（公 印 省 略）

分 医 発 第 1 4 5 4 号
令 和 6 年 6 月 1 0 日

各郡市等医師会担当理事　　殿

大 分 県 医 師 会
常任理事　吉　賀　　攝

令和６年度診療報酬改定に伴うイデカブタゲン　ビクルユーセル、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及びリソカブタゲン　マラルユーセルの最適使用推進ガイドラインの一部改正について

標記について、厚労省より各都道府県等衛生主管部(局)長宛に通知が発出された旨、日医担当理事より別紙のとおり通知がありましたので、貴会会員への周知方よろしくお願い申し上げます。

日医発第 477 号（技術）
令 和 6 年 6 月 6 日

都道府県医師会　担当理事　殿

公益社団法人日本医師会常任理事
宮 川　政 昭
（公印省略）

令和６年度診療報酬改定に伴うイデカブタゲン ビクルユーセル、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及びリソカブタゲン マラルユーセルの最適使用推進ガイドラインの一部改正について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて今般、厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長より各都道府県等衛生主管部(局)長宛に標記の通知が発出されるとともに、同局医療機器審査管理課より本会に対しても周知方依頼がありました。

イデカブタゲン ビクルユーセル、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及びリソカブタゲン マラルユーセルの最適使用推進ガイドラインについては、「イデカブタゲン ビクルユーセルの最適使用推進ガイドラインの一部改正について」（令和５年１２月１１日付け日医発第 1587 号（技術））等を以て貴会宛てにお送りしております。

本通知は、今般、令和６年度診療報酬改定において、特定集中治療室管理料の見直しが行われ、「特定集中治療室管理料５・６」が新設されることを踏まえ、最適使用推進ガイドラインを一部改正したことの周知を依頼するものです。

具体的な改正内容につきましては、別紙の新旧対照表をご参照いただきますようよろしくお願い申し上げます。

つきましては、貴会におかれましても本件に関してご了知いただきますとともに、貴会会員への周知方につきご高配賜りますようお願い申し上げます。

事　務　連　絡
令和６年５月31日

各関係団体　御中

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課

令和６年度診療報酬改定に伴うイデカブタゲン ビクルユーセル、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及びリソカブタゲン マラルユーセルの最適使用推進ガイドラインの一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針2016（平成28年６月２日閣議決定）において、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的再生医療等製品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成しています。

今般、標記について、別添写しのとおり都道府県、保健所設置市及び特別区の衛生主管部（局）長宛て通知しましたので、御了知いただくとともに、貴会会員への周知につきご配慮よろしくお願いします。

写

医薬機審発 0531 第２号
令 和 ６ 年 ５ 月 31 日

各 都道府県 / 保健所設置市 / 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
（　公　印　省　略　）

令和６年度診療報酬改定に伴うイデカブタゲン ビクルユーセル、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及びリソカブタゲン マラルユーセルの最適使用推進ガイドラインの一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針2016（平成28年６月２日閣議決定）において、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的再生医療等製品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成しています。

今般、令和６年度診療報酬改定において、特定集中治療室管理料の見直しが行われ、「特定集中治療室管理料５・６」が新設されることを受け、イデカブタゲン ビクルユーセル（販売名：アベクマ点滴静注）、アキシカブタゲン シロルユーセル（販売名：イエスカルタ点滴静注）、チサゲンレクルユーセル（販売名：キムリア点滴静注）及びリソカブタゲン マラルユーセル（販売名：ブレヤンジ静注）の各最適使用推進ガイドラインについて、別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、本通知の写しについて、別記の関係団体及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛てに発出するので、念のため申し添えます。

なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添１～４のとおりです。

アベクマ点滴静注 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）
20 ページ	4. 施設について （略） ①　施設について ①－１ (2)　　有害事象に対する全身管理が可能な ICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「6」特定集中治療室管理料 6 のいずれかを届け出ている医療機関）。	20 ページ	4. 施設について （略） ①－１ (2)　　有害事象に対する全身管理が可能な ICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「~~4~~」特定集中治療室管理料~~4~~のいずれかを届け出ている医療機関）。

イエスカルタ点滴静注 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）
19 ページ	4. 施設について （略） ① 施設について ①－１ (2) 有害事象に対する全身管理が可能な ICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「6」特定集中治療室管理料 6 のいずれかを届け出ている医療機関）。	19 ページ	4. 施設について （略） ① 施設について ①－１ (2) 有害事象に対する全身管理が可能な ICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「~~4~~」特定集中治療室管理料 ~~4~~ のいずれかを届け出ている医療機関）。

キムリア点滴静注 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）
17 ページ	4. 施設について （略） ①　施設について ①－１ (2)　　有害事象に対する全身管理が可能な ICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「6」特定集中治療室管理料 6 のいずれかを届け出ている医療機関）。	17 ページ	4. 施設について （略） ①　施設について ①－１ (2)　　有害事象に対する全身管理が可能な ICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「~~4~~」特定集中治療室管理料~~4~~のいずれかを届け出ている医療機関）。

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）
22 ページ	4. 施設について （略） ①　施設について ①－１ (2)　　有害事象に対する全身管理が可能な ICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「6」特定集中治療室管理料 6 のいずれかを届け出ている医療機関）。	22 ページ	4. 施設について （略） ①　施設について ①－１ (2)　　有害事象に対する全身管理が可能な ICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「~~4~~」特定集中治療室管理料~~4~~のいずれかを届け出ている医療機関）。

（別記）

公益社団法人　日本医師会

日本医学会

一般社団法人　日本再生医療学会

公益社団法人　日本薬剤師会

一般社団法人　日本病院薬剤師会

一般社団法人　日本血液学会

一般社団法人　日本小児血液・がん学会

一般社団法人　日本輸血・細胞治療学会

一般社団法人　日本造血・免疫細胞療法学会

日本血液疾患免疫療法学会

一般社団法人　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

一般社団法人　日本臨床内科医会

一般社団法人　日本骨髄腫学会

別添１

最適使用推進ガイドライン

イデカブタゲン ビクルユーセル

（販売名：アベクマ点滴静注）

～多発性骨髄腫～

令和４年４月（令和６年５月改訂）

厚生労働省

目次

1.　はじめに

再生医療等製品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により革新的な新規作用機序を示す再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を示す再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該再生医療等製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の再生医療等製品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本血液学会、一般社団法人日本輸血・細胞治療学会、一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会、日本血液疾患免疫療法学会、一般社団法人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、一般社団法人日本骨髄腫学会の協力のもと作成した。

対象となる再生医療等製品：
アベクマ点滴静注（一般名：イデカブタゲン ビクルユーセル）

対象となる効能、効果又は性能：
再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- BCMA 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
- 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 2 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した

対象となる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 5 日前から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（無水物換算）として 300mg/m^2 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として 30mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

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 T 細胞として、体重を問わず目標投与数 450×10^6 個を、10mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR 発現 T 細胞として 280×10^6～540×10^6 個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

（本品の投与による副作用の治療に用いる薬剤について）
トシリズマブ（遺伝子組換え）注の効能又は効果、用法及び用量
効能又は効果：悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群
用法及び用量：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重 30kg 以上は 1 回 8mg/kg、体重 30kg 未満は 1 回 12mg/kg を点滴静注する。

2. 本品の特徴、作用機序

アベクマ点滴静注（一般名：イデカブタゲン ビクルユーセル、以下「本品」という）は、患者末梢血由来の T 細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いてヒト B 細胞成熟抗原（BCMA）を認識する CAR を導入し培養・増殖させており、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入された CAR は、抗ヒト BCMA マウス抗体由来の単鎖可変フラグメント、ヒト CD8α ヒンジ及び膜貫通ドメイン並びに 4-1BB 及び CD3ζ の細胞内シグナル伝達ドメインで構成される。本品が BCMA を発現する標的細胞を認識すると、導入 T 細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。これらの作用により、BCMA 陽性の腫瘍に対し腫瘍細胞を死滅させる効果が期待される。

本品の製造に先立ち、白血球アフェレーシス及び CAR T 細胞の生着を向上させる目的で 3 日間連続でリンパ球除去化学療法（以下、「LD 化学療法」という）を行う必要がある。LD 化学療法終了 3 日後に本品を投与する。さらに、本品の投与によりサイトカイン放出症候群（以下、「CRS」という）等の重篤な死亡に至る可能性がある副作用が認められる可能性がある。したがって、アフェレーシスの実施中、LD 化学療法の実施中、本品の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師により、必要に応じて ICU 等において集学的な全身管理を含む適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）の承認時に評価した主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

3.1. 国際共同第Ⅱ相試験（BB2121-MM-001 試験）

再発又は難治性の MM 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国際共同第Ⅱ相試験（以下、「MM-001 試験」）が実施された。主な選択・除外基準は表 1 のとおりであった。

表 1　主な選択・除外基準

＜選択基準＞ • 以下の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者。 　➢ MM に対する前治療を 3 レジメン以上受けている（導入療法は造血幹細胞移植及び維持療法の有無を問わず 1 レジメンとする）。 　➢ 各レジメンの治療サイクルは、最良治療効果が PD でなければ、連続 2 サイクル以上受けていなければならない。 　➢ 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 抗体による前治療歴を有する。 　➢ 直近の前治療に対して難治性（治療中又は治療後 60 日以内に PD 確認）。 • 以下の基準の少なくとも 1 つに合致する測定可能病変を有する患者。 　➢ 血清 M タンパク 1.0 g/dL 以上 　➢ 尿中 M タンパク 200 mg/24 h 以上 　➢ 血清 FLC アッセイにおいて、FLC レベルが 10 mg/dL（100 mg/L）以上であり、血清 FLC 比率が異常 • ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 ＜除外基準＞ • 形質細胞白血病、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、POEMS 症候群又は臨床的に重大なアミロイドーシスを有する又は既往歴のある患者。 • 同種造血幹細胞移植、がんに対する遺伝子治療、がんに対する細胞治療（自家骨髄移植及び自家末梢血幹細胞移植は除く。）又は BCMA を標的とした治療の実施歴のある患者。 • 中枢神経系（CNS）に骨髄腫病変を有する患者。 • 臨床的に重大な中枢神経系（CNS）疾患の既往歴又は現病を有する患者。

本品の用法及び用量又は使用方法は、外国人コホートでは抗 BCMA CAR T 細胞として 150×10^6 個、300×10^6 個又は 450×10^6 個[1)] を目標用量として単回静脈内投与することとされた。日本人コホートでは全例で 450×10^6 個を目標用量として単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、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 3 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骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 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

---

1)　実際の投与量の上限として、450×10^6 個の＋20%の範囲内である 540×10^6 個までが許容範囲とされた。

シクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンの投与量の減量が行われた。

（2）MM-001 試験の臨床成績

本試験の主要評価項目は IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく IRC 判定による PR 以上の奏効割合（以下、「全奏効割合」）とされ、有効性の評価は外国人コホートの結果を主として評価する計画とされた。主要評価項目についての外国人コホートの結果（2019 年 10 月 16 日データカットオフ）は表 2 のとおりであり、全奏効割合［95%CI］（%）は 73.4［65.8, 81.1］であり、閾値 50%[2)] に対して統計的に有意であった。

表 2　IMWG 基準に基づく最良治療効果（IRC 判定、有効性解析対象集団、2019 年 10 月 16 日データカットオフ）

	例数（%）			
	外国人コホート			
	150×10^6 個 4 例	300×10^6 個 70 例	450×10^6 個 54 例	150×10^6～ 450×10^6 個 128 例
sCR	1（25.0）	19（27.1）	19（35.2）	39（30.5）
CR	0	1（1.4）	0	1（0.8）
VGPR	1（25.0）	10（14.3）	15（27.8）	26（20.3）
PR	0	18（25.7）	10（18.5）	28（21.9）
MR	0	2（2.9）	0	2（1.6）
SD	1（25.0）	14（20.0）	7（13.0）	22（17.2）
PD	1（25.0）	6（8.6）	1（1.9）	8（6.3）
NE	0	0	2（3.7）	2（1.6）
奏効（sCR、CR、VGPR 又は PR）	2	48	44	94
全奏効割合（%） ［95% CI*1］（%）	50.0 ［6.8, 93.2］	68.6 ［56.4, 79.1］	81.5 ［68.6, 90.7］	73.4 ［65.8, 81.1］
p 値（片側）*2				＜0.0001

*1：外国人（150×10^6～450×10^6 個）は Wald 法、その他は Clopper-Pearson 法
*2：有意水準片側 2.5%、閾値 50%に対して正規近似を用いた一標本二項検定

また、日本人コホートの結果を含む本試験の 2020 年 12 月 21 日データカットオフ時点の有効性の結果は表 3 のとおりであり、日本人コホートにおける全奏効割合［95%CI］（%）は 88.9［51.8, 99.7］であった。

表 3　IMWG 基準に基づく最良治療効果（IRC 判定、有効性解析対象集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ）

	例数（%）					
	日本人コホート	外国人コホート				全体集団
	450×10^6 個 9 例	150×10^6 個 4 例	300×10^6 個 70 例	450×10^6 個 54 例	150×10^6～ 450×10^6 個 128 例	137 例
sCR	5（55.6）	1（25.0）	19（27.1）	21（38.9）	41（32.0）	46（33.6）
CR	0	0	1（1.4）	0	1（0.8）	1（0.7）

2) 帰無仮説（全奏効割合が 50%以下）は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有する又は免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤の両剤に抵抗性の再発又は難治性の MM 患者におけるダラツムマブの全奏効割合が 29～36%であった（Haematologica 2015; 100: 1327-33、Blood 2014; 123: 1826-32、Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66）ことから設定された。

	例数（%）					
	日本人コホート	外国人コホート				全体集団
	450×10^{6}個 9例	150×10^{6}個 4例	300×10^{6}個 70例	450×10^{6}個 54例	150×10^6～450×10^{6}個 128例	137例
VGPR	3（33.3）	1（25.0）	11（15.7）	14（25.9）	26（20.3）	29（21.2）
PR	0	0	17（24.3）	9（16.7）	26（20.3）	26（19.0）
MR	0	0	2（2.9）	0	2（1.6）	2（1.5）
SD	1（11.1）	1（25.0）	14（20.0）	7（13.0）	22（17.2）	23（16.8）
PD	0	1（25.0）	6（8.6）	2（3.7）	9（7.0）	9（6.6）
NE	0	0	0	1（1.9）	1（0.8）	1（0.7）
奏効（sCR、CR、VGPR 又は PR）	8	2	48	44	94	102
全奏効割合（%） ［95% CI*］（%）	88.9 ［51.8, 99.7］	50.0 ［6.8, 93.2］	68.6 ［56.4, 79.1］	81.5 ［68.6, 90.7］	73.4 ［65.8, 81.1］	74.5 ［67.1, 81.8］

*：外国人（150×10^6～450×10^{6}個）及び全体は Wald 法、その他は Clopper-Pearson 法

3.2. 海外第 I 相試験（CRB-401 試験）

再発又は難治性の MM 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海外第 I 相試験（以下、「CRB-401 試験」））が実施された。CRB-401 試験はパート A（用量漸増期）及びパート B（用量拡大期）の 2 つのパートで構成され、パート A では BCMA 発現腫瘍を有する MM 患者での本品の最大耐量（MTD）及び第Ⅱ相試験の推奨用量（RP2D）を決定すること、パート B ではパート A で決定した RP2D での安全性を確認することを主要目的とした。主な選択・除外基準は表 4 のとおりであった。

表 4　主な選択・除外基準

＜選択基準＞
- 以下のいずれかの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者。
  - パート A：免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する、又は免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤の両方に対して難治性（これらの薬剤による治療中又は治療後 60 日以内に PD）。
  - パート B：免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びダラツムマブによる前治療歴を有し、直近の前治療に対して難治性。
- 以下の基準の少なくとも一つに合致する、測定可能病変を有する患者。
  - 血清 M タンパク 0.5 g/dL 以上
  - 尿中 M タンパク 200 mg/24 h 以上
  - 血清 FLC アッセイにおいて、FLC レベルが 10 mg/dL（100 mg/L）以上であり、血清 FLC 比率が異常
- 骨髄生検又は形質細胞腫生検のいずれかのホルマリン固定パラフィン包埋組織における BCMA 発現割合が以下に合致する患者*1。
  - パート A：BCMA 発現割合 50%以上
  - パート B
    - ✓ コホート 1：BCMA 発現割合 50%未満
    - ✓ コホート 2：BCMA 発現割合 50%以上
    - ✓ コホート 3：BCMA 発現割合に係る規定なし
- ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者。

＜除外基準＞
- 形質細胞白血病又は臨床的に重大なアミロイドーシスを有する又は既往歴のある患者。
- 同種造血幹細胞移植又はがんに対する遺伝子治療の実施歴のある患者。

• 臨床的に重大な中枢神経系（CNS）疾患の既往歴又は現病を有する患者*2。

*1：治験実施計画書改訂第 5.0 版において、パート B のコホート 1 及び 2 の BCMA 発現割合に係る規定が変更され、BCMA の事前測定を不要とするコホート 3 が追加された。なお、以前の版ではコホート 1 及び 2 に BCMA 発現割合 50%以上及び 50%未満の患者各 10 例を組み入れることとされていた。
*2：治験実施計画書改訂第 4.1 版において、MM-001 試験にあわせて除外基準が変更された。以前の版では中枢神経系の疾患の既往歴を有する患者は除外されていなかった。

本品の用法及び用量又は使用方法は、パート A では抗 BCMA CAR T 細胞として 50×10^6個、150×10^6個、450×10^6個又は 800×10^6個を目標用量として単回静脈内投与することとされた。パート B ではパート A で決定された RP2D である抗 BCMA CAR T 細胞として 150×10^6個又は 450×10^6個を目標用量として単回静脈内投与することとされた。実際の投与量は規定された目標用量の±20%まで許容された。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、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 3 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骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 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/m^2及びフルダラビン 30 mg/m^2をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与した。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンの投与量の減量が行われた。

（2）CRB-401 試験の臨床成績

有効性について、2020 年 4 月 7 日データカットオフ時点における IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく IRC 判定による全奏効割合の結果は表 5 のとおりであった。

表 5　IMWG 基準に基づく最良治療効果（IRC 判定、本品投与集団、2020 年 4 月 7 日データカットオフ）

	例数（%）					
	50×10^6個 3 例	150×10^6個 18 例	450×10^6個 38 例	800×10^6個 3 例	150×10^6～ 450×10^6個 56 例	全体 62 例
sCR	0	6（33.3）	15（39.5）	2（66.7）	21（37.5）	23（37.1）
CR	0	0	0	0	0	0
VGPR	0	1（5.6）	11（28.9）	1（33.3）	12（21.4）	13（21.0）
PR	1（33.3）	3（16.7）	6（15.8）	0	9（16.1）	10（16.1）
MR	0	1（5.6）	1（2.6）	0	2（3.6）	2（3.2）
SD	2（66.7）	4（22.2）	3（7.9）	0	7（12.5）	9（14.5）
PD	0	3（16.7）	2（5.3）	0	5（8.9）	5（8.1）
NE	0	0	0	0	0	0
奏効（sCR、CR、VGPR 又は PR）	1	10	32	3	42	46
全奏効割合（%） ［95%CI*］（%）	33.3 ［0.8, 90.6］	55.6 ［30.8, 78.5］	84.2 ［68.7, 94.0］	100 ［29.2, 100］	75.0 ［61.6, 85.6］	74.2 ［61.5, 84.5］

*：Clopper-Pearson 法

3.3. 国際共同第Ⅲ相試験（BB2121-MM-003 試験）

免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びダラツムマブを含む 2〜4 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 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国際共同第Ⅲ相試験（以下、「MM-003 試験」）が実施された。主な選択・除外基準は表 6 のとおりであった。

表 6 主な選択・除外基準

＜選択基準＞
• 以下のすべての前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者。
➢ 2〜4 レジメンの MM に対する前治療がある（導入療法、造血幹細胞移植及び維持療法は 1 レジメンとする）。
➢ 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び DARA を含む前治療歴を有する。各レジメンの治療サイクルは、それぞれ連続 2 サイクル以上受けていなければならない。
➢ 直近の前治療に対して難治性（治療中又は治療後 60 日以内に PD 確認）。
➢ 少なくとも 1 つの前治療に何らかの治療効果（MR 以上）が認められている。
• 以下の基準の少なくとも 1 つに合致する測定可能病変を有する患者。
➢ 血清 M タンパク 0.5 g/dL 以上
➢ 尿中 M タンパク 200 mg/24 h 以上
➢ 血清 FLC アッセイにおいて、FLC レベルが 10 mg/dL（100 mg/L）以上であり、血清 FLC 比率が異常
• ECOG PS が 0 又は 1 の患者。
＜除外基準＞
• 同種造血幹細胞移植、がんに対する遺伝子治療、がんに対する細胞治療又は BCMA を標的とした治療の実施歴のある患者。
• 中枢神経系（CNS）に骨髄腫病変を有する患者。
• 臨床的に重大な中枢神経系（CNS）疾患の既往歴又は現病を有する患者。

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 BCMA CAR T 細胞として 150×10^6〜450×10^6 個[3] の用量範囲で単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、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 3 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骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は、患者の直近の前治療レジメンに基づき、治験責任医師の判断により、標準治療群の化学療法レ

[3] 実際の投与量の上限として、450×10^6 個の＋20%の範囲内である 540×10^6 個までが許容範囲とされた。

ジメン（DPd[4]、DVd[5]、IRd[6]、Kd[7] 又は EPd[8]）のうちいずれかを 1 サイクル以下で実施することとされ[9]、LD 化学療法の開始より 14 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 日目から、患者の直近の前治療レジメンに基づき、治験責任医師の判断により、DPd、DVd、IRd、Kd 又は EPd のうちいずれかの化学療法レジメンを実施された。なお、標準治療群の患者は、IRC 判定により PD が確認され、かつ本品投与の適格性が確認された場合に、治験責任医師からの要請に基づき本品のクロスオーバー投与[10] が可能とされた。

（1）前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与した。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンの投与量の減量が行われた。

（2）MM-003 試験の臨床成績

MM は既存の治療法では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患であり、無増悪生存期間（以下、「PFS」）の延長により、症状の改善、病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待されることから、本試験の主要評価項目は PFS とされ、PFS は無作為化から最初の病勢進行又は死因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義された。有効性の主要解析には、IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に従った IRC 判定に基づく治療効果データが用いられた。主要評価項目である PFS の結果（2022 年 4 月 18 日データカットオフ）は表 7 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示された（片側 p 値＜0.001、有意水準片側 0.014、層別ログランク検定）。

---

4) 1 サイクルを 28 日間として、DARA 16 mg/kg を、第 1～2 サイクルは第 1、8、15 及び 22 日目に静脈内投与、第 3～6 サイクルは第 1 及び 15 日目に静脈内投与、第 7 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与。POM 4 mg を、各サイクルの第 1～21 日目に経口投与。DEX 40 mg（75 歳以上の患者では 20 mg）を、各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に投与。

5) 1 サイクルを 21 日間として、DARA 16 mg/kg を、第 1～3 サイクルは第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、第 4～8 サイクルは第 1 日目に静脈内投与、第 9 サイクル以降は 1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目に静脈内投与。BTZ 1.3 mg/m^2 を、第 1～8 サイクルは第 1、4、8 及び 11 日目に皮下投与、第 9 サイクル以降は投与を中止する。DEX 20 mg を、第 1～8 サイクルの第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に投与（75 歳以上、BMI 18.5 kg/m^2 未満、糖尿病合併又はステロイド治療に対する忍容性に問題がある患者では週 20 mg）。第 9 サイクル以降は DEX の投与を中止する。

6) 1 サイクルを 28 日間として、IXA 4 mg を第 1、8 及び 15 日目に経口投与、LEN 25 mg を第 1～21 日目に経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与。

