cancer Registry.	van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen ML, Lemmens VE, et al.	-	-	Eur J Cancer. 2005;41(7):1051-7	-	-
Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial.	Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al.	-	-	Leukemia. 2013;27(9):1902-9	-	-
Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma.	Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al.	-	-	Ann Oncol. 2002;13(8):1285-9	-	-
Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma.	Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2008;26(30):4952-7	-	-
An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non- Hodgkin's lymphoma.	Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al.	-	-	Ann Oncol. 2011;22(7):1622-7	-	-
Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era.	Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2010;28(14):2373-80	-	-
造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版	一般社団法人日本血液学会	-	-	金原出版株式会社. 2020年4月	-	-

	がん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）（添付せず）	国立がん研究センター	-	-	[Internet]; 2021 [cited 01 Dec 2021]. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_mortality(1958-2019)..xls	-	-
	がん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）（添付せず）	国立がん研究センター	-	-	[Internet]; 2021 [cited 01 Dec 2021]. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_incidenceNCR(2016-2018)..xls	-	-