

ブレヤンジ静注 最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	<p>1. はじめに (略) 日本血液疾患免疫療法学会、<u>一般社団法人日本遺伝子細胞治療学会</u>、公益社団法人日本臨床腫瘍学会の協力のもと作成した。 (略)</p>	2 ページ	<p>1. はじめに (略) 日本血液疾患免疫療法学会、日本遺伝子細胞治療学会、公益社団法人日本臨床腫瘍学会の協力のもと作成した。 (略)</p>
2 ページ	<p>(略) 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。</p>	2 ページ	<p>(略) 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 ない患者に限る。 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</p>

			<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>
5 ページ	<p>3.臨床成績</p> <p>再発又は難治性の<u>大細胞型 B 細胞リンパ腫</u>(びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (以下、「DLBCL」という)、<u>原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫</u> (以下、「PMBCL」という)、<u>高悪性度 B 細胞リンパ腫</u> (以下、「HGBCL」という)、<u>形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫</u> (以下、「tiNHL」という)) 及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</p>	5 ページ	<p>3.臨床成績</p> <p>再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (以下、「DLBCL」)、<u>原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫</u> (以下、「PMBCL」)、<u>高悪性度 B 細胞リンパ腫</u> (以下、「HGBCL」)、<u>形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫</u> (以下、「tiNHL」) 及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</p>

	(017001 試験 DLBCL コホート、 <u>独立審査委員会判定、2019年8月12日データカットオフ</u>)		(017001 試験 DLBCL コホート、2019年8月12日データカットオフ)
7 ページ	(略) 本品の用法及び用量又は <u>使用方法</u> は、抗 CD19 CAR T 細胞として CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の合計が 100×10^6 個となるよう、CD8 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) が静脈内投与することとされた。	7 ページ	(略) 本品の用法及び用量は、抗 CD19 CAR T 細胞として CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の合計が 100×10^6 個となるよう、CD8 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) が静脈内投与することとされた。
8 ～ 16 ページ	(略) <u>2 レジメン以上の治療歴のある再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象としたコホート 1 及びコホート 3 の有効性を以下に示す。これらのコホートの有効性の主たる解析時点(2019年9月13日データカットオフ時)における主要評価項目とされた Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合の結果は表 6 のとおりであった。</u> (略) 表 6 <u>コホート 1 及び 3 の主要評価項目の結果</u> (独立審査委員会判定、2019年9月13日データカットオフ) (略)	8 ページ～	(略) 本試験の有効性の主たる解析時点 (2019年9月13日データカットオフ時) における主要評価項目とされた Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合の結果は表 6 のとおりであった。 (略) 表 6 主要評価項目の結果 (独立審査委員会判定、2019年9月13日データカットオフ) (略)

表7 コホート1及び3の主要評価項目の結果（独立審査委員会判定、2020年6月19日データカットオフ）

（略）

コホート1及びコホート3における組織型別の奏効割合の結果は表8のとおりであった。

表8 組織型別の有効性の結果

（BCM-001試験 コホート1及び3、独立審査委員会判定、2020年6月19日データカットオフ）

（略）

自家 HSCT 非適応の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象としたコホート2における有効性を以下に示す。本コホートの有効性の主要評価項目とされた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合の結果は表9のとおりであった。全奏効割合 [95%CI] は 63.0% [42.4, 80.6] であり、事前に設定された閾値 50.2%に対して統計学的に有意な差は認められなかった。また、コホート2（日本人2例）の全奏効割合 [95%CI] は 50.0% [1.3, 98.7] であった。

表9（略）

表7 主要評価項目の結果（独立審査委員会判定、2020年6月19日データカットオフ）

（略）

~~BCM-001~~ 試験における組織型別の奏効割合の結果は表8のとおりであった。

表8 組織型別の有効性の結果

（BCM-001試験、2020年6月19日データカットオフ）

（略）

（新設）

コホート 2 における組織型別の奏効割合の結果は表 10 のとおりであった。

表 10 (略)

3.3.海外第II相試験 (017006 試験)

アントラサイクリン系薬剤及びCD20 標的薬を含む初回治療の化学療法に難治性又は再発した自家 HSCT 非適応のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討するために非盲検非対象試験 (以下、「017006 試験」という) が実施された。主な選択基準・除外基準は表 11 のとおりであった。

表 11 (略)

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CAR T 細胞として CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の合計が 100×10^6 個となるよう、CD8 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈内投与することとされた。

生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 2~7 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗がん治療 (ブリッジング化学

療法) が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗がん剤 (1 日あたり 300 mg/m² 以下のシクロホスファミド等) を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。

(1) 前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態 (腎機能障害等) に応じてフルダラビン及び/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 LD 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及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量することができた。

(2) 017006 試験の臨床成績

本試験の有効性の主要評価項目とされた Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合の結果は表 12 のとおりであった。全奏効割合 [95%CI] は 80.3% [68.2, 89.4] であり、閾値 50.2% に対して統計的に有意であった。