7) 1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルでは CFZ 20 mg/m^2 を第 1 及び 2 日目、CFZ 56 mg/m^2 を第 8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与。第 2 サイクル以降は CFZ 56 mg/m^2 を各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与。DEX 20 mg を各サイクルの第 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に経口投与。

8) 1 サイクルを 28 日間として、第 1 及び 2 サイクルでは ELO 10 mg/kg を第 1、8、15 及び 22 日目、第 3 サイクル以降では ELO 20 mg/kg を第 1 日目に静脈内投与。POM 4 mg を第 1～21 日目に経口投与、75 歳以下の患者には、DEX 40 mg（75 歳以上の患者では週 20 mg）を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与。ELO 投与日のみ DEX 28 mg 経口投与及び 8 mg 静脈内投与。

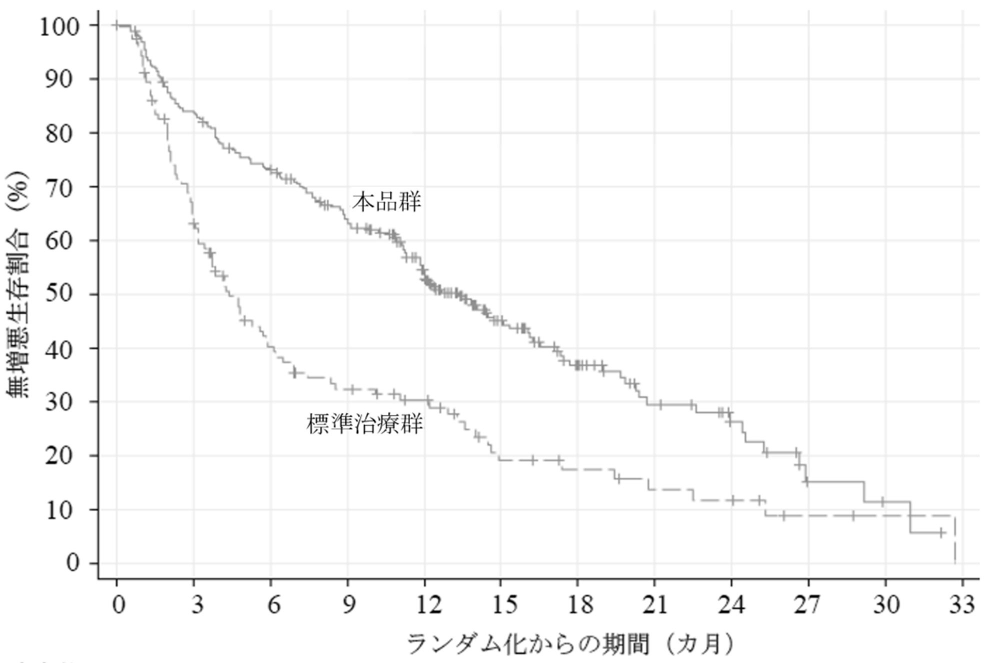
9) ITT 集団の本品群 254 例のうち 213 例がブリッジング療法を受けた。ブリッジング療法で投与された主な抗骨髄腫薬（25%以上の患者に投与）は、POM 48.4%（123 例）、DARA 31.9%（81 例）及び ELO 26.4%（67 例）であった。

10) 標準治療群の 70 例は本品のクロスオーバー投与が適切と判断され、1 例（死亡）を除く 69 例に白血球アフェレーシスが実施され、9 例（死亡 2 例、治療基準に不適合 2 例、同意撤回 2 例、製造失敗 1 例、データカットオフ時点で本品投与前の 2 例）を除く 60 例に本品が投与された（2022 年 4 月 18 日データカットオフ）。

表 7　PFS の中間解析結果
（IRC 判定、ITT 集団、2022 年 4 月 18 日データカットオフ）

	本品群 254 例	標準治療群 132 例
PFS イベント（%）	149（58.7）	93（70.5）
PD（%）	129（50.8）	89（67.4）
PD 確認前の死亡（%）	20（7.9）	4（3.0）
中央値［95%CI］（カ月）	13.3［11.8, 16.1］	4.4［3.4, 5.9］
ハザード比［97.2%CI］*1	0.493［0.365, 0.666］	
片側 p 値*2, *3	＜0.0001	

*1 年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）、MM に対する前治療レジメン数（2、3 又は 4）及び高リスクの細胞遺伝学的異常（t（4;14）、t（14;16）又は del 17p）の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル
*2 年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）、MM に対する前治療レジメン数（2、3 又は 4）及び高リスクの細胞遺伝学的異常（t（4;14）、t（14;16）又は del 17p）の有無を層別因子とした層別ログランク検定
*3 有意水準片側 0.014、試験全体の有意水準として片側 0.025 とし、中間解析と最終解析の間の仮説検定の多重性の調整方法として、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いた。



リスク患者数

本品群	254	206	178	149	110	62	40	22	14	4	2	0
標準治療群	132	75	42	32	25	13	10	7	6	2	1	0

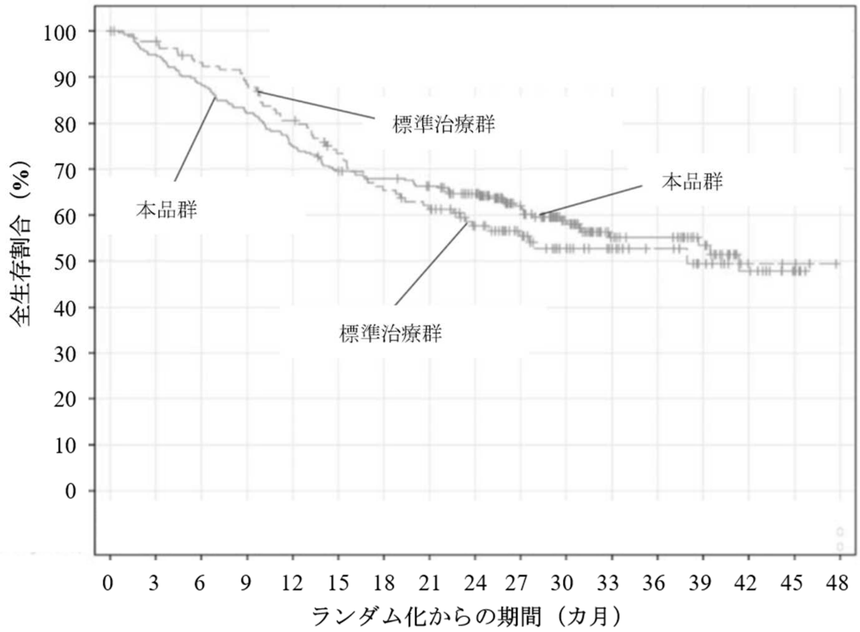
図 1　MM-003 試験における PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2022 年 4 月 18 日データカットオフ）

OS について、2023 年 4 月 28 日データカットオフ時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 2 のとおりであった。なお、OS は 222 イベントが起きた時点で最終解析が実施される計画であり、本解析はその 74.0%（164/222 イベント）が観察された時点で実施された。

表 8　OS の結果（MM-003 試験、ITT 集団、2023 年 4 月 28 日データカットオフ）

	本品群 254 例	標準治療群 132 例
死亡数（%）	106（41.7）	58（43.9）
中央値［95%CI］（カ月）	41.4［30.9, NE］	37.9［23.4, NE］
ハザード比［95%CI］*	1.012［0.731, 1.400］	

*：年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）、MM に対する前治療レジメン数（2、3 又は 4）及び高リスクの細胞遺伝学的異常（t（4;14）、t（14;16）又は del 17p）の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル



リスク患者数

本品群	254	240	223	208	190	175	169	161	143	103	75	48	44	30	13	4	0
標準治療群	132	128	120	114	103	91	81	75	59	45	32	24	18	11	4	3	0

図 2　MM-003 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2023 年 4 月 28 日データカットオフ）

前治療レジメン数別の有効性の結果は、表 9 のとおりであった。

表 9　前治療レジメン数別の有効性
（IRC 判定、MM-003 試験、ITT 集団、2022 年 4 月 18 日データカットオフ）

	2レジメン		3レジメン		4レジメン		全体	
	本品群 78例	標準治療群 39例	本品群 95例	標準治療群 49例	本品群 81例	標準治療群 44例	本品群 254例	標準治療群 132例
PFSイベント（%）	41（52.6）	26（66.7）	57（60.0）	37（75.5）	51（63.0）	30（68.2）	149（58.7）	93（70.5）
中央値［95%CI］（カ月）	15.1［12.7, 19.7］	4.8［3.2, 13.3］	12.5［10.8. 17.7］	3.2［2.3, 5.7］	11.2［7.4, 14.1］	4.9［3.2, 6.9］	13.3［11.8, 16.1］	4.4［3.4, 5.9］
ハザード比［95% CI］	0.511［0.311, 0.839］		0.445［0.292, 0.678］		0.580［0.364, 0.923］		0.493［0.377, 0.645］	
最良治療効果（例数（%））								
sCR	29（37.2）	5（12.8）	30（31.6）	0	31（38.3）	1（2.3）	90（35.4）	6（4.5）
CR	4（5.1）	0	3（3.2）	1（2.0）	1（1.2）	0	8（3.1）	1（0.8）
VGPR	18（23.1）	6（15.4）	23（24.2）	3（6.1）	14（17.3）	4（9.1）	55（21.7）	13（9.8）
PR	7（9.0）	9（23.1）	10（10.5）	13（26.5）	11（13.6）	13（29.5）	28（11.0）	35（26.5）
MR	2（2.6）	0	1（1.1）	6（12.2）	1（1.2）	3（6.8）	4（1.6）	9（6.8）
SD	10（12.8）	16（41.0）	13（13.7）	19（38.8）	8（9.9）	13（29.5）	31（12.2）	48（36.4）
PD	3（3.8）	2（5.1）	11（11.6）	3（6.1）	10（12.3）	5（11.4）	24（9.4）	10（7.6）
NE	5（6.4）	1（2.6）	4（4.2）	4（8.2）	5（6.2）	5（11.4）	14（5.5）	10（7.6）
奏効（sCR、CR、VGPR又はPR）	58	20	66	17	57	18	181	55
全奏効割合［95% CI］(%)	74.4［64.7, 84.0］	51.3［35.6, 67.0］	69.5［60.2, 78.7］	34.7［21.4, 48.0］	70.4［60.4, 80.3］	40.9［26.4, 55.4］	71.3［65.7, 76.8］	41.7［33.3, 50.1］

日本人集団の有効性の結果は、表10のとおりであった。2023年4月28日データカットオフ時点における OS の中央値［95%CI］（カ月）は本品群[11]で NE［3.1, NE］、標準治療群[12]で NE［NE, NE］であった。

11) Kaplan-Meier 法による推定に基づく無作為化後 6、12、18、24カ月、30カ月及び36カ月時点での全生存率はそれぞれ 75.0%、50.0%、50.0%、50%、NE 及び NE であった。

12) Kaplan-Meier 法による推定に基づく無作為化後 6、12、18、24カ月、30カ月及び36カ月時点での全生存率はいずれも 100%であった。

表 10　日本人集団と全体集団の有効性の比較
（MM-003 試験、IRC 判定、ITT 集団、2022 年 4 月 18 日データカットオフ）

	日本人集団		全体集団	
	本品群 4 例[*1]	標準治療群 5 例[*2]	本品群 254 例	標準治療群 132 例
PFS イベント（%）	2（50.0）	1（20.0）	149（58.7）	93（70.5）
中央値［95%CI］（カ月）	NE［2.0, NE］	20.7［NE, NE］	13.3［11.8, 16.1］	4.4［3.4,5.9］
ハザード比［95% CI］	5.21×10^7［0.000, NE］		0.493［0.377, 0.645］	
最良治療効果（例数（%））				
sCR	1（25.0）	0	90（35.4）	6（4.5）
CR	0	0	8（3.1）	1（0.8）
VGPR	1（25.0）	0	55（21.7）	13（9.8）
PR	0	2（40.0）	28（11.0）	35（26.5）
MR	0	2（40.0）	4（1.6）	9（6.8）
SD	1（25.0）	0	31（12.2）	48（36.4）
PD	1（25.0）[*3]	0	24（9.4）	10（7.6）
NE	0	1（20.0）	14（5.5）	10（7.6）
奏効（sCR、CR、VGPR 又は PR）	2[*4]	2[*5]	181	55
全奏効割合［95% CI］（%）	50.0［1.0, 99.0］	40.0［0.0, 82.9］	71.3［65.7, 76.8］	41.7［33.3, 50.1］

*1：3レジメンの前治療歴のある2例及び4レジメンの前治療歴のある2例。
*2：2レジメンの前治療歴のある1例、3レジメンの前治療歴のある2例及び4レジメンの前治療歴のある2例。
*3：LD化学療法開始前（本品投与前）にPDと判定された。
*4：3レジメンの前治療歴のある1例（VGPR）及び4レジメンの前治療歴のある1例（sCR）。
*5：2レジメンの前治療歴のある1例（PR）及び3レジメンの前治療のある1例（PR）。

【安全性】

3.4. 国際共同第Ⅱ相試験（BB2121-MM-001 試験）

有害事象は目標用量 150×10^6 個、300×10^6 個、450×10^6 個でそれぞれ 4/4 例（100%）、67/70 例（95.7%）、63/63 例（100%）に認められ、副作用は目標用量 150×10^6 個、300×10^6 個、450×10^6 個でそれぞれ 4/4 例（100%）、67/70 例（95.7%）、63/63 例（100%）に認められた（データカットオフ日：2020 年 12 月 21 日）。目標用量全体で全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 11 のとおりであった。

表 11: 目標用量全体（150×10^6~450×10^6 個）で全グレードの発現割合が 5%以上の副作用（MM-001 試験、データカットオフ日：2020 年 12 月 21 日）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J Ver. 22.0）	例数（%）							
	150×10^6 個 4 例		300×10^6 個 70 例		450×10^6 個 63 例		全体 137 例	
	全 グレード	グレード 3 以上	全 グレード	グレード 3 以上	全 グレード	グレード 3 以上	全 グレード	グレード 3 以上
全副作用	4 (100.0)	4 (100.0)	67 (95.7)	41 (58.6)	63 (100.0)	50 (79.4)	134 (97.8)	95 (69.3)
免疫系障害	2 (50.0)	0	57 (81.4)	6 (8.6)	61 (96.8)	5 (7.9)	120 (87.6)	11 (8.0)
サイトカイン放出症候群	2 (50.0)	0	53 (75.7)	4 (5.7)	61 (96.8)	3 (4.8)	116 (84.7)	7 (5.1)
低γグロブリン血症	1 (25.0)	0	7 (10.0)	0	8 (12.7)	2 (3.2)	16 (11.7)	2 (1.5)
血液およびリンパ系障害	4 (100.0)	4 (100.0)	39 (55.7)	37 (52.9)	50 (79.4)	47 (74.6)	93 (67.9)	88 (64.2)
好中球減少症	3 (75.0)	3 (75.0)	34 (48.6)	32 (45.7)	45 (71.4)	45 (71.4)	82 (59.9)	80 (58.4)
血小板減少症	3 (75.0)	3 (75.0)	26 (37.1)	22 (31.4)	33 (52.4)	29 (46.0)	62 (45.3)	54 (39.4)
貧血	4 (100.0)	4 (100.0)	26 (37.1)	22 (31.4)	22 (34.9)	20 (31.7)	52 (38.0)	46 (33.6)
白血球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	19 (27.1)	17 (24.3)	17 (27.0)	17 (27.0)	38 (27.7)	36 (26.3)
リンパ球減少症	0	0	8 (11.4)	6 (8.6)	12 (19.0)	11 (17.5)	20 (14.6)	17 (12.4)
発熱性好中球減少症	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (4.3)	3 (4.3)	4 (6.3)	4 (6.3)	8 (5.8)	8 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	28 (40.0)	0	15 (23.8)	1 (1.6)	43 (31.4)	1 (0.7)
疲労	0	0	14 (20.0)	0	8 (12.7)	0	22 (16.1)	0
発熱	0	0	10 (14.3)	0	4 (6.3)	0	14 (10.2)	0
無力症	0	0	4 (5.7)	0	4 (6.3)	1 (1.6)	8 (5.8)	1 (0.7)
臨床検査	1 (25.0)	1 (25.0)	24 (34.3)	7 (10.0)	17 (27.0)	2 (3.2)	42 (30.7)	10 (7.3)
C－反応性蛋白増加	0	0	8 (11.4)	3 (4.3)	4 (6.3)	0	12 (8.8)	3 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (8.6)	2 (2.9)	5 (7.9)	0	11 (8.0)	2 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (8.6)	2 (2.9)	3 (4.8)	0	9 (6.6)	2 (1.5)
代謝および栄養障害	2 (50.0)	0	12 (17.1)	2 (2.9)	18 (28.6)	11 (17.5)	32 (23.4)	13 (9.5)
食欲減退	0	0	7 (10.0)	0	4 (6.3)	1 (1.6)	11 (8.0)	1 (0.7)
低カリウム血症	0	0	2 (2.9)	0	7 (11.1)	0	9 (6.6)	0
低リン酸血症	0	0	1 (1.4)	0	8 (12.7)	8 (12.7)	9 (6.6)	8 (5.8)
低ナトリウム血症	1 (25.0)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	4 (6.3)	2 (3.2)	7 (5.1)	3 (2.2)
神経系障害	0	0	17 (24.3)	1 (1.4)	10 (15.9)	3 (4.8)	27 (19.7)	4 (2.9)
失語症	0	0	4 (5.7)	0	3 (4.8)	1 (1.6)	7 (5.1)	1 (0.7)
脳症	0	0	2 (2.9)	1 (1.4)	5 (7.9)	2 (3.2)	7 (5.1)	3 (2.2)
胃腸障害	0	0	14 (20.0)	1 (1.4)	5 (7.9)	2 (3.2)	19 (13.9)	3 (2.2)
下痢	0	0	7 (10.0)	1 (1.4)	2 (3.2)	1 (1.6)	9 (6.6)	2 (1.5)
精神障害	0	0	10 (14.3)	1 (1.4)	8 (12.7)	1 (1.6)	18 (13.1)	2 (1.5)
錯乱状態	0	0	6 (8.6)	1 (1.4)	7 (11.1)	0	13 (9.5)	1 (0.7)

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J Ver. 22.0）	例数（%）							
	150×10^6個 4例		300×10^6個 70例		450×10^6個 63例		全体 137例	
	全 グレード	グレード3 以上	全 グレード	グレード3 以上	全 グレード	グレード3 以上	全 グレード	グレード3 以上
血管障害	0	0	5 (7.1)	0	3 (4.8)	1 (1.6)	8 (5.8)	1 (0.7)
低血圧	0	0	4 (5.7)	0	3 (4.8)	0	7 (5.1)	0

本品の初回投与から8週間以内の死亡は、目標用量300×10^6個及び450×10^6個でそれぞれ2例及び3例に認められた。死因は、目標用量300×10^6個で病勢進行及びサイトカイン放出症候群が各1例、目標用量450×10^6個で病勢進行、気管支肺アスペルギルス症及び胃腸出血が各1例であった。このうち、気管支肺アスペルギルス症、サイトカイン放出症候群及び胃腸出血の各1例は、本品との因果関係が否定されなかった。本品の初回投与から8週間を超えて発現した有害事象による死亡は、目標用量300×10^6個及び450×10^6個でそれぞれ4例及び5例に認められた。死因は、目標用量300×10^6個でサイトメガロウイルス性肺炎、敗血症、脳出血及び肺腺癌が各1例、目標用量450×10^6個で気道感染、敗血症性ショック、硬膜下血腫、各種物質毒性及び脳血腫が各1例であった。このうち、サイトメガロウイルス性肺炎は本品との因果関係が否定されなかった。その他、病勢進行により目標用量150×10^6個、300×10^6個、450×10^6個でそれぞれ2例、27例、12例が、その他の原因により目標用量300×10^6個で4例（死亡、安楽死、心停止及び不明 各1例）、目標用量450×10^6個で6例（死亡及び不明 各2例、敗血症及び形質細胞性白血病各1例）が死亡した。

3.5. 海外第I相試験（CRB-401試験）

有害事象は目標用量50×10^6個、150×10^6個、450×10^6個、800×10^6個でそれぞれ2/3例（66.7%）、13/18例（72.2%）、37/38例（97.4%）、3/3例（100%）に認められ、副作用は目標用量50×10^6個、150×10^6個、450×10^6個、800×10^6個でそれぞれ2/3例（66.7%）、13/18例（72.2%）、37/38例（97.4%）、3/3例（100%）に認められた（データカットオフ日：2020年4月7日）。目標用量全体で全グレードの発現割合が5%以上の副作用は表12のとおりであった。

表12:　目標用量全体（50×10^6~800×10^6個）で全グレードの発現割合が5%以上の副作用（CRB-401試験、データカットオフ日：2020年4月7日）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J Ver. 22.0）	例数（%）											
	50×10^6個 3例		150×10^6個 18例		450×10^6個 38例		800×10^6個 3例		150×10^6～ 450×10^6個 56例		全体 62例	
	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上
全副作用	2 (66.7)	1 (33.3)	13 (72.2)	9 (50.0)	37 (97.4)	26 (68.4)	3 (100.0)	3 (100.0)	50 (89.3)	35 (62.5)	55 (88.7)	39 (62.9)
免疫系障害	2 (66.7)	0	7 (38.9)	0	35 (92.1)	3 (7.9)	3 (100.0)	1 (33.3)	42 (75.0)	3 (5.4)	47 (75.8)	4 (6.5)
サイトカイン放出症候群	2 (66.7)	0	7 (38.9)	0	35 (92.1)	3 (7.9)	3 (100.0)	1 (33.3)	42 (75.0)	3 (5.4)	47 (75.8)	4 (6.5)
低γグロブリン血症	0	0	1 (5.6)	0	3 (7.9)	0	0	0	4 (7.1)	0	4 (6.5)	0
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	9 (50.0)	8 (44.4)	27 (71.1)	23 (60.5)	2 (66.7)	2 (66.7)	36 (64.3)	31 (55.4)	39 (62.9)	34 (54.8)
好中球減少症	0	0	4 (22.2)	4 (22.2)	20 (52.6)	16 (42.1)	2 (66.7)	2 (66.7)	24 (42.9)	20 (35.7)	26 (41.9)	22 (35.5)
血小板減少症	0	0	5 (27.8)	3 (16.7)	19 (50.0)	14 (36.8)	1 (33.3)	1 (33.3)	24 (42.9)	17 (30.4)	25 (40.3)	18 (29.0)
貧血	0	0	5 (27.8)	2 (11.1)	18 (47.4)	13 (34.2)	1 (33.3)	1 (33.3)	23 (41.1)	15 (26.8)	24 (38.7)	16 (25.8)
白血球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (16.7)	3 (16.7)	12 (31.6)	10 (26.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	15 (26.8)	13 (23.2)	17 (27.4)	15 (24.2)
リンパ球減少症	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	8 (21.1)	7 (18.4)	0	0	10 (17.9)	9 (16.1)	10 (16.1)	9 (14.5)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (10.5)	3 (7.9)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (8.9)	4 (7.1)	6 (9.7)	5 (8.1)

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J Ver. 22.0）	例数（%）											
	50×10⁶個 3例		150×10⁶個 18例		450×10⁶個 38例		800×10⁶個 3例		150×10⁶～ 450×10⁶個 56例		全体 62例	
	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	7 (38.9)	1 (5.6)	19 (50.0)	4 (10.5)	1 (33.3)	0	26 (46.4)	5 (8.9)	27 (43.5)	5 (8.1)
疲労	0	0	4 (22.2)	0	15 (39.5)	3 (7.9)	1 (33.3)	0	19 (33.9)	3 (5.4)	20 (32.3)	3 (4.8)
悪寒	0	0	1 (5.6)	0	4 (10.5)	0	0	0	5 (8.9)	0	5 (8.1)	0
発熱	0	0	2 (11.1)	0	3 (7.9)	0	0	0	5 (8.9)	0	5 (8.1)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	4 (10.5)	1 (2.6)	0	0	4 (7.1)	1 (1.8)	4 (6.5)	1 (1.6)
神経系障害	0	0	6 (33.3)	1 (5.6)	18 (47.4)	1 (2.6)	2 (66.7)	0	24 (42.9)	2 (3.6)	26 (41.9)	2 (3.2)
頭痛	0	0	2 (11.1)	0	7 (18.4)	0	0	0	9 (16.1)	0	9 (14.5)	0
神経毒性	0	0	1 (5.6)	0	5 (13.2)	1 (2.6)	0	0	6 (10.7)	1 (1.8)	6 (9.7)	1 (1.6)
浮動性めまい	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.3)	0	1 (33.3)	0	4 (7.1)	0	5 (8.1)	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	14 (36.8)	4 (10.5)	2 (66.7)	1 (33.3)	16 (28.6)	5 (8.9)	18 (29.0)	6 (9.7)
低リン酸血症	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	7 (18.4)	3 (7.9)	0	0	8 (14.3)	4 (7.1)	8 (12.9)	4 (6.5)
低アルブミン血症	0	0	0	0	5 (13.2)	0	0	0	5 (8.9)	0	5 (8.1)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	4 (10.5)	1 (2.6)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (8.1)	2 (3.2)
食欲減退	0	0	1 (5.6)	0	2 (5.3)	0	1 (33.3)	0	3 (5.4)	0	4 (6.5)	0
臨床検査	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	12 (31.6)	1 (2.6)	1 (33.3)	0	14 (25.0)	2 (3.6)	15 (24.2)	2 (3.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (5.6)	0	3 (7.9)	0	1 (33.3)	0	4 (7.1)	0	5 (8.1)	0
胃腸障害	0	0	6 (33.3)	1 (5.6)	6 (15.8)	0	1 (33.3)	0	12 (21.4)	1 (1.8)	13 (21.0)	1 (1.6)
悪心	0	0	5 (27.8)	0	4 (10.5)	0	0	0	9 (16.1)	0	9 (14.5)	0
下痢	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (7.9)	0	1 (33.3)	0	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (8.1)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	0	0	4 (22.2)	2 (11.1)	4 (10.5)	1 (2.6)	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (14.3)	3 (5.4)	10 (16.1)	4 (6.5)
上気道感染	0	0	3 (16.7)	0	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (33.3)	0	6 (10.7)	1 (1.8)	7 (11.3)	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (11.1)	0	7 (18.4)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	9 (16.1)	0	10 (16.1)	1 (1.6)
関節痛	0	0	1 (5.6)	0	5 (13.2)	0	0	0	6 (10.7)	0	6 (9.7)	0
心臓障害	0	0	2 (11.1)	0	7 (18.4)	0	0	0	9 (16.1)	0	9 (14.5)	0
頻脈	0	0	0	0	4 (10.5)	0	0	0	4 (7.1)	0	4 (6.5)	0

本品の初回投与から8週間以内の死亡は目標用量150×10⁶個で1例に認められた。死因は死亡で、本品との因果関係は否定されなかった。本品の初回投与から 8 週間を超えて発現した有害事象による死亡は、目標用量150×10⁶個、450×10⁶個、800×10⁶個でそれぞれ1例、2例、1例に認められた。死因は、目標用量150×10⁶個で真菌感染が1例、目標用量450×10⁶個で心肺停止及び多臓器機能不全症候群が各1例、目標用量800×10⁶個でムコール症が1例であった。いずれも本品との因果関係は否定された。その他、病勢進行により目標用量 50×10⁶個、150×10⁶個、450×10⁶個、800×10⁶個でそれぞれ3例、5例、8例、1例が死亡した。

3.6. 国際共同第Ⅲ相試験（BB2121-MM-003試験）

本試験で本品群に割り付けられ本品を投与された被験者 225 例において、投与後の有害事象及び副作用は全例（100%）に認められた（データカットオフ日：2022 年 10 月 3 日）。全グレードの発現割合が5%以上の副作用は表13のとおりであった。

表 13:　全グレードの発現割合が 5%以上の副作用（MM-003 試験、データカットオフ日：2022 年 10 月 3 日）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J Ver. 25.1）	例数（%） N=225	
	全グレード	グレード 3 以上
全副作用	225 (100.0)	211 (93.8)
血液およびリンパ系障害	203 (90.2)	197 (87.6)
好中球減少症	182 (80.9)	177 (78.7)
貧血	131 (58.2)	101 (44.9)
血小板減少症	120 (53.3)	95 (42.2)
白血球減少症	65 (28.9)	64 (28.4)
リンパ球減少症	66 (29.3)	64 (28.4)
発熱性好中球減少症	16 (7.1)	16 (7.1)
免疫系障害	201 (89.3)	15 (6.7)
サイトカイン放出症候群	197 (87.6)	11 (4.9)
低γグロブリン血症	19 (8.4)	2 (0.9)
胃腸障害	143 (63.6)	9 (4.0)
悪心	55 (24.4)	2 (0.9)
下痢	67 (29.8)	4 (1.8)
便秘	39 (17.3)	0
嘔吐	29 (12.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	131 (58.2)	21 (9.3)
疲労	49 (21.8)	2 (0.9)
発熱	49 (21.8)	2 (0.9)
末梢性浮腫	28 (12.4)	0
無力症	17 (7.6)	1 (0.4)
悪寒	15 (6.7)	0
代謝および栄養障害	141 (62.7)	79 (35.1)
低カリウム血症	67 (29.8)	11 (4.9)
低リン血症	75 (33.3)	49 (21.8)
低マグネシウム血症	46 (20.4)	2 (0.9)
食欲減退	37 (16.4)	4 (1.8)
低カルシウム血症	41 (18.2)	10 (4.4)
低ナトリウム血症	23 (10.2)	10 (4.4)
高トリグリセリド血症	22 (9.8)	5 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	111 (49.3)	14 (6.2)
関節痛	39 (17.3)	1 (0.4)
背部痛	30 (13.3)	0
四肢痛	21 (9.3)	1 (0.4)
筋肉痛	13 (5.8)	0
筋力低下	13 (5.8)	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	123 (54.7)	48 (21.3)
上気道感染	22 (9.8)	1 (0.4)
肺炎	21 (9.3)	14 (6.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	12 (5.3)	3 (1.3)
尿路感染	12 (5.3)	2 (0.9)
神経系障害	104 (46.2)	13 (5.8)
頭痛	41 (18.2)	0
浮動性めまい	23 (10.2)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	93 (41.3)	13 (5.8)
呼吸困難	27 (12.0)	3 (1.3)
咳嗽	27 (12.0)	0
口腔咽頭痛	14 (6.2)	0
臨床検査	81 (36.0)	26 (11.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (9.3)	6 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (8.9)	6 (2.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	20 (8.9)	10 (4.4)
体重減少	14 (6.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (6.2)	2 (0.9)

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J Ver. 25.1）	例数（%） N=225	
	全グレード	グレード 3 以上
Ｃ－反応性蛋白増加	13 (5.8)	0
血管障害	71 (31.6)	19 (8.4)
高血圧	32 (14.2)	16 (7.1)
低血圧	32 (14.2)	3 (1.3)
精神障害	57 (25.3)	7 (3.1)
不眠症	24 (10.7)	0
錯乱状態	21 (9.3)	3 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	57 (25.3)	1 (0.4)
脱毛症	13 (5.8)	0
心臓障害	51 (22.7)	9 (4.0)
頻脈	20 (8.9)	0

本品群に割り付けられ本品を投与された被験者で、投与後 8 週間以内の死亡は 5 例（2.2%）に認められた。死因は、病勢進行及び死因不明が各 1 例並びに有害事象が 3 例（敗血症、カンジダ性敗血症、サイトカイン放出症候群 各 1 例）で、いずれの有害事象も本品との因果関係は否定されなかった。本品投与から 8 週間を超えて 6 カ月以内に発現した死亡は 15 例（6.8%）に認められ、病勢進行が 10 例、死因不明が 3 例、有害事象が 2 例（脳血管発作及び肺敗血症 各 1 例）であった。肺敗血症 1 例は本品との因果関係が否定されなかった。

4.　　施設について

本品の製造には白血球アフェレーシスが必要なこと、LD 化学療法や本品の投与に際して重篤な有害事象が認められる可能性が高いことから、本品の投与が適切な患者を診断・特定し、本品の投与により重篤な副作用が発現した際に対応することが必要である。したがって、本品は以下の①～③のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

①　施設について

①**-1**　下記の(1)～(4)のすべてに該当する施設であること。

(1)　以下のいずれかに該当すること。

- 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー1）を有する施設
- 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準のうち、看護師（基準 3.3.1 及び 3.3.2）、移植認定医（基準 3.2.1）及び移植コーディネーター（基準 3.4.3）以外の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー2）を有する施設
- 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準のうち、看護師（基準 3.3.1 及び 3.3.2）、移植認定医（基準 3.2.1）、移植コーディネーター（基準 3.4.3）及び移植実績（基準 4.1 及び 4.2）以外の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー3）を有する施設
- 本品に係る治験の実施施設

(2)　有害事象に対する全身管理が可能な ICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「６」特定集中治療室管理料 6 のいずれかを届け出ている医療機関）。

(3)　アフェレーシス機器の使用に熟知した医療スタッフ（医師、看護師、臨床検査技師又は臨床工学技士）が配置されており、アフェレーシス中には少なくとも 1 名の医療スタッフ（医師、看護師、臨床検査技師又は臨床工学技士）による常時監視体制及び医師への連絡体制が整っていること。

(4)　本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関連学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

①**-2**　多発性骨髄腫の診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、治療の責任者を含めて複数名配置されていること。具体的には、表 14 の(1)～(3)のすべてに該当する医師が治療の責任者として 1 名配置されており、その他に表 14 の(1)に該当する医師が 1 名以上配置されていること。

表 14:　治療の責任者等に関する要件

(1)	医師免許取得後、6 年以上の臨床経験を有し、うち 3 年以上は、血液悪性腫瘍の研修を行っていること。

(2)	造血細胞移植に関する研修による診療実績が通算 1 年以上あり、必要な経験と学識技術を習得していること。
(3)	同種造血細胞移植の診療実績が 5 例以上あること。

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 不具合・副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。特に、CRS の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫が本品投与前に確保されていること。

③-2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

多発性骨髄腫の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 不具合・副作用の診断や対応に関して

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者で本品の有効性が確認されている。

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- BCMA 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
- 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 2 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した（なお、治験時は直近の前治療に対して治療中又は治療後 60 日以内に PD が確認された場合、難治性と定義した。）

② 下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。

- 中枢神経系（CNS）に骨髄腫病変を有することが認められている患者。
- 以下に該当する疾患を有する又は既往歴のある患者：形質細胞白血病、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、POEMS 症候群又はアミロイドーシスに伴う重大な臓器障害
- 同種造血幹細胞移植の治療歴のある患者。
- 骨髄腫に加えて他の悪性腫瘍を有し、他の悪性腫瘍が過去 3 年間に治療を要したか、完全に寛解していない患者。ただし、非転移性の皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌又は乳房上皮内癌が完治した患者、前立腺癌の偶発的組織学的所見（TNM 臨床病期分類で T1a 又は T1b）を示したか前立腺癌が根治した患者を除く。

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。

- 一度解凍した本品を再凍結した場合
- 患者に本品の成分に対し過敏症の既往歴がある場合
- 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合

② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の安全性が確立されておらず、本品の投与対象とならない。

- ECOG Performance Status[13] が 2～4 の患者

---

[13] ECOG Performance Status

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6.　投与に際して留意すべき事項

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。

② 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すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- infusion reaction、ショック、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するとともに、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。infusion reaction のリスクを抑えるため、本品の投与約 30～60 分前に、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。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。

- 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、血液検査等を実施し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労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。MM-001 試験及び MM-003 試験を踏まえた CRS 管理アルゴリズムは表 15 のとおりである。なお、MM-001 試験、CRB-401 試験及び MM-003 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 1.0 日（1～12 日）、2.0 日（1～19 日）及び 1.0 日（1～14 日）であった。また、CRS に関連する重度の事象として、心房細動、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が報告されている。

表 15:　CRS 管理アルゴリズム

CRS Grade 注	トシリズマブ	副腎皮質ステロイド
Grade 1 対症療法のみを必要とする症状（38.5℃以上の発熱に加えて、悪心、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感等を伴う場合がある。）	本品投与後 72 時間未満の場合： 必要に応じて、トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。 本品投与後 72 時間以上経過している場合： 対症療法を行う。	該当なし
Grade 2 症状が中等度の介入を必要とし、介入に反応する。 FiO_2 0.4 未満の酸素投与を必要とする、輸液もしくは低用量の 1 つの昇圧薬に反応する低血	トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。	デキサメタゾン 10 mg の 12～24 時間ごとの静脈内投与を考慮する。

<table>
<tr><th>CRS Grade[注]</th><th>トシリズマブ</th><th>副腎皮質ステロイド</th></tr>
<tr><td>圧、又は Grade 2 の臓器毒性。</td><td colspan="2">上記の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合、又は急速に悪化する場合：
トシリズマブを再度投与し、デキサメタゾンの用量及び投与頻度を漸増する（20 mg を 6〜12 時間ごとに静脈内投与）。

以上の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合、又は急速な悪化が継続する場合：
メチルプレドニゾロン（2 mg/kg 投与後、2 mg/kg を 1 日 4 回に分割投与）に切り替える。
副腎皮質ステロイドの投与を開始した場合は、少なくとも 3 回は投与を継続し、最大 7 日間かけて漸減すること。
なお、トシリズマブの投与回数上限は、24 時間で 3 回、合計 4 回までとする。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 3
症状が高度な介入を必要とし、介入に反応する。
FiO_2 0.4 以上の酸素投与を必要とする、高用量もしくは複数の昇圧薬を必要とする低血圧、Grade 3 の臓器毒性、又は Grade 4 のトランスアミナーゼ上昇。</td><td>トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。</td><td>デキサメタゾンを投与する（例：10 mg を 12 時間ごとに静脈内投与）。</td></tr>
<tr><td colspan="2">上記の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合、又は急速に悪化する場合：
トシリズマブを再度投与し、デキサメタゾンの用量及び投与頻度を漸増する（20 mg を 6〜12 時間ごとに静脈内投与）。

以上の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合、又は急速な悪化が継続する場合：
メチルプレドニゾロン（2 mg/kg 投与後、2 mg/kg を 1 日 4 回に分割投与）に切り替える。
副腎皮質ステロイドの投与を開始した場合は、少なくとも 3 回は投与を継続し、最大 7 日間かけて漸減すること。
なお、トシリズマブの投与回数上限は、24 時間で 3 回、合計 4 回までとする。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 4
生命を脅かす症状
人工呼吸器サポートが必要、又は Grade 4 の臓器毒性（トランスアミナーゼ上昇を除く）</td><td>トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。</td><td>デキサメタゾン 20 mg を 6 時間ごとに静脈内投与する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">上記の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合、又は急速に悪化する場合：
トシリズマブを再度投与する。トシリズマブの投与回数上限は、24 時間で 3 回、合計 4 回までとする。

以上の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合：
メチルプレドニゾロン（1〜2 g、必要に応じて 24 時間ごとに反復投与、臨床的に必要な場合は漸減）又は抗 T 細胞療法（シクロホスファミド 1.5 g/m^2 等）を考慮する。</td></tr>
</table>

注：Lee らの CRS Grade 判定基準（Lee ら、2014 年）
*　トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの最新の添付文書、適正使用ガイド等を熟読すること。

- 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、錯乱状態、脳症、失語症、幻覚、精神状態変化、譫妄、嗜眠、振戦、傾眠、意識レベルの低下、注意力障害、書字障害、記憶障害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。MM-001 試験及び MM-003 試験を踏まえた神経系事象管理アルゴリズムは表 16 のとおりである。なお、MM-001 試験、CRB-401 試験及び MM-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 6.0 日（1〜720 日）、6.0 日（1〜451 日）及び 5.0 日（1〜394 日）であった。

表 16:　神経系事象管理アルゴリズム

Grade 注	対処法
Grade 1	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。 本品投与後 72 時間以上経過している場合： 経過を観察する。
Grade 2	デキサメタゾン 10 mg を 12 時間ごとに 2～3 日間（症状が継続する場合はそれ以上）静脈内投与する。副腎皮質ステロイド曝露期間が計 3 日を超える場合は漸減を考慮する。孤発性の Grade 2 の頭痛には副腎皮質ステロイドの使用は推奨されない。 24 時間以内に改善が認められない場合、又は神経系事象が悪化した場合： デキサメタゾンの用量及び投与頻度を最大 20 mg の 6 時間ごとまで漸増する。
Grade 3	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 の頭痛には副腎皮質ステロイドの使用は推奨されない。 24 時間以内に改善が認められない場合、又は神経系事象が悪化した場合： メチルプレドニゾロンの静脈内投与に切り替える（2 mg/kg 投与後、2 mg/kg を 1 日 4 回に分割投与、7 日以内に漸減）。 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考慮する。高用量のメチルプレドニゾロン（1～2 g、必要に応じて 24 時間ごとに反復投与、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 を静脈内投与する。
Grade 4	デキサメタゾン 20 mg を 6 時間ごとに静脈内投与する。 24 時間以内に改善が認められない場合、又は神経系事象が悪化した場合： 高用量のメチルプレドニゾロンの静脈内投与に切り替える（1～2 g、必要に応じて 24 時間ごとに反復投与、臨床的に必要な場合は漸減）。シクロホスファミド 1.5 g/m^2 の静脈内投与も考慮する。 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考慮する。高用量のメチルプレドニゾロン（1～2 g、必要に応じて 24 時間ごとに反復投与、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 を静脈内投与する。

注：NCI CTCAE 基準を用いる。

- 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。活動性の感染症又は炎症性疾患がある場合は、本品の投与は行わないこと。細菌、真菌及びウイルス等による重度の感染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。また、発熱性好中球減少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、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。

- 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り、HIV 感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。また、サイトメガロウイルス感染により肺炎及び死亡に至った例が報告されていることから、サイトメガロウイルスの再活性化について観察し、適切な処置を行うこと。白血球アフェレーシスを実施する前に、サイトメガロウイルス、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。

- 本品投与後数週間以上にわたり、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等の血球減少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。
- 低γグロブリン血症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（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。
- 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。
- 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。

別添２

最適使用推進ガイドライン

アキシカブタゲン　シロルユーセル

（販売名：イエスカルタ点滴静注）

～大細胞型 **B** 細胞リンパ腫～

令和３年４月（令和６年５月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに

再生医療等製品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により革新的な新規作用機序を示す再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を示す再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該再生医療等製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の再生医療等製品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本血液学会、一般社団法人日本輸血・細胞治療学会、一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会、日本血液疾患免疫療法学会、一般社団法人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。

対象となる再生医療等製品：
イエスカルタ点滴静注（一般名：アキシカブタゲン シロルユーセル）

対象となる効能、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、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。

対象となる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）500 mg/m^2 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 30 mg/m^2 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 100 kg 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。

製 造 販 売 業 者： 第一三共株式会社

（本品の投与による副作用の治療に用いる薬剤について）

トシリズマブ（遺伝子組換え）注の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

用法及び用量：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重 30 kg 以上は 1 回 8 mg/kg、体重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を点滴静注する。

2．本品の特徴、作用機序

イエスカルタ点滴静注（一般名：アキシカブタゲン　シロルユーセル。以下、「本品」という）は、患者末梢血由来のT細胞に、遺伝子組換えガンマレトロウイルスベクターを用いてCD19を特異的に認識するキメラ抗原受容体（以下、「CAR」という）遺伝子を導入し、培養・増殖させたT細胞を構成細胞とし、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入されるCARは、CD19を特異的に認識するマウス由来scFv、ヒトCD28（細胞外ドメインの一部、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインの一部）、並びに細胞内シグナル伝達ドメインであるヒトCD3ζ（細胞内ドメインの一部）から構成され、CD19を発現した細胞を認識すると、導入T細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。これらの作用により、CD19陽性のB細胞性の腫瘍に対し、腫瘍細胞を死滅させる効果が期待される。

本品の製造に先立ち白血球アフェレーシスを、本品投与の5日前から3日間連続で本品の生着及び増殖を目的としたリンパ球除去化学療法（以下、「LD化学療法」という）を行う必要があり、さらに本品の投与によりサイトカイン放出症候群（以下、「CRS」という）等の重篤な又は死亡に至る可能性がある副作用が認められる可能性がある。したがって、アフェレーシスの実施中、LD化学療法の実施中、本品の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師により、必要に応じてICU等において集学的な全身管理を含む適切な措置を行う必要がある。

3. 臨床成績

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（以下、「DLBCL」という）、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、「PMBCL」という）、形質転換濾胞性リンパ腫（以下、「tFL」という）、高悪性度 B 細胞リンパ腫（以下、「HGBCL」という））の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（KTE-C19-101 試験）（ZUMA-1 試験）

18 歳以上の治療抵抗性又は再発の DLBCL、PMBCL 及び tFL 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海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（KTE-C19-101 試験）（以下、「ZUMA-1 試験」という）が実施された。主な選択除外基準は表 1 のとおりであった。

表 1　主な選択・除外基準

＜選択基準＞

- 組織検査で WHO 分類（2008 年）に基づき DLBCL*、PMBCL 又は tFL と診断された患者
- 以下のいずれかに該当する治療抵抗性の患者
  - ➢ 一次化学療法に無効（最良効果が PD と判定された、又は 4 サイクルの一次化学療法を実施した後に最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である）。ただし、一次治療に不耐の患者は除外した。
  - ➢ 二次以降の化学療法に無効（最良効果が PD と判定された、又は直前の治療を 2 サイクル以上実施した後に最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である）。
  - ➢ 自家造血幹細胞移植（以下、「HSCT」という）後 12 カ月以内に PD と判定された又は再発した。
  - ➢ 自家 HSCT 後に救済治療を実施した場合は、救済治療後に効果が認められない、又は再発した。
- 抗 CD20 モノクローナル抗体やアントラサイクリン含有化学療法を含む一次治療を受けた患者。
- 中枢神経系（central nervous system: CNS）にリンパ腫病変が認められない患者。
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者。

＜除外基準＞

- CLL のリヒター形質転換の既往歴がある患者。
- 同種 HSCT 歴がある患者。
- CD19 標的療法による治療歴がある患者。
- CAR T 細胞治療歴又は遺伝子修飾された T 細胞治療歴がある患者。

*：以下の組織型の DLBCL が組入れ対象とされた。
DLBCL NOS、T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、「THRLBCL」という）、慢性炎症関連 DLBCL、加齢性 Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL

本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR T 細胞として目標用量 2.0×10^6（±20%）個/kg（体重が 100 kg を超える場合には 2×10^8 個/body の固定用量とし、許容最小用量は 1.0×10^6 個/kg）を 30 分以内に単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で前処置として以下の LD 化学療法を行うこととされた。なお、本品製造期間中（試験への登録から LD 化学療法前まで）の患者の病状を安定させるための化学療法（ブリッジング化学療法）を行うことは許容されていなかった。

(1)　前処置の化学療法（LD 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して以下の化学療法剤が用いられた。また、リンパ球数が 100/μL 未満の場合は、臨床試験のメディカルモニターに実施可否を確認の上、LD 化学療法を実施することとされた。なお、LD 化学療法完了から本品投与までの間隔は 2 日間とされ、本品の投与が延期された場合は延期が 2 週間以内であれば化学療法の再実施は不要とされた。

- シクロホスファミド（無水物として）（500 mg/m^2 を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注）、及びフルダラビンリン酸エステル（30 mg/m^2 を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注）