表 12 (略)

017006 試験における組織型別の奏効割合の結果は

表 12 のとおりであった。

表 13 (略)

3.4.国際共同第III相試験 (JCAR017-BCM-003 試験)

(BCM-003 試験)

アントラサイクリン系薬剤及びCD20 標的薬を含む初回治療の化学療法に難治性又は 12 カ月以内に再発した自家 HSCT 適応のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象に、本品と標準治療の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験 (以下、「BCM-003 試験」という) が実施された。主な選択基準・除外基準は表 14 のとおりであった。

表 14 (略)

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CAR T 細胞として CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の合計が 100×10^6 個となるよう、CD8 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈内投与することとされた。

生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 2~7 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コ

ントロールのための抗がん治療（ブリッジング化学療法）が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗がん剤（R-DHAP）、R-ICE）又は R-GDP））を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。

標準治療群の用法及び用量又は使用方法は、無作為化後 1 日目より、治験責任医師の判断により、救援化学療法（R-DHAP、R-ICE 又は R-GDP）のいずれかを 3 サイクル投与（1 サイクル 3 週間）され、その間に自家 HSCT 用の末梢血造血幹細胞が採取された。救援化学療法 3 サイクル後に奏効が認められた被験者には自家 HSCT 併用大量化学療法）を実施するとされた。

（1）前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。

また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビン及び/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 LD 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）BCM-003 試験の臨床成績

中間解析の結果、主要評価項目である Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく独立審査委員会判定による無イベント生存期間 (無作為化日から死因を問わない死亡、PD、無作為化後 9 週までに CR/PR を未達成又は有効性の懸念による新たな抗癌療法の開始について、いずれかが最初に確認された日までの期間、以下、「EFS」という) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 15 及び図 1 のとおりであり、標準治療群に対する本品群の優越性が検証された (片側 p 値<0.0001、層別 Cox 比例ハザードモデル)。階また、日本人 (本品群 5 例、対照群 4 例) の無イベント生存期間 (中央値 [95% CI]) は、本品群で 4.2 [1.4, NE] カ月、対照群で 8.6 [2.7, NE] カ月であった。

表 15 (略)

図 1 (略)

また、PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 16 及び図 2 のとおりであった。

表 16 (略)

図 2 (略)

OS について、2021 年 3 月 8 日データカットオフ時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 17 及び図 3 のとおりであった。

	<u>表 17 (略)</u> <u>図 3 (略)</u> <u>表 18 (略)</u>		
18 ページ	(略) <u>3.6.国際共同第II相試験 (JCAR017-BCM-001 試験)</u> (BCM-001 試験) コホート 1 及び 3 <u>コホート 1 及びコホート 3</u> で本品が投与された 46 名において、有害事象は 46 名 (100%) に認められ、副作用は 42 名 (91.3%) に認められた (データカットオフ日：2020 年 6 月 19 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 <u>20</u> のとおりであった。 表 20 (略)	11 ページ	(略) <u>3.4.国際共同第II相試験 (JCAR017-BCM-001 試験)</u> (BCM-001 試験) コホート 1 及び 3 で本品が投与された 46 名において、有害事象は 46 名 (100%) に認められ、副作用は 42 名 (91.3%) に認められた (データカットオフ日：2020 年 6 月 19 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 10 のとおりであった。 表 20 (略)
19～21 ページ	<u>コホート 2</u> <u>コホート 2 で本品が投与された 27 例において、有害事象は 26 例 (96.3%) に認められ、副作用は 24 例 (88.9%) に認められた (データカットオフ日：2022 年 3 月 2 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 21 のとおりであった。</u> <u>表 21 (略)</u> 本品の投与後から 30 日以内の死亡は認められなか	11 ページ～	(新設)

った。本品の投与後 31 日目以降の有害事象による死亡は 1 例に認められた。死因は血球貪食性リンパ組織球症であり、本品との因果関係が否定されなかった。その他、投与後 31 日目以降に、疾患進行により 11 例が死亡した。

3.7.海外第II相試験 (017006 試験)

本試験で本品が投与された 61 例において、有害事象は 59 例 (96.7%) に認められ、副作用は 48 例 (78.7%) に認められた (データカットオフ日: 2021 年 9 月 24 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 22 のとおりであった。

表 22 (略)

本品の投与後から 30 日以内の死亡は認められなかった。本品の投与後 31 日目以降の有害事象による死亡は 3 例に認められ、死因は COVID-19 肺炎、COVID-19、敗血症が各 1 例であった。このうち、COVID-19 は本品との因果関係が否定されなかった。なお、敗血症は新たな抗がん療法の開始後に発現した有害事象であった。その他、投与後 31 日目以降に、17 例が疾患進行により、1 例が有害事象とみなされない感染性腎結石により死亡した。