(2) ZUMA-1 試験の臨床成績

コホート 1（DLBCL 患者）及びコホート 2（PMBCL 及び tFL 患者）について、主要評価項目とされた International Working Group 2007 基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく治験責任医師評価による奏効率（完全奏効（以下、「CR」という）又は部分奏効（以下、「PR」という）が達成された患者の割合）の 2 回目の中間解析時点[1)] の結果は表 2 のとおりであった。

表 2　奏効率の 2 回目の中間解析の結果（治験責任医師判定、2016 年 8 月 24 日データカットオフ）

	例数（%）	
	コホート 1 51 例	コホート 2 11 例
CR	24（47.1）	8（72.7）
PR	15（29.4）	2（18.2）
SD	8（15.7）	0
PD	3（5.9）	0
評価されず	1（2.0）	1（9.1）
奏効（CR＋PR） （奏効率［95%CI*1］（%）） p 値（片側）*2	39 （76.5［62.5, 87.2］） ＜0.0001	10 （90.9［58.7, 99.8］）

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 二項分布に基づく正確検定、閾値奏効率 20%、有意水準（片側）0.017

また、主解析の結果は表 3 のとおりであった。

1) 早期有効中止を目的として、コホート 1（DLBCL 患者）51 例が本品の投与 3 カ月後の効果判定を受けた時点で実施することとされた。ただし、コホート 1 及び 2 への患者の組入れがほぼ完了していたことを考慮し、治験は継続された。

表 3　奏効率の主解析の結果（治験責任医師判定、2017 年 1 月 27 日データカットオフ）

	例数（%）		
	コホート 1 72 例	コホート 2 20 例	コホート 1 及び 2 の併合 92 例
CR	34（47.2）	14（70.0）	48（52.2）
PR	24（33.3）	3（15.0）	27（29.3）
SD	9（12.5）	2（10.0）	11（12.0）
PD	4（5.6）	0	4（4.3）
評価されず	1（1.4）	1（5.0）	2（2.2）
奏効（CR＋PR） （奏効率［95%CI[*1]］（%））	58 （80.6［69.5, 88.9］）	17 （85.0［62.1, 96.8］）	75 （81.5［72.1, 88.9］）
p 値（片側）[*2]			＜0.0001

*1：Clopper-Pearson 法、*2：二項分布に基づく正確検定、閾値奏効率 20%、有意水準（片側）0.0075

ZUMA-1 試験における組織型（施設判定又は中央判定）別[2)] の奏効率の結果は、表 4 及び 5 のとおりであった。

表 4　組織型（施設判定）別の奏効率の結果
（ZUMA-1 試験、治験責任医師判定、2018 年 8 月 11 日データカットオフ）

	例数（%）		
	DLBCL 77 例	PMBCL 8 例	tFL 16 例
CR	41（53.2）	6（75.0）	12（75.0）
PR	23（29.9）	0	2（12.5）
SD	8（10.4）	1（12.5）	1（6.3）
PD	4（5.2）	1（12.5）	0
評価されず	1（1.3）	0	1（6.3）
奏効（CR＋PR） （奏効率［95%CI[*］%）	64 （83.1［72.9, 90.7］）	6 （75.0［34.9, 96.8］）	14 （87.5［61.7, 98.4］

＊：Clopper-Pearson 法

2) ZUMA-1 試験（101 例）の組織型（施設判定）の内訳は、DLBCL77 例（76.2%）、PMBCL8 例（7.9%）及び tFL16 例（15.8%）であった。また、組織型の中央判定が可能であった 84 例のうち、DLBCL with small B-cell lymphoma と判定され ZUMA-1 試験の対象となる組織型以外のリンパ腫と診断された 2 例を除く 82 例の組織型の内訳は、DLBCL69 例（68.3%）、PMBCL4 例（4.0%）、tFL9 例（8.9%）であり、施設判定で PMBCL であった 2 例及び tFL であった 4 例が、中央判定では DLBCL と判定された。また、WHO 分類（2016 年）で HGBCL に該当する患者を特定するため、検体の評価が可能であった 42 例の遺伝子検査を実施した結果、中央判定で DLBCL 及び tFL と判定されたそれぞれ 4 例及び 2 例が HGBCL と判定された。

表 5　組織型（中央判定）別の奏効率の結果（ZUMA-1 試験、2018 年 8 月 11 日データカットオフ）

	例数（%）			
	DLBCL 65 例	PMBCL 4 例	tFL 7 例	HGBCL 6 例
CR	38（58.5）	3（75.0）	3（42.9）	4（66.7）
PR	17（26.2）	0	2（28.6）	2（33.3）
SD	6（9.2）	1（25.0）	1（14.3）	0
PD	3（4.6）	0	0	0
評価されず	1（1.5）	0	1（14.3）	0
奏効（CR＋PR） （奏効率 ［95%CI*］%）	55 （84.6［73.5, 92.4］）	3 （75.0［19.4, 99.4］）	5 （71.4［29.0, 96.3］）	6 （100［54.1, 100］）

*：Clopper-Pearson 法

国内第 II 相試験（KTEC19-A-J201 試験）（J201 試験）

20 歳以上の再発又は難治性の DLBCL、PMBCL、tFL 及び HGBCL 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内第 II 相試験（KTEC19-A-J201 試験）（以下、「J201 試験」という）が実施された。主な選択除外基準は表 6 のとおりであった。

表 6　主な選択・除外基準

＜選択基準＞
- 組織検査で WHO 分類（2016 年）に基づき DLBCL*、PMBCL、tFL 又は HGBCL と診断された患者
- 以下のいずれかに該当する治療抵抗性の患者。
  - 一次化学療法に無効（最良効果が PD と判定された、又は 4 サイクルの一次化学療法を実施した後に最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である）。ただし、一次治療に不耐の患者は除外した。
  - 二次以降の化学療法に無効（最良効果が PD と判定された、又は直前の治療を 2 サイクル以上実施した後に最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である）。
  - 自家 HSCT 後 12 カ月以内に PD 又は再発した。
  - 自家 HSCT 後に救済治療を実施した場合は、救済治療後に効果が認められない、又は再発した。
- 抗 CD20 モノクローナル抗体やアントラサイクリン含有化学療法歴のある患者
- tFL 患者では FL に対する化学療法歴があり、DLBCL に形質転換し、化学療法に抵抗性が認められる患者。
- 中枢神経系（CNS）にリンパ腫病変が認められない患者。
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者。

＜除外基準＞
- CLL のリヒター形質転換の既往歴がある患者。
- 同種 HSCT 歴がある患者。
- CD19 標的療法による治療歴がある患者。
- CAR T 細胞治療歴又は遺伝子修飾された T 細胞治療歴がある患者。

*：以下の組織型の DLBCL が組入れ対象とされた。
DLBCL NOS、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、THRLBCL、慢性炎症関連 DLBCL、Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL NOS

本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR T 細胞として目標用量 2.0×10^6（±20%）個/kg（体重が 100 kg を超える場合には 2×10^8 個/body の固定用量とし、許容最小用量は 1.0×10^6 個/kg）を 30 分以内に単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で前処置として以下の LD 化学療法を行うこととされた。なお、本品製造期間中（試験への登録から LD 化学療法前まで）の患者の病状を安定させるための化学療法（ブリッジング化学療法）を行うことは許容されていなかった（ただし、副腎皮質ステロイドについては、プレドニゾロン換算で 5 mg/day 以上の投与が本品の投与前 5 日間を除き許容されていた）。

(1) 前処置の化学療法（LD 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して以下の化学療法剤が用いられた。また、リンパ球数が 100/μL 未満の場合は、臨床試験のメディカルモニターに実施可否を確認の上、LD 化学療法を実施することとされた。なお、LD 化学療法完了から本品投与までの間隔は 2 日間とされ、本品の投与が延期された場合は延期が 2 週間以内であれば化学療法の再実施は不要とされた。

- シクロホスファミド（無水物として）（500 mg/m^2 を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注）、及びフルダラビンリン酸エステル（30 mg/m^2 を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注）

(2) J201 試験の臨床成績

主要評価項目とされた International Working Group 2007 基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく治験責任医師評価による奏効率（CR 又は PR が達成された患者の割合）の第 1 段階の解析[3] の結果は表 7 のとおりであった。

表 7　奏効率の第 1 段階の解析の結果（治験責任医師判定、2019 年 7 月 15 日データカットオフ）

	例数（%）
	10 例
CR	3（30.0）
PR	6（60.0）
SD	1（10.0）
PD	0
奏効（CR+PR） （奏効率［95%CI*］（%））	9 （90.0［55.5, 99.7］）

*：Clopper-Person法

また、追加解析の結果は表 8 のとおりであった。

[3] 本品の投与順に最初の 10 例を対象として実施された。10 例中 6 例以上で奏効が認められた場合には本品を有効と判断されることとされた。

表 8　奏効率の追加解析の結果（治験責任医師判定、2019 年 10 月 23 日データカットオフ）

	例数（%）
	15 例
CR	4（26.7）
PR	9（60.0）
SD	1（6.7）
PD	1（6.7）
奏効（CR+PR） （奏効率［95%CI*］（%））	13 （86.7［59.5, 98.3］）

*：Clopper-Pearson 法

J201 試験における各組織型別の有効性の結果は、以下のとおりであった。

- DLBCL14 例については、施設判定及び中央判定のいずれも 12/14 例で奏効が認められ、奏効率［95%CI］（%）は 85.7［57.2, 98.2］であった。
- PMBCL（施設判定）1 例の効果判定は PR であった。
- HGBCL（中央判定）1 例の効果判定は CR であった。
- tFL（施設判定）1 例の効果判定は PD であった。

海外第Ⅲ相試験（KTE-C19-107 試験）（ZUMA-7 試験）

18 歳以上の治療抵抗性又は再発の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象に、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（KTE-C19-107 試験）（以下、「ZUMA-7 試験」という）が実施された。主な選択除外基準は表 9 のとおりであった。

表 9　主な選択・除外基準

＜選択基準＞ • WHO 分類（2016 年）（Blood 2016; 127: 2375-90）に基づき、組織学的検査により以下のいずれかの組織型の LBCL と診断された患者。 　➢ DLBCL* 　➢ tFL 　➢ HGBCL（*MYC* 並びに *BCL2* 又は *BCL6* の両方か一方の遺伝子再構成の有無を問わない） • 抗 CD20 モノクローナル抗体及びアントラサイクリン系薬剤を含む 1 レジメンの化学療法歴があり、難治性（PD、SD、若しくは PR 達成後、治療後 12 カ月以内の PD 又は生検による残存病変の証明）又は再発した（一次治療により CR 達成後 12 カ月以内の再発）患者。 • ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 • リンパ腫の中枢神経系浸潤の既往歴又は疑いのない患者。 • 救援化学療法に奏効した場合、自家 HSCT 併用大量化学療法（以下、「HDCT」という）を施行する意思のある患者。 ＜除外基準＞ • 自家 HSCT 歴又は同種 HSCT 歴がある患者。 • CD19 標的療法、CAR T 細胞治療又は他の遺伝子修飾された T 細胞療法の治療歴がある患者。 • CLL のリヒター形質転換又は PMBCL の既往歴がある患者。

*：以下の組織型の DLBCL が組入れ対象とされた。
DLBCL NOS、慢性炎症関連 DLBCL、原発性皮膚 DLBCL・下肢型、Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL、THRLBCL

本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR T 細胞として目標用量 2.0×10^6（±20%）個/kg（体重が 100 kg を超える場合には 2×10^8 個/body の固定用量とし、許容最小用量は 1.0×10^6

個/kg）を 30 分以内に単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で前処置として以下の LD 化学療法を行うこととされた。なお、本品製造期間中（試験への登録から LD 化学療法前まで）に、患者の状態に応じ副腎皮質ステロイド投与が許容され、本品投与 5 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、治験責任医師の判断により救援化学療法（R-ICE[4)]、R-ESHAP[5)]、R-GDP[6)]、R-DHAP[7)] 又は R-DHAX[8)]）のいずれかを 2～3 サイクル投与（1 サイクル 2～3 週間）し、救援化学療法 2 又は 3 サイクル後に奏効が認められた被験者には HSCT 併用 HDCT を実施[9)] することとされた。救援化学療法に奏効しなかった被験者は、治験実施計画書外で本品を含む既承認の CAR T 細胞療法等の後治療を受けることが可能とされた[10)]。

(1) 前処置の化学療法（LD 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して以下の化学療法剤が用いられた。また、リンパ球数が 100/μL 未満の場合は、臨床試験のメディカルモニターに実施可否を確認の上、LD 化学療法を実施することとされた。なお、LD 化学療法完了から本品投与までの間隔は 2 日間とされ、本品の投与が延期された場合は延期が 2 週間以内であれば化学療法の再実施は不要とされた。

- シクロホスファミド（無水物として）（500 mg/m^2 を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注）、及びフルダラビンリン酸エステル（30 mg/m^2 を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注）

(2) ZUMA-7 試験の臨床成績

主要評価項目とされた Lugano 分類（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく中央判定による無イベント生存期間（無作為化日から病勢進行、新たなリンパ腫治療の開始又は死因を問わない死亡の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）の主解析

---

4) リツキシマブ 375 mg/m^2 を化学療法前に、イホスファミド（メスナ併用下）5,000 mg/m^2 24 時間持続投与を第 2 日目に、カルボプラチン AUC5（最大用量 800 mg）を第 2 日目に、エトポシド 100 mg/m^2 を第 1～3 日目にそれぞれ静脈内投与。

5) リツキシマブ 375 mg/m^2 を第 1 日目に、エトポシド 40 mg/m^2 を第 1～4 日目に、メチルプレドニゾロン 500 mg を第 1～4 日目又は第 1～5 日目に、シスプラチン 25 mg/m^2 を第 1～4 日目に、シタラビン 2,000 mg/m^2 を第 5 日目にそれぞれ静脈内投与。

6) リツキシマブ 375 mg/m^2 を第 1 日目（又は第 8 日目）に、ゲムシタビン 1,000 mg/m^2 を第 1 日目及び第 8 日目に、デキサメタゾン 40 mg を第 1～4 日目に、シスプラチン 75 mg/m^2（又はカルボプラチン AUC5）を第 1 日目にそれぞれ静脈内投与。

7) リツキシマブ 375 mg/m^2 を化学療法前に、デキサメタゾン 40 mg を第 1～4 日目に、シスプラチン 100 mg/m^2 を第 1 日目に、シタラビン 2,000 mg/m^2 1 日 2 回を第 2 日目にそれぞれ静脈内投与。

8) リツキシマブ 375 mg/m^2 を化学療法前に、デキサメタゾン 40 mg を第 1～4 日目に、シスプラチン（又はオキサリプラチン）100 mg/m^2 24 時間持続投与を第 1 日目に、シタラビン 2,000 mg/m^2 1 日 2 回を第 2 日目にそれぞれ静脈内投与。

9) 地域及び実施医療機関の基準に従って実施することとされた。

10) 標準治療群 179 例のうち、100 例（55.8%）が標準治療後の新たなリンパ腫治療として本品を含む既承認の CAR T 細胞療法を受けた。

の結果及び Kaplan- Meier 曲線は、表 10 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 log-rank 検定）。

表 10　EFS の結果（中央判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

	本品群 180 例	標準治療群 179 例
EFS イベント（%）	108（60.0）	144（80.4）
死亡（%）	11（6.1）	6（3.4）
PD（%）	82（45.6）	75（41.9）
無作為化後 150 日以内の最良治療効果が SD（%）	4（2.2）	0
新たなリンパ腫治療の開始（%）	9（5.0）	63（35.2）
本品の再投与（%）	2（1.1）	0
中央値［95%CI］（カ月）	8.3［4.5, 15.8］	2.0［1.6,2.8］
ハザード比［95%CI］*1	0.398［0.308, 0.514］	
片側 p 値*2	＜0.0001	

*1：一次治療の治療効果（一次治療抵抗性（PD、SD 又は PR）、一次治療により CR を達成後 6 カ月以内の再発、6 カ月超 12 カ月以内の再発）及び sAAIPI（0 又は 1、2 又は 3）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

*2：有意水準片側 2.5%、層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

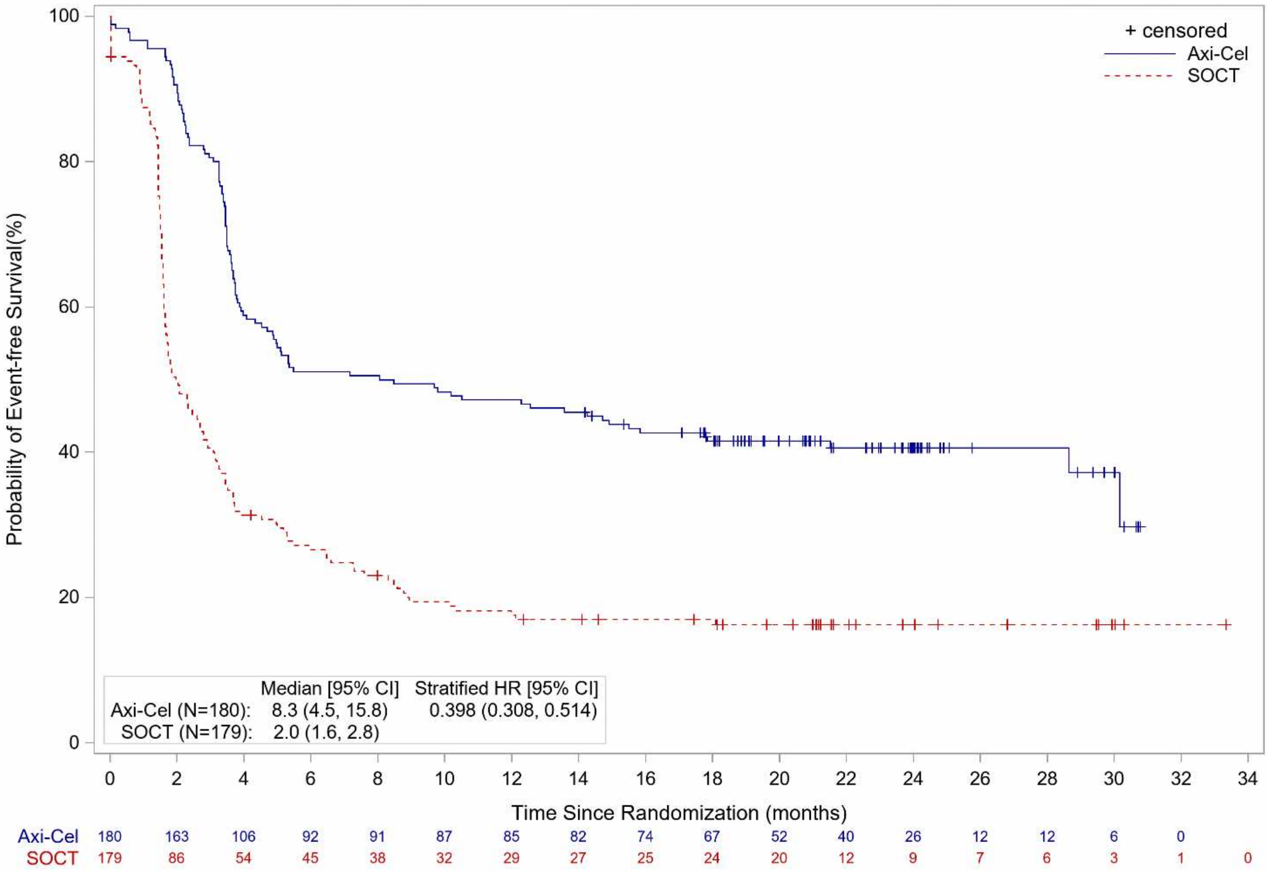


図 1　EFS の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

また、治験責任医師判定による PFS について、2021 年 3 月 18 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 11 及び図 2 のとおりであった。

表 11　PFS の結果（治験責任医師判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

	本品群 180 例	標準治療群 179 例
死亡又は増悪数（%）	96（53.3）	103（57.5）
中央値［95%CI］（カ月）	14.7［5.4, NE］	3.7［2.9, 5.3］
ハザード比［95%CI］*	0.490［0.368, 0.652］	

*：一次治療の治療効果（一次治療抵抗性（PD、SD 又は PR）、一次治療により CR を達成後 6 カ月以内の再発、6 カ月超 12 カ月以内の再発）及び sAAIPI（0 又は 1、2 又は 3）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

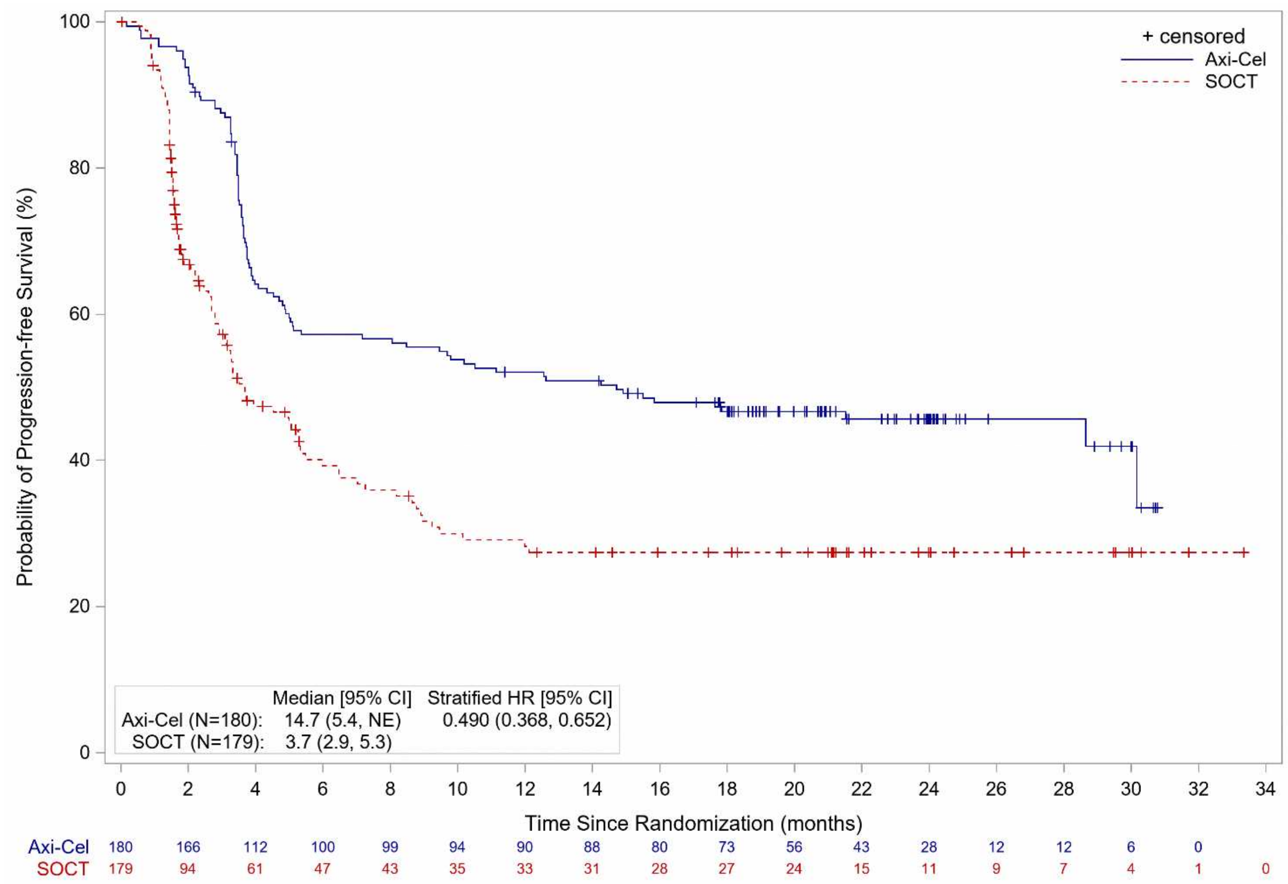


図 2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

OS について、2021 年 3 月 18 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 12 及び図 3 のとおりであった。

表 12　OS の結果（有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

	本品群 180 例	標準治療群 179 例
死亡数（%）	72（40.0）	81（45.3）
中央値［95%CI］（カ月）	NE［28.3, NE］	35.1［18.5, NE］
ハザード比［95%CI］*	0.730［0.530, 1.007］	

*：一次治療の治療効果（一次治療抵抗性（PD、SD 又は PR）、一次治療により CR を達成後 6 カ月以内の再発、6 カ月超 12 カ月以内の再発）及び sAAIPI（0 又は 1、2 又は 3）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

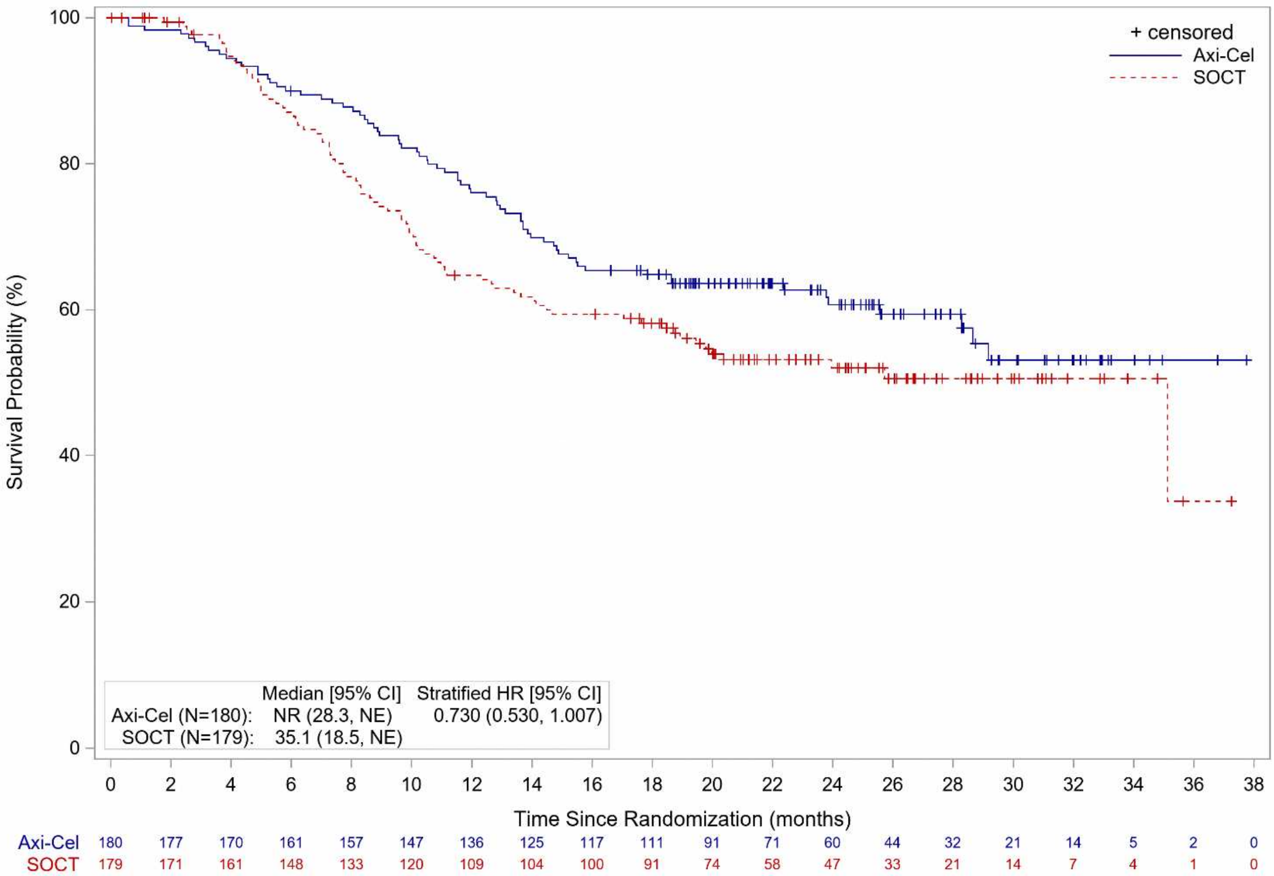


図 3　OS の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

組織型別の有効性の結果は、表 13 のとおり[11]であった。

[11] 標準治療群において、中央判定では形質転換 CLL、ALK 陽性 LBCL 及び ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断された症例が各 1 例ずつ組み入れられた。

表 13　組織型*1 別の有効性の結果
（中央判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

	DLBCL NOS		tFL		HGBCL	
	本品群 110 例	標準治療群 116 例	本品群 19 例	標準治療群 27 例	本品群 43 例	標準治療群 27 例
EFS イベント（%）	68（61.8）	97（83.6）	10（52.6）	24（88.9）	23（53.4）	18（66.7）
中央値［95%CI］（カ月）	5.4［3.9, 14.9］	1.8［1.6, 2.7］	28.6［3.6, NE］	2.7［1.6, 7.3］	21.5［3.7, NE］	2.1［1.5, 6.6］
完全奏効（CR）	70	34	16	10	30	9
完全奏効割合（%）	63.6	29.3	84.2	37.0	69.8	33.3
［95% CI*2］（%）	［53.9, 72.6］	［21.2, 38.5］	［60.4, 96.6］	［19.4, 57.6］	［53.9, 82.8］	［16.5, 54.0］
奏効（CR 又は PR）	92	57	17	15	36	12
全奏効割合（%）	83.6	49.1	89.5	55.6	83.7	44.4
［95% CI*2］（%）	［75.4, 90.0］	［39.7, 58.6］	［66.9, 98.7］	［35.3, 74.5］	［69.3, 93.2］	［25.5, 64.7］

	THRLBCL		Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL		原発性皮膚 DLBCL・下肢型	
	本品群 5 例	標準治療群 6 例	本品群 2 例	標準治療群 0 例	本品群 1 例	標準治療群 0 例
EFS イベント（%）	4（80.0）	2（33.3）	2（100）	－	1（100）	－
中央値［95%CI］（カ月）	3.7［3.0, NE］	NE［5.0, NE］	3.6［2.3, NE］	－	3.3	－
完全奏効（CR）	1	5	0	－	0	－
完全奏効割合（%）	20.0	83.3	0	－	0	－
［95% CI*2］（%）	［0.5, 71.6］	［35.9, 99.6］	［0.0, 84.2］	－	［0.0, 97.5］	－
奏効（CR 又は PR）	3	5	1	－	1	－
全奏効割合（%）	60.0	83.3	50.0	－	100	－
［95% CI*2］（%）	［14.7, 94.7］	［35.9, 99.6］	［1.3, 98.7］	－	［2.5, 100］	－

*1：組織型の判定は治験責任医師による。
*2：Clopper-Pearson 法

【安全性】

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（KTE-C19-101 試験）（ZUMA-1 試験）（データカットオフ日：2018 年 8 月 11 日）（本品投与からの観察期間の中央値［範囲］：第Ⅰ相 37.8［35.7～38.8］カ月、第Ⅱ相 27.1［22.9～32.4］カ月）

第Ⅰ相部分並びに第Ⅱ相部分のコホート1及び2において、有害事象は108/108例（100%）に認められ、副作用は107/108例（99.1%）に認められた。発現率が10%以上の副作用は表11のとおりであった。

表 11　発現率が 10%以上の副作用
（ZUMA-1 試験（第Ⅰ相部分、第Ⅱ相部分コホート 1 及び 2））

器官別大分類 　基本語 （MedDRA ver.21.0）	例数（%） 108 例 全 Grade	 Grade 3 以上
全副作用	107（99.1）	71（65.7）
血液及びリンパ系障害		
貧血	12（11.1）	9（8.3）
好中球減少症	16（14.8）	13（12.0）
FN	16（14.8）	16（14.8）
免疫系障害		
低γグロブリン血症	13（12.0）	0
代謝及び栄養障害		

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.21.0）	例数（%） 108 例 全 Grade	 Grade 3 以上
食欲減退	20（18.5）	1（0.9）
精神障害		
錯乱状態	28（25.9）	9（8.3）
神経系障害		
頭痛	24（22.2）	1（0.9）
脳症	39（36.1）	25（23.1）
振戦	30（27.8）	2（1.9）
失語症	19（17.6）	8（7.4）
傾眠	17（15.7）	8（7.4）
心臓障害		
頻脈	34（31.5）	1（0.9）
洞性頻脈	16（14.8）	0
血管障害		
低血圧	54（50.0）	12（11.1）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
低酸素症	30（27.8）	9（8.3）
胃腸障害		
悪心	18（16.7）	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	11（10.2）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	90（83.3）	13（12.0）
疲労	34（31.5）	1（0.9）
悪寒	36（33.3）	0

CTCAE ver. 4.03

第 I 相部分並びに第 II 相部分のコホート 1 及び 2 において、本品の投与期間中及び投与後から 24 カ月以内の死亡は、54/108 例に認められた。疾患進行による死亡例（46 例）及び病勢進行が確認され次の化学療法を施行した後の死亡例（4 例）を除く患者の死因は、脳損傷、頭蓋内出血、貪食細胞性組織球症及び肺塞栓各 1 例であり、うち、脳損傷及び貪食細胞性組織球症各 1 例では、本品との因果関係が否定されなかった。

国内第 II 相試験（KTEC19-A-J201 試験）（J201 試験）（データカットオフ日：2019 年 10 月 23 日）（本品投与からの観察期間の中央値［範囲］: 6.2［3.0～11.0］カ月）

有害事象は16/16例（100%）に認められ、副作用は16/16例（100%）に認められた。発現率が10%以上の副作用は表12のとおりであった。

表 12　発現率が 10%以上の副作用（J201 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.21.0）	例数（%） 16 例 全 Grade	 Grade 3 以上
全副作用	16（100）	16（100）
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	2（12.5）	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	6（37.5）	4（25.0）

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.21.0）	例数（%） 16 例 全 Grade	 Grade 3 以上
好中球減少症	6（37.5）	6（37.5）
FN	4（25.0）	4（25.0）
白血球減少症	4（25.0）	3（18.8）
血小板減少症	4（25.0）	2（12.5）
リンパ球減少症	2（12.5）	2（12.5）
免疫系障害		
低γグロブリン血症	3（18.8）	2（12.5）
代謝及び栄養障害		
食欲減退	2（12.5）	0
神経系障害		
頭痛	2（12.5）	0
血管障害		
低血圧	2（12.5）	1（6.3）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
低酸素症	2（12.5）	1（6.3）
胃腸障害		
下痢	5（31.3）	2（12.5）
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	14（87.5）	2（12.5）
倦怠感	4（25.0）	0
疲労	2（12.5）	0
臨床検査		
好中球数減少	7（43.8）	7（43.8）
血小板数減少	7（43.8）	7（43.8）
リンパ球数減少	5（31.3）	5（31.3）
白血球数減少	5（31.3）	5（31.3）
ALT 増加	2（12.5）	1（6.3）
AST 増加	2（12.5）	1（6.3）
GGT 増加	2（12.5）	2（12.5）

CTCAE ver. 4.03

投与期間中又は追跡期間中（データカットオフ日まで）の死亡は2/16例（12.5%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

海外第Ⅲ相試験（KTE-C19-107 試験）（ZUMA-7 試験）（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）（本品投与からの観察期間の中央値［範囲］: 24.9［17.5～37.8］カ月）

有害事象は本品群及び標準治療群の全例に認められ、副作用は本品群で163/170例（95.9%）、標準治療群で160/168例（95.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の副作用は表13のとおりであった。

表 13　いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用（ZUMA-7 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.23.1）	例数（%） 標準治療群 168 例 全 Grade	 Grade3 以上	 本品群 170 例 全 Grade	 Grade3 以上
全副作用	160 (95.2)	131 (78.0)	163 (95.9)	112 (65.9)

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.23.1）	例数（%）			
	標準治療群 168 例		本品群 170 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
発熱	33 (19.6)	0 (0.0)	157 (92.4)	15 (8.8)
低血圧	18 (10.7)	4 (2.4)	70 (41.2)	18 (10.6)
疲労	80 (47.6)	4 (2.4)	50 (29.4)	9 (5.3)
悪寒	8 (4.8)	0 (0.0)	45 (26.5)	1 (0.6)
頭痛	27 (16.1)	0 (0.0)	51 (30.0)	4 (2.4)
脳症	1 (0.6)	0 (0.0)	29 (17.1)	20 (11.8)
洞性頻脈	9 (5.4)	1 (0.6)	51 (30.0)	3 (1.8)
振戦	1 (0.6)	0 (0.0)	37 (21.8)	2 (1.2)
好中球減少症	28 (16.7)	27 (16.1)	48 (28.2)	43 (25.3)
錯乱状態	1 (0.6)	0 (0.0)	35 (20.6)	8 (4.7)
低酸素症	7 (4.2)	3 (1.8)	33 (19.4)	14 (8.2)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (20.6)	12 (7.1)
食欲減退	40 (23.8)	6 (3.6)	24 (14.1)	6 (3.5)
悪心	108 (64.3)	9 (5.4)	30 (17.6)	2 (1.2)
貧血	83 (49.4)	62 (36.9)	25 (14.7)	16 (9.4)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (10.6)	4 (2.4)
下痢	52 (31.0)	6 (3.6)	24 (14.1)	2 (1.2)
低γグロブリン血症	1 (0.6)	0 (0.0)	17 (10.0)	0 (0.0)
好中球数減少	45 (26.8)	45 (26.8)	22 (12.9)	21 (12.4)
嘔吐	49 (29.2)	1 (0.6)	17 (10.0)	0 (0.0)
血小板減少症	39 (23.2)	35 (20.8)	16 (9.4)	12 (7.1)
発熱性好中球減少症	43 (25.6)	43 (25.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
白血球数減少	37 (22.0)	31 (18.5)	13 (7.6)	12 (7.1)

CTCAE ver. 4.03

本品群では、本品の投与期間中及び投与後からデータカットオフ日までの死亡は、64/170 例に認められた。死亡に至った有害事象は 14 例に発現し、その内訳は、B 細胞リンパ腫（7 例）、COVID-19（2 例）、B 型肝炎再活性化、肺腺癌、心筋梗塞、進行性多巣性白質脳症、及び敗血症（各 1 例）であった。うち、B 型肝炎再活性化 1 例では、本品との因果関係が否定されなかった。
標準治療群では、救援化学療法による標準治療投与中及び投与後からデータカットオフ日までの死亡は、78/168 例に認められた。死亡に至った有害事象は 7 例に発現し、その内訳は、B 細胞リンパ腫（5 例）、心停止及び急性呼吸窮迫症候群（各 1 例）であった。心停止及び急性呼吸窮迫症候群は、HDCT との因果関係が否定されなかった。

4．施設について

本品の製造には白血球のアフェレーシスが必要なこと、LD 化学療法や本品の投与に際して重篤な有害事象が認められる可能性が高いことから、本品の投与が適切な患者を診断・特

定し、本品の投与により重篤な副作用が発現した際に対応することが必要である。したがって、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

① 施設について

①-1 下記の（1）～（4）のすべてに該当する施設であること。

(1) 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー1）又は認定カテゴリー1に準ずる診療科（認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科）を有すること。

(2) 有害事象に対する全身管理が可能なICU等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1日につき）「1」特定集中治療室管理料 1から「６」特定集中治療室管理料６のいずれかを届け出ている医療機関）。

(3) アフェレーシス機器の使用に熟知した医療スタッフ（医師、看護師又は臨床工学技士）が配置されており、アフェレーシス中には少なくとも1名の医療スタッフ（医師、看護師又は臨床工学技士）による常時監視体制及び医師への連絡体制が整っていること。

(4) 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関連学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

①-2 診断、治療、及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、治療の責任者を含めて複数名配置されていること。具体的には、以下の（1）～（3）のすべてに該当する医師が治療の責任者として1名配置されているとともに、（1）に該当する医師が1名以上配置されていること。

(1) 医師免許取得後、6年以上の臨床経験を有し、うち3年以上は、血液悪性腫瘍の研修を行っていること。

(2) 造血細胞移植に関する内科研修による診療実績が通算1年以上あり、必要な経験と学識技術を習得していること。

(3) 同種造血細胞移植の診療実績が5例以上あること。

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 不具合・副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。特に、サイトカイン放出症候群（CRS）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。

③-2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 不具合・副作用の診断や対応に関して

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本品の有効性が確認されている。なお、組織型についてはWHO分類改訂第四版（表14）に基づく。

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

- DLBCL、PMBCL、tFL、HGBCL

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。

② 下記に該当する患者は、本品の投与対象とならない。

- 一次治療によりCRを達成したが、治療終了後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
- 自家HSCTに適応がない再発の患者で、化学療法歴が1ラインのみの場合
- 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（CNS）にリンパ腫病変が認められる患者
- 同種造血幹細胞移植の治療歴のある患者
- 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
- 過去3年以内に他の悪性疾患（悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、上皮内がん（例：子宮頸部、膀胱、乳房）又は濾胞性リンパ腫を除く）の既往歴のある患者

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。

- 一度解凍した本品を再凍結した場合
- 本品の成分に対する過敏症の既往歴がある場合
- 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合

② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の安全性が確立されておらず、本品の投与対象とならない。

- ECOG Performance Statusが2-4[12)]の患者
- 制御不能又は静注による抗菌剤投与が必要な感染症を有している患者

12) ECOG Performance Status

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

表 14　大細胞型 B 細胞リンパ腫の組織分類（WHO 分類改訂第四版）

Diffuse large B-cell lymphoma, NOS（DLBCL・非特定型）
Other lymphomas of large B cells（その他の大細胞型 B 細胞リンパ腫） • T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma（T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫） • Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS（原発性中枢神経系 DLBCL） • Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type（原発性皮膚 DLBCL・下肢型） • EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS（Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL・非特異型） • Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation（慢性炎症に伴う DLBCL） • Lymphomatoid granulomatosis（リンパ腫様肉芽腫症） • *Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement（IRF4 転座を伴う大細胞型 B 細胞リンパ腫）* • Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma（原発性縦隔胸腺大細胞型 B 細胞リンパ腫） • Intravascular large B-cell lymphoma（血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫） • ALK-positive large B-cell lymphoma（ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫） • Plasmablastic lymphoma（形質芽球性リンパ腫） • *HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS（HHV8 陽性 DLBCL・非特異型）* • Primary effusion lymphoma（原発性体腔液リンパ腫）
High-grade B-cell lymphoma（高悪性度 B 細胞リンパ腫） • High-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements（*MYC* および *BCL2* と *BCL6* の両方か一方の再構成伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫） • High-grade B-cell lymphoma, NOS（高悪性度 B 細胞リンパ腫・非特異型）
B-cell lymphoma, unclassifiable　(B 細胞リンパ腫・分類不能） • B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classic Hodgkin lymphoma（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う B 細胞リンパ腫・分類不能型）

Provisional entities are listed in italics.

6. 投与に際して留意すべき事項

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。

② 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すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 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。また、infusion reaction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。
- 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、徴候又は症状（発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、倦怠感、頻呼吸、不整脈、心不全、腎不全、呼吸困難、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。異常が認められた場合は、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（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。なお、ZUMA-1試験、J201試験、及びZUMA-7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2.0日（1～12日）、2.0（1～11日）及び3.0日（1～10日）であり、臨床試験を踏まえた管理アルゴリズムは表15のとおりである。

表15　CRSの管理アルゴリズム

重症度分類*1	対処法	トシリズマブ*2	副腎皮質ステロイド
Grade 1	• 施設の標準治療による対症療法を行う。 • 神経状態を注意深くモニタリングする。	• 24時間後に改善しない場合、Grade 2と同様に管理する。	• 3日後に改善しない場合、デキサメタゾン10 mgを1回静脈内投与する。
Grade 2	• 必要に応じて連続的に心電図及び酸素飽和度をモニタリングする。 • 低血圧に対し、補液（等張液0.5～1.0 L）を行い、補液に反応しない場合には、昇圧剤の投与を行う。 • 必要に応じて酸素投与を行う。	• 8 mg/kg（最大800 mg/body）を1時間かけて静脈内投与する。 • 静脈内補液や酸素補充の増量に反応しない場合、必要に応じて8時間ごとに反復投与する。 • 投与回数は、24時間で最大3回までとする。ただ	• デキサメタゾン10 mgを1日1回静脈内投与する。 • 改善した場合、Grade 1以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。

重症度分類*1	対処法	トシリズマブ*2	副腎皮質ステロイド
		し、CRS の徴候及び症状に臨床的改善が認められない場合は、最大 4 回まで投与する。 • 改善した場合、上記の Grade 1 と同様に管理する。	
	• 改善しない場合、Grade 3 と同様に管理する。		
Grade 3	• 管理治療室又は ICU での管理を行う。	• Grade 2 と同様に管理する。 • 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理する。	• デキサメタゾン 10 mg を 1 日 3 回静脈内投与する。 • 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理し、Grade 1 以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	• 改善しない場合、Grade 4 と同様に管理する。		
Grade 4	• Grade 3 と同様に管理する。 • 人工呼吸及び/又は腎代替療法を要する場合がある。	• Grade 2 と同様に管理する。 • 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理する。	• メチルプレドニゾロン 1000 mg を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与する。 • 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理し、Grade 1 以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	• 改善しない場合、メチルプレドニゾロン 1000 mg 1 日 2～3 回静脈内投与、又は別の治療*3 を検討する。		

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

*2：トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの添付文書、適正使用ガイド、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市販後の副作用情報報告等を熟読すること。

*3：免疫グロブリン静注療法、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン等（これらに限定せず）の治療の開始を考慮すること。

- 神経系事象があらわれることがあるので、徴候又は症状（脳症、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、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。異常が認められた場合は、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等に従い、適切な処置を行うこと。臨床試験を踏まえた管理アルゴリズムは表16のとおりである。

表16　神経系事象の管理アルゴリズム

<table>
<tr><th>重症度分類[*1]</th><th>対処法</th><th>トシリズマブ[*2]</th><th>副腎皮質ステロイド</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 1</td><td>• 施設の標準治療による対症療法を行う。
• 神経状態を注意深くモニタリングする。</td><td>CRS 合併なし
• 投与しない。
CRS 合併あり
• 24 時間後に改善しない場合、Grade 2 と同様に管理する。</td><td>• デキサメタゾン 10 mg を 1 回静脈内投与する。
• 2 日後に改善しない場合、再度、デキサメタゾン 10 mg を 1 回静脈内投与する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">• 鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与[*3]を考慮</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 2</td><td>• 必要に応じて連続的に心電図及び酸素飽和度をモニタリングする。
• 眼底検査及びグラスゴー・コーマ・スケールを含む一連の神経学的検査を行い、神経状態を注意深くモニタリングする。神経科による診察を考慮する。
• 次の検査に禁忌がなければ実施する。
脳イメージング（例：MRI）、脳電図及び腰椎穿刺（初圧も測定）
• 痙攣発作が認められる場合は抗痙攣薬を投与する。</td><td>CRS 合併なし
• 投与しない。

CRS 合併あり
• 8 mg/kg （最大 800 mg/body）を 1 時間かけて静脈内投与する。
• 静脈内補液や酸素補充の増量に反応しない場合、必要に応じて 8 時間ごとに反復投与する。
• 投与回数は、24 時間で最大 3 回までとする。ただし、CRS の徴候及び症状に臨床的改善が認められない場合は、最大 4 回まで投与する。