	<p><u>3.8.国際共同第III相試験（JCAR017-BCM-003 試験）（BCM-003 試験）</u></p> <p><u>本試験で出荷規格に適合であった本品が投与された 89 例において、有害事象は 87 例（97.8%）に認められ、副作用は 77 例（86.5%）に認められた（データカットオフ日：2021 年 3 月 8 日）。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 23 のとおりであった。</u></p> <p><u>表 23（略）</u></p> <p><u>本品群に割付けられた被験者のうち本品が投与された被験者で、投与後 30 日目までの有害事象による死亡は認められなかった。投与後 30 日目までに、1 例が疾患進行により死亡した。投与後 31 日目以降の有害事象による死亡は、4 例に認められ、死因は発育不全が 1 例、COVID-19 が 3 例であった。その他、投与 31 日目以降に、5 例が疾患進行により、1 例が原因不明により死亡した。</u></p>		
24 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 （略）</p> <p>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。</p>	14 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 （略）</p> <p>ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がなく、自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植</p>

	<p>(※) 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。</p>	<p>後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合 ない患者に限る。</p> <p>tiNHL 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 ライン以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に 1 ライン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</p> <p>濾胞性リンパ腫が形質転換した tiNHL の場合には、形質転換後の 1 回以上を含む、通算 2 ライン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</p> <p>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 tiNHL の場合には、形質転換後に 2 ライン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</p> <p>(※) 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 ライン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。</p>
--	---	--

<p>② 下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。</p> <p><u>・一次治療により CR を達成したのち 12 カ月を超えてから再発し、二次治療として自家 HSCT の適応となる患者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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化学療法歴のない患者 ・中枢神経系原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（PCNSL） ・慢性リンパ性白血病のリヒター形質転換の既往歴のある患者 ・他の悪性腫瘍（ただし、以下の非浸潤性悪性疾患を除く）の既往歴があり、少なくとも 2 年間寛解が維持されていない患者 ・悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変又は治癒可能な前立腺癌又は完全に切除された低再発リスクのステージ 1 の固形癌 	<p>② 下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。</p> <p>（新設）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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化学療法歴のない患者 ・中枢神経系原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（PCNSL） ・慢性リンパ性白血病のリヒター形質転換の既往歴のある患者 ・他の悪性腫瘍（ただし、以下の非浸潤性悪性疾患を除く）の既往歴があり、少なくとも 2 年間寛解が維持されていない患者 ・悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変又は治癒可能な前立腺癌又は完全に切除された低再発リスクのステージ 1 の固形癌
---	--

<p>26 ページ</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>①添付文書に加え、製造販売業者が提供する資材及び市販後の最新報告等に基づき本品の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。</p> <p>(略)</p> <p>・CRS 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、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。また、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の CRS 管理アルゴリズム及び CRS に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。<u>臨床試験を踏まえた CRS 管理アルゴリズムは表 26 のとおりである。なお、017001 試験、BCM-001 試験コホート 1 及びコホート 3、BCM-001 試験コホート 2、017006 試験及び BCM-003 試験</u>において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 5.0 日（1～14 日）、<u>4.0 日（2～14 日）、3.0 日（1～8 日）、4.0 日（1～12 日）及び 5.0 日（1～63 日）</u>であった。また、CRS に関連して、血球貪食性リンパ組織球症が報告されている。</p>	<p>16 ページ</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>①添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資材等に基づき本品の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。</p> <p>(略)</p> <p>・CRS 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、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。また、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の CRS 管理アルゴリズム及び CRS に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。BCM-001試験を踏まえた CRS 管理アルゴリズムは表 13 のとおりである。なお、017001 試験及びBCM-001試験において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 5.0 日（1～14 日）及び4.0 日（2～14 日）であった。また、CRS に関連して、血球貪食性リンパ組織球症が報告されている。</p>
---------------	--	---------------	---

<p>28 ページ</p>	<p>・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。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム及び神経系事象に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。<u>臨床試験を踏まえた神経系事象管理アルゴリズムは表 27 のとおりである。なお、017001 試験及び BCM-001 試験コホート 1 及びコホート 3、BCM-001 試験コホート 2、017006 試験及び BCM-003 試験において、本品の投与開始から神経系事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 9.0 日（1～66 日）及び 7.0 日（4～13 日）、8.0 日（2～11 日）、7.0 日（1～63 日）及び 11.0 日（7～25 日）であった。</u></p> <p>（略）</p> <p>本品投与後 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 2～3 日間静脈内投与することを考慮する。</p>	<p>18 ページ</p>	<p>・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。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム及び神経系事象に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。BCM-001試験を踏まえた神経系事象管理アルゴリズムは表 14 のとおりである。なお、017001 試験及び BCM-001 試験において、本品の投与開始から神経系事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 9.0 日（1～66 日）及び 7.0 日（4～13 日）であった。</p> <p>（略）</p> <p>本品投与後 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 2～3 日間静脈内投与する。</p>
---------------	---	---------------	--