• 改善した場合、上記の Grade 1 と同様に管理する。</td><td>• デキサメタゾン 10 mg を 1 日 4 回静脈内投与する。

• 改善した場合、Grade 1 以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">• 鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与[*3]を考慮
• 改善しない場合、Grade 3 と同様に管理する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 3</td><td>• 管理治療室又は ICU での管理を行う。</td><td>CRS 合併なし
• 投与しない。

CRS 合併あり
• Grade 2 と同様に管理する。</td><td>• メチルプレドニゾロン 1000 mg を 1 日 1 回静脈内投与する。
• 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理し、Grade 1 以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">• 鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与[*3]を考慮
• 改善しない場合には、Grade 4 と同様に管理する。</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>• Grade 3 と同様に管理する。
• 人工呼吸を要する場合がある。</td><td>CRS 合併なし
• 投与しない。
CRS 合併あり
• Grade 2 と同様に管理する。</td><td>• メチルプレドニゾロン 1000 mg を 1 日 2 回静脈内投与する。
• 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理し、Grade 1 以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。</td></tr>
</table>

重症度分類*1	対処法	トシリズマブ*2	副腎皮質ステロイド
	• 鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与*3 を考慮 • 改善しない場合、メチルプレドニゾロン 1000 mg 1 日 3 回静脈内投与、又は別の治療*4 を検討する。		

*1：有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events： CTCAE）に基づく。

*2：トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの添付文書、適正使用ガイド、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市販後の副作用情報報告等を熟読すること。

*3：ZUMA-1 試験及び ZUMA-7 試験では痙攣予防として主にレベチラセタムが使用された。

*4：免疫グロブリン静注療法、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン等（これらに限定せず）の治療の開始を考慮すること。

- 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。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。なお、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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

別添３

最適使用推進ガイドライン

チサゲンレクルユーセル

（販売名：キムリア点滴静注）

～**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～

令和元年５月（令和６年５月改訂）

厚生労働省

目次

1．はじめに

再生医療等製品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により革新的な新規作用機序を示す再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を示す再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該再生医療等製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の再生医療等製品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本血液学会、一般社団法人日本小児血液・がん学会、一般社団法人日本輸血・細胞治療学会、一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会、日本血液疾患免疫療法学会、一般社団法人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、一般社団法人日本臨床内科医会、一般社団法人日本骨髄腫学会の協力のもと作成した。

対象となる再生医療等製品：キムリア点滴静注（一般的名称：チサゲンレクルユーセル）

対象となる効能、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

対象となる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）500 mg/m^2 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 30 mg/m^2 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 500 mg/m^2 を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m^2 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）250 mg/m^2 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 25 mg/m^2 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 90 mg/m^2 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 v4.03 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 50 kg 以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として 0.2×10^6～5.0×10^6 個/kg
- 体重 50 kg 超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として 0.1×10^8～2.5×10^8 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 0.6×10^8～6.0×10^8 個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

製造販売業者：ノバルティスファーマ株式会社

（参考：本品の投与による副作用の治療に用いる薬剤について）

トシリズマブ（遺伝子組換え）注の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

用法及び用量：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重 30 kg 以上は 1 回 8 mg/kg、体重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を点滴静注する。

2．本品の特徴、作用機序

キムリア点滴静注（一般名：チサゲンレクルユーセル、以下、「本品」という）は、患者末梢血由来のT細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いてCD19を特異的に認識するキメラ抗原受容体（CAR）を導入し、培養・増殖させたT細胞を構成細胞とし、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、点滴で静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入されるCARは、CD19を特異的に認識するマウス由来scFv、ヒトCD8αヒンジ及び膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナル伝達ドメインであるCD3-ζ及び4-1BBから構成され、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、CD19陽性のB細胞性の腫瘍に対し、腫瘍細胞を死滅させる効果が長期に持続することが期待される。

本品の製造に先立ち白血球アフェレーシスを行う必要があり、本品投与前には移植細胞の生着促進等を目的としたリンパ球除去化学療法（以下、「LD化学療法」という）を行う（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LD化学療法を省略することができる）。さらに本品の投与によりサイトカイン放出症候群（以下、「CRS」という）等の重篤な又は死亡に至る可能性がある副作用が認められる可能性がある。したがって、アフェレーシスの実施中、LD化学療法の実施中、本品の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師により、必要に応じてICU等において集学的な全身管理を含む適切な措置を行う必要がある。

3. 臨床成績

【有効性】

3.1 小児及び若年成人（AYA）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病

小児及びAYAの再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病（以下、「B-ALL」という）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅱ相試験（CTL019B2202試験）

3歳（スクリーニング時）～21歳（B-ALLの初回診断時）[注1]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相試験が実施された[注2]。

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50 kg以下の場合には目標用量（本品の製造において目標とされる用量）2.0×10^6～5.0×10^6個/kg（許容用量（本品の投与が許容される用量）：0.2×10^6～5.0×10^6個/kg）、体重50 kg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。

なお、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、本品の投与予定日の1週間前以内の末梢血白血球数が1,000/µLを超える場合、本品投与の2日前までに以下のLD化学療法を前処置として行うこととされた。

（1）前処置の化学療法（LD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、本品の投与前の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（30 mg/m^{2}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）500 mg/m^{2}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。］

[注1] 3～23歳までの患者が組み入れられた。なお、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海外第Ⅱ相試験（B2205J試験）では、3～25歳までの患者が組入れられた。

[注2] 登録から本品投与までの期間の中央値（範囲）は45日（30日～105日）であった。

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（500 mg/m^2 を 1 日 1 回、計 2 日静注）及びエトポシド（150 mg/m^2 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NCCNガイドライン2013年度版を参考に製造販売業者が作成した効果判定基準に基づく中央判定による全寛解率（完全寛解（以下、「CR」という）又は血球数回復が不完全な完全寛解（以下、「CRi」という）を達成した患者の割合）の中間解析時点の結果は、表1のとおりであった。

表 1　全寛解率の中間解析結果
（中央判定、中間解析時点の有効性の対象集団、2016 年 8 月 17 日データカットオフ）

	例数（%）
	全体集団 50 例
CR	34（68.0）
CRi	7（14.0）
無効又は再発	4（8.0）
不明	5（10.0）
寛解（CR 及び CRi） （全寛解率［98.9%CI*］（%））	41 （82.0［64.5, 93.3］）

*：Clopper-Pearson 法

さらに、中央判定による全寛解率の最終解析時点の結果は、表2のとおりであった。

表 2　全寛解率の最終解析結果
（中央判定、有効性の解析対象集団、2017 年 4 月 25 日データカットオフ）

	例数（%）	
	全体集団 75 例	日本人集団 2 例
CR	45（60.0）	0
CRi	16（21.3）	1（50.0）
無効又は再発	6（8.0）	1（50.0）
不明	8（10.7）	0
寛解（CR 及び CRi） （全寛解率［95%CI*］（%））	61 （81.3［70.7, 89.4］）	1 （50.0［1.3, 98.7］）

*：Clopper-Pearson 法

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

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」という）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第 II 相試験（CTL019C2201 試験）

18 歳以上の再発又は難治性の成人 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 相試験が実施された[注3]。

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（本品の製造において目標とされる用量）5.0×10^8 個（許容用量（本品の投与が許容される用量）: 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。

なお、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、本品の投与予定日の 1 週間前以内の末梢血白血球数が 1,000/μL を超える場合、本品投与の 2 日前までに以下の LD 化学療法を前処置として行うこととされた。

（1）前処置の化学療法（LD 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（25 mg/m^2 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）250 mg/m^2 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 90 mg/m^2 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国際悪性リンパ腫会議により纏められた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率（完全奏効（以下、「CR」という）又は部分奏効（以下、「PR」

[注3]　登録から本品投与までの期間の中央値（範囲）は 54 日（30 日～357 日）であった。

という）が達成された患者の割合）の中間解析時点の結果は、表 3 のとおりであった。

表 3　奏効率の中間解析結果
（中央判定、中間解析対象集団、2016 年 12 月 20 日データカットオフ）

	例数（%）	
	全体集団 51 例	日本人集団 2 例
CR	22（43.1）	1（50.0）
PR	8（15.7）	1（50.0）
SD	6（11.8）	0
PD	12（23.5）	0
不明	3（5.9）	0
奏効（CR+PR） （奏効率［99.06%CI*］（%））	30 （58.8［39.8, 76.1］）	2 （100［6.9, 100］）

*：Clopper-Pearson 法

さらに、中央判定による奏効率の主要解析時点の結果は、表 4 のとおりであった。

表 4　奏効率の主要解析結果
（中央判定、有効性の解析対象集団、2017 年 3 月 8 日データカットオフ）

	例数（%）	
	全体集団 81 例	日本人集団 2 例
CR	32（39.5）	1（50.0）
PR	11（13.6）	1（50.0）
SD	11（13.6）	0
PD	18（22.2）	0
不明	9（11.1）	0
奏効（CR+PR） （奏効率［95%CI*］（%））	43 （53.1［41.7, 64.3］）	2 （100［15.8, 100］）

*：Clopper-Pearson 法

3.3　再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（以下、「FL」という）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第 II 相試験（CTL019E2202 試験）

18 歳以上の再発又は難治性の 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 相試験が実施された [注4]。

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

[注4]　登録から本品投与までの期間の中央値（範囲）は 46 日（23 日～127 日）であった。

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 ヵ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 ヵ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。

なお、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、本品投与の 2 日前までに以下の LD 化学療法を前処置として行うこととされた。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、患者の状態に応じて治験責任医師の判断により LD 化学療法を省略してよいとされた。

（1）前処置の化学療法（LD 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。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（25 mg/m^2 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）250 mg/m^2 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 90 mg/m^2 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国際悪性リンパ腫会議により纏められた Lugano 基準に基づく中央判定による完全奏効率が達成された患者の割合の中間解析時点の結果は、表 5 のとおりであった。

表 5　完全奏効率の中間解析結果
（中央判定、中間解析対象集団、2020 年 5 月 26 日データカットオフ）

	例数（%） 全体集団 52 例
CR	34（65.4）
PR	9（17.3）
SD	1（1.9）
PD	7（13.5）
不明	1（1.9）
完全奏効（CR） （完全奏効率［99.5%CI*］（%））	34 （65.4［45.1, 82.4］）

*：Clopper-Pearson 法

さらに、中央判定による完全奏効率の 12 ヵ月追跡調査解析時点の結果は、表 6 のとおりであった。

表 6　完全奏効率の 12 ヵ月追跡調査解析結果
（中央判定、有効性の解析対象集団、2021 年 3 月 29 日データカットオフ）

	例数（%）	
	全体集団 94 例	日本人集団 8 例
CR	65 (69.1)	8（100）
PR	16 (17.0)	0
SD	3 (3.2)	0
PD	9 (9.6)	0
不明	1 (1.1)	0
完全奏効（CR） （完全奏効率［95%CI*］（%））	65 （69.1［58.8, 78.3］）	8 （100［63.1, 100］）

*：Clopper-Pearson 法

【安全性】

国際共同第Ⅱ相試験（CTL019B2202 試験、データカットオフ日：2017 年 4 月 25 日）

有害事象は 75/75 例（100%）に認められ、副作用は 71/75 例（94.7%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は表 7 のとおりであった。

表 7　発現率が 5%以上の副作用

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.20.0）	例数（%） 75 例 全 Grade		Grade 3 以上	
全副作用	71	(94.7)	55	(73.3)
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	20	(26.7)	20	(26.7)
貧血	13	(17.3)	3	(4.0)
播種性血管内凝固	5	(6.7)	1	(1.3)
貪食細胞性組織球症	5	(6.7)	3	(4.0)
血小板減少症	5	(6.7)	5	(6.7)
好中球減少症	4	(5.3)	3	(4.0)
心臓障害				
頻脈	16	(21.3)	3	(4.0)
胃腸障害				
悪心	10	(13.3)	1	(1.3)

嘔吐	10	(13.3)	0	
腹痛	8	(10.7)	2	(2.7)
下痢	8	(10.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	19	(25.3)	7	(9.3)
疲労	9	(12.0)	0	
顔面浮腫	5	(6.7)	1	(1.3)
免疫系障害				
サイトカイン放出症候群	58	(77.3)	35	(46.7)
低γグロブリン血症	22	(29.3)	2	(2.7)
免疫不全症	4	(5.3)	4	(5.3)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(17.3)	7	(9.3)
血小板数減少	12	(16.0)	7	(9.3)
白血球数減少	12	(16.0)	7	(9.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(14.7)	4	(5.3)
血中ビリルビン増加	11	(14.7)	8	(10.7)
リンパ球数減少	11	(14.7)	10	(13.3)
好中球数減少	10	(13.3)	8	(10.7)
国際標準比増加	7	(9.3)	0	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6	(8.0)	1	(1.3)
血中免疫グロブリンＡ減少	6	(8.0)	1	(1.3)
血中フィブリノゲン減少	5	(6.7)	1	(1.3)
血中免疫グロブリンM減少	5	(6.7)	1	(1.3)
血中クレアチニン増加	4	(5.3)	3	(4.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	15	(20.0)	7	(9.3)
低リン酸血症	10	(13.3)	6	(8.0)
低カルシウム血症	9	(12.0)	3	(4.0)
低カリウム血症	9	(12.0)	6	(8.0)
水分過負荷	6	(8.0)	4	(5.3)
低アルブミン血症	5	(6.7)	1	(1.3)
高尿酸血症	4	(5.3)	1	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	7	(9.3)	0	
四肢痛	6	(8.0)	0	
神経系障害				
頭痛	13	(17.3)	2	(2.7)

脳症	6	(8.0)	4	(5.3)
精神障害				
譫妄	7	(9.3)	3	(4.0)
錯乱状態	6	(8.0)	0	
腎および尿路障害				
急性腎障害	8	(10.7)	6	(8.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
低酸素症	11	(14.7)	8	(10.7)
肺水腫	9	(12.0)	5	(6.7)
胸水	8	(10.7)	3	(4.0)
頻呼吸	7	(9.3)	3	(4.0)
血管障害				
低血圧	19	(25.3)	13	(17.3)
高血圧	5	(6.7)	1	(1.3)

本品投与後から 30 日以内に 2/75 例（2.7%）の死亡が認められた。死因は、疾患進行及び脳出血各 1 例であり、そのうち脳出血 1 例では、本品及び LD 化学療法のいずれか又は両方との因果関係は否定されなかった。また、本品投与後 30 日超において、17/75 例（22.7%）の死亡が認められ、死因は疾患進行 12 例、脳炎、全身性真菌症、細菌性下気道感染、肝胆道系疾患及び死因不明各 1 例であり、そのうち、脳炎 1 例は本品及び LD 化学療法のいずれか又は両方との因果関係が否定されず、全身性真菌症 1 例については本品との因果関係が否定されなかった。日本人患者における有害事象による死亡は認められなかった。

国際共同第Ⅱ相試験（CTL019C2201 試験、データカットオフ日：2017 年 12 月 8 日）

有害事象は 111/111 例（100%）に認められ、副作用は 99/111 例（89.2%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は表 8 のとおりであった。

表 8　発現率が 5%以上の副作用

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.20.1）	例数（%） 111 例 全 Grade		Grade 3 以上	
全副作用	99	(89.2)	70	(63.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	21	(18.9)	16	(14.4)
発熱性好中球減少症	14	(12.6)	14	(12.6)
好中球減少症	7	(6.3)	7	(6.3)
心臓障害				
頻脈	11	(9.9)	3	(2.7)
胃腸障害				
下痢	11	(9.9)	1	(0.9)
悪心	10	(9.0)	1	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	28	(25.2)	4	(3.6)
疲労	15	(13.5)	4	(3.6)
悪寒	9	(8.1)	0	
免疫系障害				
サイトカイン放出症候群	64	(57.7)	24	(21.6)
低γグロブリン血症	7	(6.3)	2	(1.8)
臨床検査				
好中球数減少	22	(19.8)	22	(19.8)
血小板数減少	19	(17.1)	13	(11.7)
白血球数減少	17	(15.3)	15	(13.5)
血中クレアチニン増加	7	(6.3)	4	(3.6)
神経系障害				
頭痛	10	(9.0)	1	(0.9)
脳症	7	(6.3)	5	(4.5)
浮動性めまい	6	(5.4)	0	
精神障害				
錯乱状態	6	(5.4)	1	(0.9)
腎および尿路障害				

急性腎障害	6	(5.4)	4	(3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	8	(7.2)	2	(1.8)
低酸素症	6	(5.4)	3	(2.7)
血管障害				
低血圧	23	(20.7)	9	(8.1)

本品投与後から 30 日以内において、3/111 例（2.7%）の死亡が認められた。死因は、疾患進行 3 例であり、いずれも本品又は LD 化学療法との因果関係は否定された。また、本品投与後 30 日超において、50/111 例（45.0%）の死亡が認められた。死因は、疾患進行 42 例、多臓器機能不全症候群 2 例、脳出血、出血性十二指腸潰瘍、神経内分泌癌、肺出血、慢性腎臓病及び敗血症各 1 例であり、そのうち肺出血 1 例は本品及び LD 化学療法のいずれか又は両方との因果関係が否定されなかった。日本人患者において、有害事象による死亡は認められなかった。

国際共同第Ⅱ相試験（CTL019E2202 試験、データカットオフ日：2021 年 3 月 29 日）

有害事象は 96/97 例（99.0%）に認められ、副作用は 76/97 例（78.4%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は表 9 のとおりであった。

表 9　発現率が 5%以上の副作用

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.24.0）	例数（%） 97 例 全 Grade		Grade 3 以上	
全副作用	76	(78.4)	45	(46.4)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	20	(20.6)	20	(20.6)
貧血	13	(13.4)	7	(7.2)
血小板減少症	7	(7.2)	5	(5.2)
発熱性好中球減少症	6	(6.2)	6	(6.2)
胃腸障害				
悪心	6	(6.2)	2	(2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	7	(7.2)	3	(3.1)
発熱	6	(6.2)	1	(1.0)
免疫系障害				
サイトカイン放出症候群	47	(48.5)	1	(1.0)
低γグロブリン血症	10	(10.3)	1	(1.0)
臨床検査				
好中球数減少	10	(10.3)	9	(9.3)
白血球数減少	8	(8.2)	6	(6.2)
リンパ球数減少	6	(6.2)	5	(5.2)
血小板数減少	6	(6.2)	4	(4.1)
神経系障害				
頭痛	7	(7.2)	0	

本品投与後から 30 日以内において、死亡は認められなかった。本品投与後 30 日超においては、7/97 例（7.2%）の死亡が認められた。死因は、疾患進行 5 例、CRS 及び安楽死各 1 例であった。日本人患者 1 例において発現した CRS は、本品と死亡の因果関係が否定されなかった。

4. 施設について

本品の製造には白血球のアフェレーシスが必要なこと、LD 化学療法や本品の投与に際して重篤な有害事象が認められる可能性が高いことから、本品の投与が適切な患者を診断・特定し、本品の投与により重篤な副作用が発現した際に対応することが必要である。したがって、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

① 施設について

① -1 下記の（1）～（5）のすべてに該当する施設であること

（1） 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー1）又は認定カテゴリー1 に準ずる診療科（認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科）を有すること。

（2） 有害事象に対する全身管理が可能な ICU 又は PICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「６」特定集中治療室管理料 6 のいずれか、又は A301-4 小児特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」7 日以内の期間又は「2」8 日以上の期間のいずれかを届け出ている医療機関）。

（3） 本品の製造に必要な細胞調製及び検査が適切に行えるよう、設備、手順書が整備されているとともに、通算 2 年以上かつ 10 件以上の細胞調製実績を有する医療スタッフ（医師、臨床検査技師、衛生検査技師、臨床工学技士、薬剤師又は看護師）が 1 名以上配置されていること。

（4） アフェレーシス機器の使用に熟知した医療スタッフ（医師、看護師又は臨床工学技士）が配置されており、アフェレーシス中には少なくとも 1 名の医療スタッフ（医師、看護師又は臨床工学技士）による常時監視体制及び医師への連絡体制が整っていること。

（5） 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関連学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

① **-2** B-ALL、 DLBCL 又は FL の診断、治療、及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、治療の責任者を含めて複数名配置されていること。具体的には、表 10 の（1）～（3）のすべてに該当する医師が治療の責任者として 1 名配置されているとともに、表 10 の（1）に該当する医師が 1 名以上配置されていること。

表 10　治療の責任者等に関する要件

（1）	医師免許取得後、6 年以上の臨床経験を有し、うち 3 年以上は、血液悪性腫瘍の研修を行っていること。又は、医師免許取得後、7 年以上の臨床経験を有し、うち 5 年以上の小児血液悪性腫瘍の研修を行っていること。
（2）	造血細胞移植に関する内科又は小児科研修による診療実績が通算 1 年以上あり、必要な経験と学識技術を習得していること。
（3）	同種造血細胞移植の診療実績が 5 例以上あること

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 不具合・副作用への対応について

③ -1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。特に、CRS 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されていること。

③-2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

B-ALL、DLBCL 又は FL の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③ -3 不具合・副作用の診断や対応に関して

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

5.1 B-ALL

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本品の有効性が確認されている。

以下のいずれかの条件を満たす、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 CD19 陽性の再発又は難治性の B-ALL 患者

- 2 回以上の骨髄再発が認められた
- 同種 HSCT 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
- 同種 HSCT の適応とならない（併存疾患がある、何らかの禁忌がある、適切なドナーがいない、移植歴がある場合）
- 標準の化学療法レジメンを 2 サイクル受けた後でも完全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完全寛解を達成しないと定義される化学療法難治性
- フィラデルフィア染色体陽性の患者では TKI 不耐もしくは禁忌又は 2 種類以上の TKI を受けても奏効が得られない

② 下記に該当する患者は、本品の投与対象とならない。

- 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ない患者
- 本品の投与時に 26 歳以上の患者
- 髄外単独病変の再発の患者
- 骨髄機能不全を合併する遺伝性疾患（ファンコニ貧血、重症先天性好中球減少症、Shwachman-Diamond 症候群等、ただし、ダウン症候群は除く）の患者
- バーキットリンパ腫/白血病の患者
- 悪性腫瘍（白血病）の活動性の中枢神経系（CNS）浸潤のある患者
- 他の悪性腫瘍を合併している患者
- Grade 2～4 の急性移植片対宿主病を合併している患者
- 広汎性 [注5] 慢性移植片対宿主病を合併している患者
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者
- 同種 HSCT を受けてから 6 カ月未満の患者

[注5] 以下の①～③のいずれかに該当する場合と定義

① 全身の皮膚症状（体表面の 50%以上）がある

② 局所的な皮膚症状及び/又は肝機能不全、及び、以下のうちいずれか 1 つ以上の症状がある

- 肝組織に活動性の慢性肝炎，架橋壊死，肝硬変がある場合
- 眼症状（シルマー試験で 5 mm 未満）がある場合
- 口唇生検で小唾液腺又は口腔粘膜に病変がある場合
- 他の標的臓器に病変がある場合

③ 2 つ以上の標的臓器に病変がある場合

- 本品の投与歴のある患者

③ 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン（2016 年版）（日本小児血液・がん学会編）において、初発の患者で標準的な化学療法を 1 回施行した後に同種 HSCT の適応を検討する対象として、1 歳以上の患者で、かつ hypodiploid（低二倍体）又は微小残存病変（MRD）が持続している患者等、再発リスクが高い場合が示されている。この場合、「同種 HSCT の適応とならない又は同種 HSCT 後に再発した場合」として、本品の投与を考慮できる。

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。
- 一度解凍した本品を再凍結した場合
- 患者に本品の成分に対する過敏症の既往歴がある場合
- 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合

② 下記に該当する患者に対する本品の投与及び使用方法については、本品の安全性が確立されておらず、本品の投与対象とならない。
- カルノフスキースコア（16 歳以上の場合）又はランスキースコア（15 歳以下の場合）で 50 未満の患者（注6）

（注6） カルノフスキースコア及びランスキースコア

	カルノフスキースコア	ランスキースコア
正常な活動及び作業を行うことができる。		正常な活動を行うことができる。
100	正常で愁訴なし。疾患を認めない	完全に活動的
90	正常な活動を行うことができる。疾患の軽微な徴候又は症状	身体的に激しい遊びがわずかに制限される
80	努力を伴う正常な活動。疾患の若干の徴候又は症状	激しい遊びが制限される。疲れやすいが、それ以外は活動的
作業できない。自宅で生活し，最も必要な自分自身のことの世話ができる。		軽度から中等度の制限
70	自分の世話ができる。正常な活動又は活動的な作業を行うことができない。	活動的な遊びが大きく制限され，かつその時間が短い。
60	たまの補助を必要とするが、最も必要な自分自身の世話をすることができる。	起きている時間が 50%以下で、補助/監視が付いて活動的な遊びは限られる
50	かなりの補助及び頻回の医療的ケアを必要とする	すべての活動的な遊びにかなりの補助が必要、おとなしい遊びは十分に行うことができる。
自身の世話ができない。施設や病院のケアと同等の世話が必要。		中等度から重度の制限。
40	体が不自由である。特別な世話又は補助を必要とする。	おとなしい遊びを始めることができる。
30	著しく体が不自由である。死は差し迫っていないが、入院が指示される。	おとなしい遊びにかなりの補助が必要。
20	重症。入院が必要。活動的な支持療法が必要。	他者が始めた非常に受動的な活動に制限される（テレビなど）。
10	瀕死。致命的な経過が急速に進行する。	完全に体が不自由である。受動的な遊びさえもできない。
0	死亡。	無反応。

- 制御不能で生命の危険がある感染症を有している患者（本品の投与前 72 時間以内に血液培養陽性である場合、抗菌薬や抗真菌剤の投与にもかかわらず増悪傾向を示す場合等）

5.2 DLBCL

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本品の有効性が確認されている。
以下のいずれかの条件を満たす、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再発又は難治性の DLBCL 患者であって、かつ、自家 HSCT の適応とならない（併存疾患がある、何らかの禁忌がある、造血幹細胞の採取ができない）又は自家 HSCT 後に再発した患者
- 初発の患者では化学療法を 2 ライン以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 ライン以上施行し、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
- 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 ライン以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を少なくとも 1 ライン施行し、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

② 下記に該当する患者は、本品の投与対象とならない。
- 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
- 同種 HSCT の治療歴のある患者
- T 細胞豊富型/組織球豊富型大細胞型 B 細胞性リンパ腫（THRBCL）、皮膚原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫、縦隔原発 B 細胞性リンパ腫（PMBCL）、EBV 陽性 DLBCL（高齢者）、リヒター症候群及びバーキットリンパ腫を有する患者
- 悪性腫瘍（リンパ腫）の活動性の中枢神経系（CNS）浸潤のある患者
- 他の悪性疾患を合併している患者
- 本品の投与歴のある患者

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。
- 一度解凍した本品を再凍結した場合
- 患者に本品の成分に対する過敏症の既往歴がある場合
- 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合

② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の安全性が確立されておらず、本品の投与対象とならない。

- ECOG Performance Status が 2-4 [注7] の患者
- 制御不能で生命の危険がある感染症を有している患者（本品の投与前 72 時間以内に血液培養陽性である場合、抗菌薬や抗真菌剤の投与にもかかわらず増悪傾向を示す場合等）

5.3 FL

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本品の有効性が確認されている。

以下の条件を満たす、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再発又は難治性の FL 患者

- 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

② 下記に該当する患者は、本品の投与対象とならない。

- 抗 CD20 抗体及びアルキル化剤を含む化学療法歴のない患者
- 同種 HSCT の治療歴のある患者
- 悪性腫瘍（リンパ腫）の活動性の中枢神経系（CNS）浸潤のある患者
- 他の悪性疾患を合併している患者
- 本品の投与歴のある患者

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。

- 一度解凍した本品を再凍結した場合
- 患者に本品の成分に対する過敏症の既往歴がある場合
- 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合

② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の安全性が確立されてお

[注7] ECOG の Performance Status（PS）

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

らず、本品の投与対象とならない。

- ECOG Performance Status が 2-4 [注7] の患者
- 制御不能で生命の危険がある感染症を有している患者（本品の投与前 72 時間以内に血液培養陽性である場合、抗菌薬や抗真菌剤の投与にもかかわらず増悪傾向を示す場合等）

6. 投与に際して留意すべき事項

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。

② 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すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 本品投与時に infusion reaction（そう痒、発疹、発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等）、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するとともに、異常が認められた場合には、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤等）を行うこと。また、infusion reaction を軽減させるため、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。また、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。
- 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。また、CRSの徴候が認められた場合には、他の合併症との鑑別を行うとともに、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。B2202試験、C2201試験及びE2202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3.0日（1～22日）、3.0日（1～51日）及び4.0日（1～14日）であった。なお、E2202試験等を踏まえたCRS管理アルゴリズムは表11のとおりである。

表 11　CRS が発現した際の管理アルゴリズムの概略

<table>
<tr><th>CRS 重症度</th><th>対症療法</th><th>トシリズマブ*, **</th><th>副腎皮質ステロイド</th></tr>
<tr><td>対症療法のみを要する軽度の全身症状：
微熱、疲労、食欲不振等</td><td>他の原因（感染等）を除外した後、解熱剤、制吐薬、鎮痛剤等で個々の症状を治療する。
好中球減少症が認められた場合、標準的な管理方法に従い、抗菌薬を適宜投与する。</td><td>投与しない</td><td>投与しない</td></tr>
<tr><td>中等度の介入を要する症状：
・高熱
・低酸素症
・軽度の血圧低下</td><td>解熱剤、酸素投与、輸液、症状に応じ低用量の昇圧剤を投与する。</td><td rowspan="3">対症療法後に症状の改善が認められない場合、トシリズマブを 1 時間以上かけて静注する。
体重が 30kg 未満の場合：12mg/kg
体重が 30kg 以上の場合：8 mg/kg（最大 800 mg）

症状の改善が認められない場合は、投与間隔を 8 時間以上空けて、必要に応じてトシリズマブを追加する。（最大で計 4 回）*</td><td rowspan="3">トシリズマブ投与後 12～18 時間以内に症状の改善が認められない場合、昇圧剤及び酸素投与が不要になるまで 2mg/kg/日のメチルプレドニゾロン（又は等価用量のステロイド）を連日静注し、その後漸減する。*</td></tr>
<tr><td>積極的な介入を要する症状：
・高流量酸素投与を必要とする低酸素症
・高用量又は複数の昇圧剤を必要とする低血圧</td><td>高流量酸素投与
輸液及び高用量の昇圧剤
標準的な管理方法に従い、臓器障害を治療する。</td></tr>
<tr><td>生命を脅かす症状：
・輸液と昇圧剤投与を行っても改善しない不安定な循環動態
・呼吸状態の悪化
・急激な症状の悪化</td><td>人工呼吸器
輸液及び高用量の昇圧剤
標準的な管理方法に従い、臓器障害を治療する。</td></tr>
</table>

*トシリズマブ及びステロイド投与後に改善が認められない場合は、他の抗サイトカイン療法及び抗T細胞療法を検討する。

**トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの添付文書、適正使用ガイド、製造販売業者が提供する最新のCRS管理アルゴリズム等を熟読すること。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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（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。
- 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。
- 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。
- 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。

別添４

最適使用推進ガイドライン

リソカブタゲン　マラルユーセル

（販売名：ブレヤンジ静注）

～大細胞型 **B** 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫～

令和３年５月（令和６年５月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに

再生医療等製品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により革新的な新規作用機序を示す再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針**2016**（平成**28**年**6**月**2**日閣議決定）においても革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を示す再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該再生医療等製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の再生医療等製品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本血液学会、一般社団法人日本輸血・細胞治療学会、一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会、日本血液疾患免疫療法学会、一般社団法人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。

対象となる再生医療等製品：

ブレヤンジ静注（リソカブタゲン　マラルユーセル）

対象となる効能、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。

対象となる用法及び用量又は使用方法：
＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞
1. 白血球アフェレーシス
白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。
2. 白血球アフェレーシス産物の輸送
採取した白血球アフェレーシス産物を、**1**～**10**℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～投与＞

3. 本品の受領及び保存
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（**−130**℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置
血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の **2** 日前から **7** 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。
フルダラビンリン酸エステルとして **30 mg/m²** を **1** 日 **1** 回 **3** 日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として **300 mg/m²** を **1** 日 **1** 回 **3** 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

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

製 造 販 売 業 者：　ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

（本品の投与による副作用の治療に用いる薬剤について）
トシリズマブ（遺伝子組換え）注の効能又は効果、用法及び用量
効能又は効果：腫瘍特異的 **T** 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群
用法及び用量：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重 **30 kg** 以上は **1** 回 **8 mg/kg**、体重 **30 kg** 未満は **1** 回 **12 mg/kg** を点滴静注する。

2. 本品の特徴、作用機序

ブレヤンジ静注（一般名：リソカブタゲン　マラルユーセル、以下「本品」という）は、患者末梢血由来の **CD4** 陽性 **T** 細胞及び **CD8** 陽性 **T** 細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて **CD19** を特異的に認識する **CAR** を導入し培養・増殖させた各 **T** 細胞から構成され、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入された **CAR** は、**CD19** を特異的に認識するマウス由来 **scFv**、ヒト **IgG4** ヒンジドメイン、ヒト **CD28** 膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナルドメインであるヒト **4-1BB** 及びヒト **CD3ζ** から構成される。なお、本品には **CAR** とともに、遺伝子導入率を評価するための細胞表面マーカーとして **EGFRt** が遺伝子導入される。本品が **CD19** を発現した細胞を認識すると、導入 **T** 細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。これらの作用により、**CD19** 陽性の **B** 細胞性の腫瘍に対し腫瘍細胞を死滅させる効果が期待される。

本品の製造に先立ち、白血球アフェレーシスを、本品投与の **2** 日前から **7** 日前までに **3** 日間連続で **CAR T** 細胞の生着を向上させる目的でリンパ球除去化学療法（以下、「**LD** 化学療法」という）を行う必要がある。さらに、本品の投与によりサイトカイン放出症候群（以下、「**CRS**」という）等の重篤な死亡に至る可能性がある副作用が認められる可能性がある。したがって、アフェレーシスの実施中、**LD** 化学療法の実施中、本品の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師により、必要に応じて **ICU** 等において集学的な全身管理を含む適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

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（以下、「**DLBCL**」という）、原発性縦隔大細胞型 **B** 細胞リンパ腫（以下、「**PMBCL**」という）、高悪性度 **B** 細胞リンパ腫（以下、「**HGBCL**」という）、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫（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。

【有効性】

3.1. 海外第I相試験（017001試験）

再発又は難治性**B**細胞性**NHL**患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照海外第I相試験（以下、「**017001** 試験」という）が実施された。主な選択・除外基準は、表**1**のとおりであった。

表1 主な選択・除外基準

＜選択基準＞
• 再発又は難治性の以下のいずれかの組織型の**B**細胞性**NHL**を有する患者。 ➢ **DLBCL**コホート：**DLBCL*1**、**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 **HGBCL**、**PMBCL**もしくは濾胞性リンパ腫　グレード**3B**（以下、「**FL3B**」という）と診断され、アントラサイクリン系薬及びリツキシマブ（又は他の**CD20**標的薬）による治療を受けており、かつ**2**レジメン以上の化学療法又は自家造血幹細胞移植（以下、「**HSCT**」という）を受けた患者。 ➢ マントル細胞リンパ腫（以下、「**MCL**」という）コホート：**1** レジメン以上の化学療法歴がある **MCL**患者。
• **Lugano**基準（**J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68**）に従い、**PET**陽性疾患を有する患者。
• **ECOG PS**スコアが**0**又は**1**の患者***2**。
＜除外基準＞
• 白血球アフェレーシスの実施前**90**日以内の同種**HSCT**の実施歴がある患者、実施前**6**カ月以内にアレムツズマブを投与された患者、実施前**3**カ月以内にフルダラビン又はクラドリビンを投与された患者。
• **CAR T**細胞治療歴又は遺伝子修飾された**T**細胞治療歴がある患者。
• 悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者。

1**：de novo***又は**tiNHL**

***2**：治験実施計画書第**5**版の改訂まで、**ECOG PS**スコアが**2**の患者も登録可能であった。

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗**CD19 CAR T**細胞として**CD8**陽性**T**細胞及び**CD4**陽性**T**細胞の投与細胞数の合計が**50**、**100**又は**150**×10^6個となるよう、**CD8**陽性**T**細胞、**CD4**陽性**T**細胞の順に、別々に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リンパ球除去化学療法（以下、「**LD**化学療法」という）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/m^2以下のシクロホスファミド等）を使用することとされ、**LD**化学療法の開始日より**7**日前までに完了することとされた。

（**1**）前処置の**LD**化学療法

シクロホスファミド**300** mg/m^2及びフルダラビン**30** mg/m^2をいずれも**1**日**1**回、**3**日間点滴静脈内投与。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**）**017001**試験の臨床成績

DLBCL コホートで **100**×**10⁶** 個を投与（**CD8** 陽性 **T** 細胞（**50**×**10⁶** 個）を静脈投与した後に **CD4** 陽性 **T** 細胞（**50**×**10⁶** 個）を静脈内投与）された主たる有効性評価集団について、主要評価項目とされた **Lugano** 基準（**J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68**）に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合の結果は表 **2** のとおりであった。全奏効割合［**95%CI**］は **74.4%**［**66.2, 81.6**］であり、**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。

表 2　主要評価項目の結果（独立審査委員会判定、PAS 集団、2019 年 4 月 12 日データカットオフ）

	例数（%） PAS 集団（DL2S） 133 例
CR	72（54.1）
PR	27（20.3）
SD	13（9.8）
PD	14（10.5）
Non-PD*	2（1.5）
評価されず	5（3.8）
全奏効（CR＋PR） （全奏効割合［95% CI[a]］（%））	99 （74.4［66.2, 81.6］）

a：Clopper-Pearson 法
*：ベースライン後の全ての評価時点で **PET** が評価不能又は未実施で、**CT** ステージの評価に基づく最良効果が **CR**、**PR**、**SD** の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として **non-PD** と判定した。全奏効割合の算出においては、**non-PD** は非奏効と扱い解析をおこなった。

また、**DLBCL** コホートの有効性解析対象集団における奏効割合の結果は表 **3** のとおりであった。

表 3　奏効率の結果（独立審査委員会判定、DLBCL 有効性解析対象集団、2019 年 8 月 12 日データカットオフ）

	例数（%） 256 例
CR	136（53.1）
PR	50（19.5）
SD	28（10.9）
PD	28（10.9）
Non-PD*	4（1.6）
評価されず	10（3.9）
全奏効（CR＋PR） （全奏効割合［95% CI[a]］（%））	186 （72.7［66.8, 78.0］）

a：Clopper-Pearson 法
*：ベースライン後の全ての評価時点で **PET** が評価不能又は未実施で、**CT** ステージの評価に基づく最良効果が **CR**、**PR**、**SD** の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として **non-PD** と判定した。全奏効割合の算出においては、**non-PD** は非奏効と扱い解析をおこなった。

017001 試験における組織型別の奏効割合の結果は表 **4** のとおりであった。

表 4　組織型別の有効性の結果
（017001 試験 DLBCL コホート、独立審査委員会判定、2019 年 8 月 12 日データカットオフ）

	DLBCL	HGBCL	tiNHL		FL3B	PMBCL	全体
			tFL*	tFL*以外			
	131 例	33 例	57 例	18 例	3 例	14 例	256 例
CR+PR n（%）	89 （67.9）	25 （75.8）	48 （84.2）	11 （61.1）	2 （66.7）	11 （78.6）	186 （72.7）

全奏効割合	［95% CI[a]］	［59.2, 75.8］	［57.7, 88.9］	［72.1, 92.5］	［35.7, 82.7］	［9.4, 99.2］	［49.2, 95.3］	［66.8, 78.0］
CR 割合	**CR** n（%）	64（48.9）	20（60.6）	36（63.2）	7（38.9）	2（66.7）	7（50.0）	136（53.1）
	［95% CI[a]］	［40.0, 57.7］	［42.1, 77.1］	［49.3, 75.6］	［17.3, 64.3］	［9.4, 99.2］	［23.0, 77.0］	［46.8, 59.4］

a：Clopper-Pearson 法
*：形質転換濾胞性リンパ腫

3.2. 国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001 試験）（BCM-001 試験）

再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験（以下、「BCM-001」という）が実施された。主な選択・除外基準は、表 5 のとおりであった。

表 5 主な選択・除外基準

＜選択基準＞
- 再発又は難治性の以下のいずれかの組織型の B 細胞性 NHL を有する患者。
  - コホート 1：WHO 分類（2016 年）（Blood 2016; 127: 2375-90）に基づき、DLBCL*[1]、DLBCL の形態を示す *MYC* 及び *BCL2* 又は *BCL6* の両方か一方の遺伝子再構成を有する HGBCL もしくは FL3B と診断され、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他の CD20 標的薬）を含む 2 レジメン以上の化学療法を受けた患者。
  - コホート 2：WHO 分類（2016 年）（Blood 2016; 127: 2375-90）に基づき、DLBCL*[1] 又は DLBCL の形態を示す *MYC* 及び *BCL2* 又は *BCL6* の両方か一方の遺伝子再構成を有する HGBCL もしくは FL3B と診断され、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他の CD20 標的薬）を含む 1 レジメンの化学療法を受けた自家 HSCT 不適応の患者。
  - コホート 3（日本のみ）：コホート 1 又は 2 の適格性基準を満たす患者。
- 直近の再発で組織学的に診断が確認されている患者。
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者*[2]。

＜除外基準＞
- 過去に CD19 標的療法を受けた患者。過去に HSCT を受けた患者（コホート 2 のみ）。
- T 細胞/組織球豊富大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、「THRLBCL」という）、原発性皮膚大細胞型 B 細胞リンパ腫、PMBCL、加齢性 EBV 陽性 DLBCL 及びバーキットリンパ腫を有する患者。

*1：*de novo* 又は形質転換濾胞性リンパ腫（以下、「tFL」という）
*2：治験実施計画書第 2 版の改訂で、ECOG PS スコアが 2 の患者は、年齢、全身状態又は併存疾患により高用量化学療法及び自家 HSCT に不適応で、他の全ての選択/除外基準に適合している場合のみコホート 2 及び 3 のみに登録可能に変更された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CAR T 細胞として 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。

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/m^2 以下のシクロホスファミド等）を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。

（1）前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。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-001** 試験の臨床成績

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。全奏効割合［**95%CI**］は **58.8%**［**40.7, 75.4**］であり、閾値 **40%**に対して統計的に有意であった。また、コホート **3**（日本人 **10** 例）の全奏効割合［**95%CI**］は **70.0%**［**34.8, 93.3**］であった。

表**6**　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、**2019**年**9**月**13**日データカットオフ）

	例数		
	コホート**1** **24**例	コホート**3** **10**例	全体 **34**例
CR	**7**（**29.2**）	**5**（**50.0**）	**12**（**35.3**）
PR	**6**（**25.0**）	**2**（**20.0**）	**8**（**23.5**）
SD	**6**（**25.0**）	**0**	**6**（**17.6**）
Non-PD*	**1**（**4.2**）	**0**	**1**（**2.9**）
PD	**4**（**16.7**）	**3**（**30.0**）	**7**（**20.6**）
全奏効（**CR**＋**PR**） （全奏効割合［**95% CI**[a]］）	**13**（**54.2**） ［**32.8, 74.4**］	**7**（**70.0**） ［**34.8, 93.3**］	**20**（**58.8**） ［**40.7, 75.4**］
片側**p**値[b]	-	-	**0.020**

a：**Clopper-Pearson** 法
b：有意水準片側 **0.025**、正確二項検定
*：ベースライン後の全ての評価時点で **PET** が評価不能又は未実施で、**CT** ステージの評価に基づく最良効果が **CR**、**PR**、**SD** の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として **non-PD** と判定した。全奏効割合の算出では **non-PD** を非奏効とした。

2020 年 **6** 月 **19** 日データカットオフ時点における奏効割合の結果は表 **7** のとおりであり、全奏効割合［**95%CI**］は **63.0%**［**47.5, 76.8**］であった。また、コホート **3**（日本人 **10** 例）の全奏効割合［**95%CI**］は **70.0%**［**34.8, 93.3**］であった。

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）

	例数		
	コホート**1** **36**例	コホート**3** **10**例	全体 **46**例
CR	**12**（**33.3**）	**5**（**50.0**）	**17**（**37.0**）
PR	**10**（**27.8**）	**2**（**20.0**）	**12**（**26.1**）
SD	**7**（**19.4**）	**0**	**7**（**15.2**）
Non-PD*	**1**（**2.8**）	**0**	**1**（**2.2**）
PD	**6**（**16.7**）	**3**（**30.0**）	**9**（**19.6**）
全奏効（**CR**＋**PR**） （全奏効割合［**95% CI**[a]］）	**22**（**61.1**） ［**43.5, 76.9**］	**7**（**70.0**） ［**34.8, 93.3**］	**29**（**63.0**） ［**47.5, 76.8**］

a：**Clopper-Pearson** 法
*：ベースライン後の全ての評価時点で **PET** が評価不能又は未実施で、**CT** ステージの評価に基づく最良効果が **CR**、**PR**、**SD** の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として **non-PD** と判定した。全奏効割合の算出では **non-PD** を非奏効とした。

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）

	DLBCL	**HGBCL**	**tiNHL** （**tFL** のみ）	**FL3B**	全体

		30例	4例	10例	2例	46例
全奏効割合	**CR+PR n（%）**	**17（56.7）**	**2（50.0）**	**8（80.0）**	**2（100）**	**29（63.0）**
	［95% CI[a]］	**［37.4, 74.5］**	**［6.8, 93.2］**	**［44.4, 97.5］**	**［15.8, 100］**	**［47.5, 76.8］**
CR 割合	**CR n（%）**	**9（30.0）**	**2（50.0）**	**4（40.0）**	**2（100）**	**17（37.0）**
	［95% CI[a]］	**［14.7, 49.4］**	**［6.8, 93.2］**	**［12.2, 73.8］**	**［15.8, 100.0］**	**［23.2, 52.5］**

a：**Clopper-Pearson** 法

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　コホート2の主要評価項目の結果（独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、2022年3月2日データカットオフ）

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

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

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

	DLBCL NOS		HGBCL	FL3B	全体
	de novo	**tFL**			
	18 例	**0** 例	**8** 例	**1** 例	**27** 例
完全奏効（**CR**）	**9**	－	**3**	**1**	**13**
完全奏効割合（**%**）	**50.0**	－	**37.5**	**100**	**48.1**
［**95% CI***］（**%**）	［**26.0. 74.0**］		［**8.5, 75.5**］	［**2.5, 100**］	［**28.7, 68.1**］
奏効（**CR** 又は **PR**）	**11**	－	**5**	**1**	**17**
全奏効割合（**%**）	**61.1**	－	**62.5**	**100**	**63.0**
［**95% CI***］（**%**）	［**35.7, 82.7**］		［**24.5, 91.5**］	［**2.5, 100**］	［**42.4, 80.6**］

*****：**Clopper-Pearson** 法

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　主な選択・除外基準

＜選択基準＞
• **WHO** 分類（**2016** 年）（**Blood 2016; 127: 2375-90**）に基づき、組織学的検査により以下のいずれかの組織型の **B** 細胞性 **NHL** と診断された患者。
➢ **DLBCL NOS**（**de novo** 又は **tFL**）
➢ **DLBCL** の形態を示す ***MYC*** 並びに ***BCL2*** と ***BCL6*** の両方か一方の再構成を伴う **HGBCL**
➢ **FL3B**
• アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他の **CD20** 標的薬）を含む **1** レジメンの化学療法歴がある患者。
• **ECOG PS** が **0** から **2** の患者。
• 自家 **HSCT** 非適応の患者。
＜除外基準＞
• 過去に **CD19** 標的療法を受けた患者。

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/m^2 以下のシクロホスファミド等）を使用することとされ、**LD** 化学療法の開始日より **7** 日前までに完了することとされた。

（**1**）前処置の **LD** 化学療法

シクロホスファミド **300** mg/m^2 及びフルダラビン **30** mg/m^2 をいずれも **1** 日 **1** 回、**3** 日間点滴静脈内投与。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　主要評価項目の結果（独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、2021年9月24日データカットオフ）

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

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

017006 試験における組織型別の奏効割合の結果は表 **13** のとおりであった。

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

	DLBCL NOS		**HGBCL**	**FL3B**	全体
	de novo	**tFL**			
	33 例	**9** 例	**18** 例	**1** 例	**61** 例
完全奏効（**CR**）	**20**	**5**	**7**	**1**	**33**
完全奏効割合（**%**）	**60.6**	**55.6**	**38.9**	**100**	**54.1**
［**95% CI**[*]］（**%**）	［**42.1, 77.1**］	［**21.2, 86.3**］	［**17.3, 64.3**］	［**2.5, 100**］	［**40.8, 66.9**］
奏効（**CR** 又は **PR**）	**28**	**7**	**13**	**1**	**49**
全奏効割合（**%**）	**84.8**	**77.8**	**72.2**	**100**	**80.3**
［**95% CI**[*]］（**%**）	［**68.1, 94.9**］	［**40.0, 97.2**］	［**46.5, 90.3**］	［**2.5, 100**］	［**68.2, 89.4**］

*：**Clopper-Pearson** 法

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　主な選択・除外基準

＜選択基準＞

- **WHO** 分類（**2016** 年）（**Blood 2016; 127: 2375-90**）に基づき、組織学的検査により以下のいずれかの組織型の **B** 細胞性 **NHL** と診断された患者。
  - **DLBCL NOS**（**de novo** 又は **tiNHL**）
  - **DLBCL** の形態を示す ***MYC*** 並びに ***BCL2*** 又は ***BCL6*** の両方か一方の遺伝子再構成を有する **HGBCL**
  - **PMBCL**
  - **THRLBCL**
  - **FL3B**
- **CD20** 標的薬及びアントラサイクリン系薬剤を含む **1** レジメンの化学療法歴があり、難治性（**PD**、**SD**、**PR** 又は **CR** 達成後 **3** カ月経過前に再発）又は再発した（一次治療により **CR** 達成後 **3** カ月以上経過後かつ **12** カ月以内の再発）患者。
- **ECOG PS** が **0** 又は **1** の患者。

＜除外基準＞

- 自家 **HSCT** 非適応の患者。
- 過去に遺伝子治療製品又は **CD19** 標的療法を受けた患者。
- 原発性皮膚 **DLBCL**、**Epstein-Barr virus** 陽性 **DLBCL**、バーキットリンパ腫、又は **CLL** 若しくは小リンパ球性リンパ腫からの形質転換を有する患者。

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**×$\mathbf{10^6}$ 個となるよう、**CD8** 陽性 **T** 細胞（**50**×$\mathbf{10^6}$ 個）を静脈投与した後に **CD4** 陽性 **T** 細胞（**50**×$\mathbf{10^6}$ 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**[1]、**R-ICE**[2] 又は **R-GDP**[3]）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）。また、日本人（本品群 **5** 例、標準治療群 **4** 例）の無イベント生存期間

---

[1] リツキシマブ **375 mg/m²** を第 **1** 日目に、デキサメタゾン **40 mg** を第 **1**～**4** 日目に、シタラビン **2,000 mg/m² 1** 日 **2** 回を第 **2** 日目に、シスプラチン **100 mg/m²** を第 **1** 日目にそれぞれ静脈内投与。

[2] リツキシマブ **375 mg/m²** を第 **1** 日目に、イホスファミド **5,000 mg/m²** を第 **2** 日目に、エトポシド **100 mg/m²** を第 **1**～**3** 日目に、カルボプラチン濃度曲線下面積 **5**（最大用量 **800 mg**）を第 **2** 日目にそれぞれ静脈内投与。

[3] リツキシマブ **375 mg/m²** を第 **1** 日目に、デキサメタゾン **40 mg** を第 **1**～**4** 日目に、ゲムシタビン **1,000 mg/m²** を第 **1** 日目及び第 **8** 日目に、シスプラチン **75 mg/m²** を第 **1** 日目にそれぞれ静脈内投与。

（中央値［95% CI］）は、本品群で **4.2**［**1.4, NE**］カ月、標準治療群で **8.6**［**2.7, NE**］カ月であった。

表 **15**　主要評価項目の結果（独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、**2021** 年 **3** 月 **8** 日データカットオフ）

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

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

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

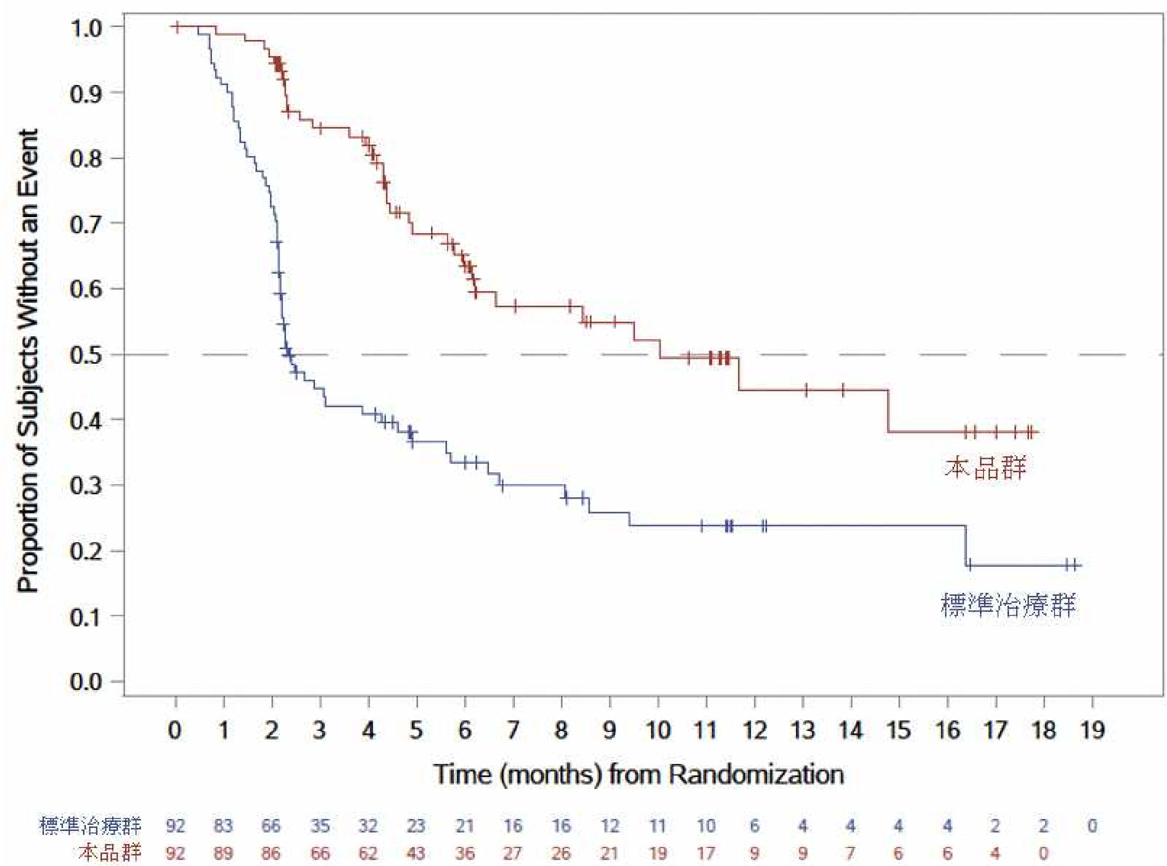


図1　BCM-003試験におけるEFSのKaplan-Meier曲線（有効性解析対象集団、2021年3月8日データカットオフ）

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　**PFS** の結果（**BCM-003** 試験、独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、**2021** 年 **3** 月 **8** 日データカットオフ）

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

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

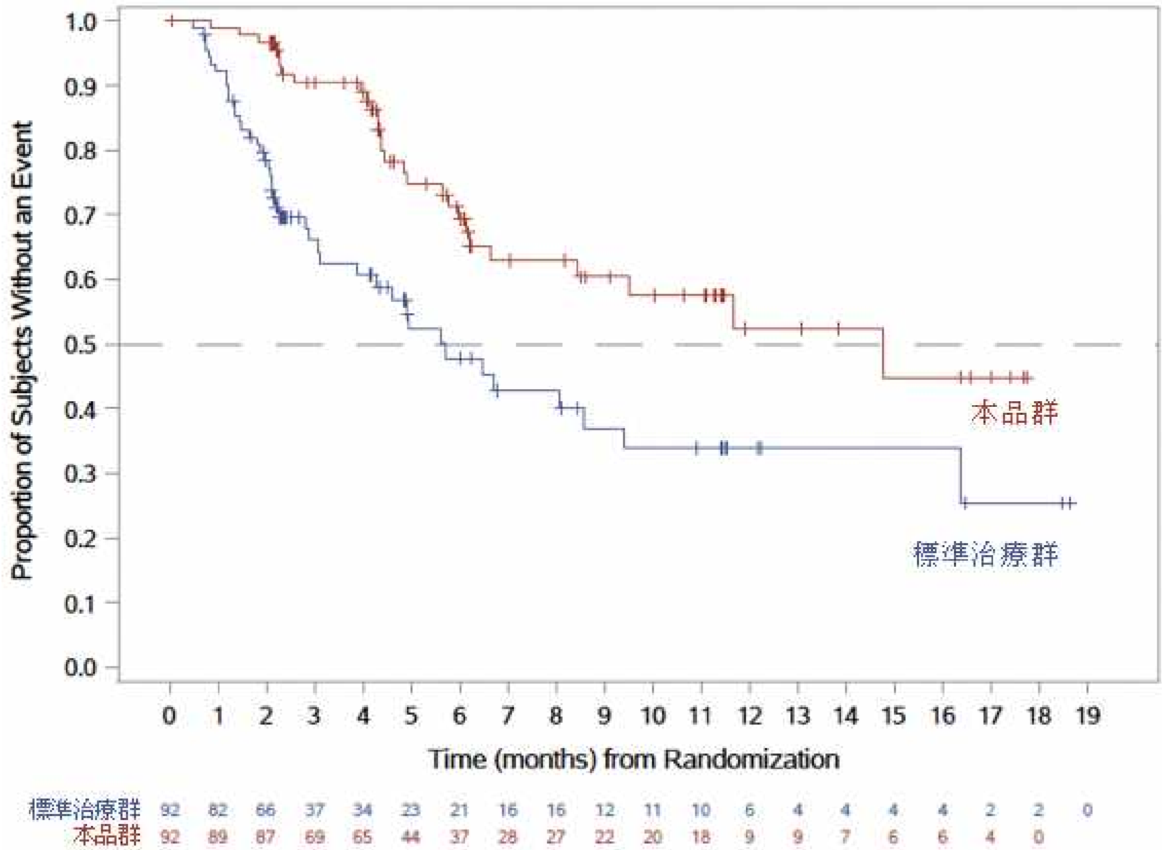


図 2　**BCM-003** 試験における **PFS** の **Kaplan-Meier** 曲線（有効性解析対象集団、**2021** 年 **3** 月 **8** 日データカットオフ）

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

表 **17　OS** の結果（**BCM-003** 試験、有効性解析対象集団、**2021** 年 **3** 月 **8** 日データカットオフ）

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

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

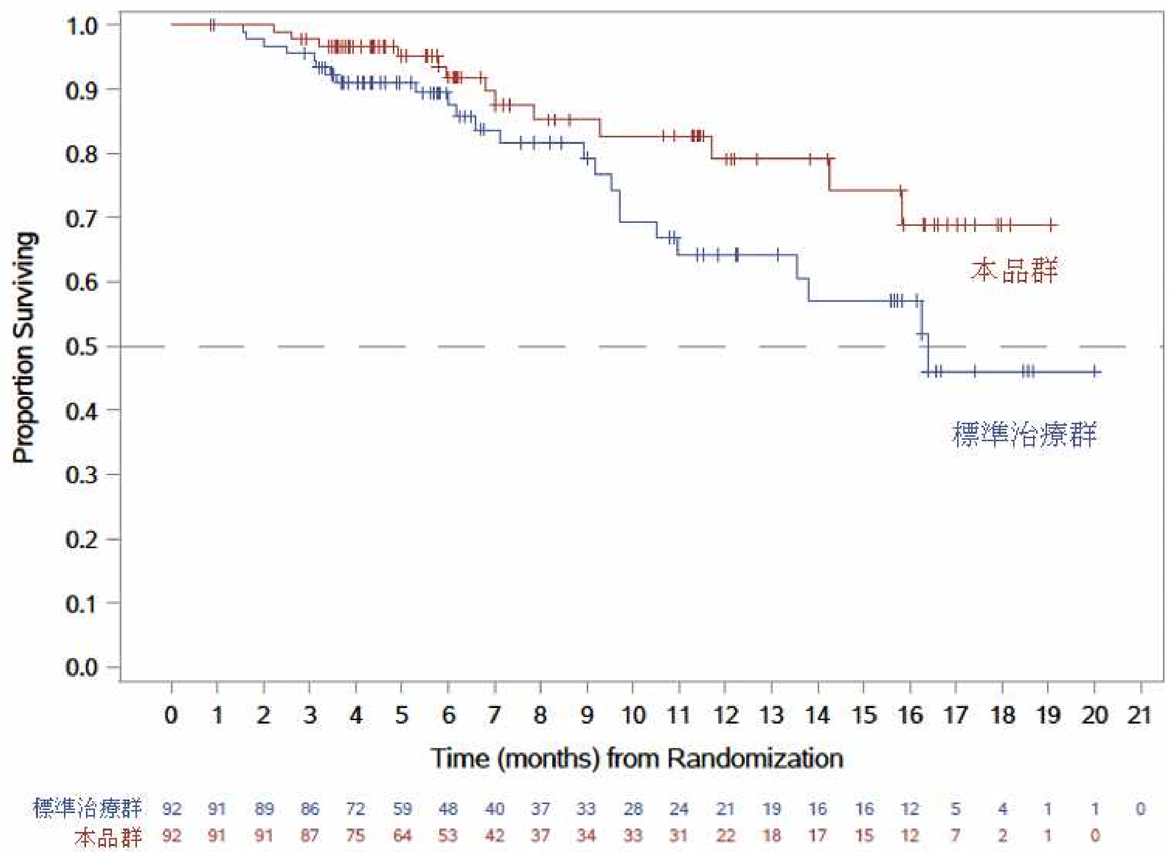


図 **3　BCM-003** 試験における **OS** の **Kaplan-Meier** 曲線（有効性解析対象集団、**2021** 年 **3** 月 **8** 日データカットオフ）

BCM-003 試験における組織型別の有効性の結果は表 **18** のとおりであった。

表 18　組織型別の有効性の結果
（BCM-003 試験、独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ）

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

	PMBCL		THRLBCL		FL3B	
	本品群 8 例	標準治療群 10 例	本品群 1 例	標準治療群 4 例	本品群 1 例	標準治療群 0 例
EFS イベント（%） 中央値［95%CI］（カ月）	**0** **NE**［**NE, NE**］	**7**（**70.0**） **2.2**［**1.0, NE**］	**0** **NE**［**NE, NE**］	**1**（**25.0**） **NE**［**2.3, NE**］	**0** **NE**［**NE, NE**］	－ －
完全奏効（**CR**） 完全奏効割合（%） ［**95% CI**[*]］（%）	**6** **75.0** ［**34.9, 96.8**］	**1** **10.0** ［**0.3, 44.5**］	**0** **0** ［**0.0, 97.5**］	**3** **75.0** ［**19.4, 99.4**］	**1** **100** ［**2.5, 100**］	－
奏効（**CR** 又は **PR**） 全奏効割合（%） ［**95% CI**[*]］（%）	**8** **100** ［**63.1, 100**］	**3** **30.0** ［**6.7, 65.2**］	**1** **100** ［**2.5, 100**］	**3** **75.0** ［**19.4, 99.4**］	**1** **100** ［**2.5, 100**］	－

*****：**Clopper-Pearson** 法

【安全性】

3.5.　海外第 I 相試験（017001 試験）

DLBCL コホートにおいて本品が投与された **269** 名において、有害事象は **267** 名（**99.3%**）に認められ、副作用は **201** 名（**74.7%**）に認められた（データカットオフ日：**2019** 年 **8** 月 **12** 日）。全グレードの発現割合が **5%**以上の副作用は表 **19** のとおりであった。

表 19　全グレードの発現割合が 5%以上の副作用（017001 試験、データカットオフ日：2019 年 8 月 12 日）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J Ver. 21.0）	患者数 (%) N=269 全グレード	 グレード 3 以上
全副作用	**201 (74.7)**	**93 (34.6)**
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	**113 (42.0)**	**6 (2.2)**
低γグロブリン血症	**22 (8.2)**	**0**
神経系障害		
頭痛	**36 (13.4)**	**2 (0.7)**
振戦	**30 (11.2)**	**0**
浮動性めまい	**26 (9.7)**	**1 (0.4)**
失語症	**22 (8.3)**	**3 (1.1)**
脳症	**17 (6.3)**	**11 (4.1)**
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	**48 (17.8)**	**1 (0.4)**
発熱	**19 (7.1)**	**0**
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	**44 (16.4)**	**43 (16.0)**
貧血	**37 (13.8)**	**28 (10.4)**
血小板減少症	**31 (11.5)**	**27 (10.0)**
発熱性好中球減少症	**14 (5.2)**	**13 (4.8)**
精神障害		
錯乱状態	**31 (11.5)**	**2 (0.7)**
胃腸障害		
悪心	**15 (5.6)**	**0**
心臓障害		
洞性頻脈	**20 (7.4)**	**0**
血管障害		
低血圧	**28 (10.4)**	**4 (1.5)**
代謝および栄養障害		
食欲減退	**16 (5.9)**	**1 (0.4)**

CTCAE ver. 4.03

本品の投与期間中及び投与後から **30** 日以内の死亡は、**3** 例に認められた。死因は、びまん性肺胞障害、敗血症性ショック、心筋症が各 **1** 例であった。このうち、びまん性肺胞障害及び心筋症の各 **1** 例は、本品との因果関係が否定されなかった。その他、最終投与後 **30** 日目までに病勢進行により **6** 例が死亡した。また、本品の最終投与後 **31** 日目以降の有害事象による死亡は、**8/269** 例（**3.0%**）に認められた。死因は、進行性多巣性白質脳症が **2** 例、肺出血、多臓器機能不全症候群、白質脳症、骨髄異形成症候群、敗血症性ショック及び死亡が各 **1** 例であった。このうち、進行性多巣性白質脳症、肺出血、多臓器機能不全症候群の各 **1** 例は、本品との因果関係が否定されなかった。その他、最終投与後 **31** 日目以降に、病勢進行により **99** 例が、その他の原因により **3** 例（試験と関連のない

脳卒中、肺炎及びびまん性腹腔内虚血）が死亡し、死因不明の 4 例の死亡が報告された。また、MCL コホートで本品が投与された 17 例において、本品の投与期間中及び投与後から 30 日以内の腫瘍崩壊症候群（以下、「TLS」）による死亡が 1 例、本品の最終投与後 31 日目以降にびまん性肺胞障害による死亡が 1 例認められており、このうち、TLS は本品との因果関係は否定されなかった。

3.6. 国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001 試験）（BCM-001 試験）

コホート 1 及び 3

コホート 1 及びコホート 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 20 のとおりであった。

表 20　全グレードの発現割合が 5%以上の副作用

（JCAR017-BCM-001 試験コホート 1 及び 3、データカットオフ日：2020 年 6 月 19 日）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J Ver. 21.0）	患者数 (%) N = 46 全グレード	 グレード 3 以上
全副作用	42 (91.3)	29 (63.0)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	24 (52.2)	23 (50.0)
貧血	18 (39.1)	12 (26.1)
血小板減少症	18 (39.1)	13 (28.3)
白血球減少症	11 (23.9)	10 (21.7)
発熱性好中球減少症	6 (13.0)	6 (13.0)
低フィブリノゲン血症	4 (8.7)	2 (4.3)
リンパ球減少症	3 (6.5)	2 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	18 (35.1)	0
疲労	6 (13.0)	0
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	19 (41.3)	2 (4.3)
低γグロブリン血症	4 (8.7)	0
神経系障害		
失語症	4 (8.7)	3 (6.5)
振戦	4 (8.7)	1 (2.2)
精神障害		
錯乱状態	7 (15.2)	3 (6.5)
胃腸障害		
悪心	3 (6.5)	0

CTCAE ver. 4.03

最終投与後 30 日目までの有害事象による死亡は、1 例（コホート 1）に認められた。死因は呼吸不全であり、本品との因果関係は否定されなかった。最終投与後 30 日目までに、疾患進行による死亡は認められなかった。本品の最終投与後 31 日目以降の有害事象による死亡は、2 例（コホート 1、コホート 3 各 1 例）に認められ、死因はカンジダ性敗血症、多臓器機能不全症候群が各 1 例であった。このうち、カンジダ性敗血症の 1 例は本品との因果関係が否定されなかった。その他、最終投与後 31 日目以降に、疾患進行により 19 例が死亡した。

コホート **2**

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。

表 21　全グレードの発現割合が 5%以上の副作用

（JCAR017-BCM-001 試験コホート 2、データカットオフ日：2022 年 3 月 2 日）

器官別大分類 　基本語 （MedDRA/J Ver. 23.0）	患者数 (%) N = 27 全グレード	 グレード 3 以上
全副作用	**24 (88.9)**	**16 (59.3)**
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	**15 (55.6)**	**14 (51.9)**
血小板減少症	**7 (25.9)**	**5 (18.5)**
貧血	**5 (18.5)**	**3 (11.1)**
白血球減少症	**4 (14.8)**	**3 (11.1)**
リンパ球減少症	**2 (7.4)**	**1 (3.7)**
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	**13 (48.1)**	**0**
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	**8 (29.6)**	**0**
無力症	**2 (7.4)**	**0**
神経系障害		
振戦	**2 (7.4)**	**0**
臨床検査		
血中フィブリノゲン減少	**2 (7.4)**	**1 (3.7)**

CTCAE ver. 4.03

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 **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　全グレードの発現割合が 5%以上の副作用（017006 試験、データカットオフ日：2021 年 9 月 24 日）

器官別大分類 　基本語 （MedDRA/J Ver. 23.0）	患者数 (%) N=61 全グレード	 グレード 3 以上
全副作用	**48 (78.7)**	**27 (44.3)**
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	**23 (37.7)**	**1 (1.6)**

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J Ver. 23.0）	患者数 (%) N=61 全グレード	 グレード 3 以上
低γグロブリン血症	4 (6.6)	0
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	19 (31.1)	18 (29.5)
貧血	10 (16.4)	4 (6.6)
白血球減少症	8 (13.1)	6 (9.8)
リンパ球減少症	7 (11.5)	7 (11.5)
血小板減少症	7 (11.5)	4 (6.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	17 (27.9)	0
発熱	4 (6.6)	0
神経系障害		
振戦	10 (16.4)	0
浮動性めまい	4 (6.6)	0
精神障害		
錯乱状態	8 (13.1)	2 (3.3)

CTCAE ver. 4.03

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。

3.8. 国際共同第Ⅲ相試験（JCAR017-BCM-003 試験）（BCM-003 試験）

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。

表 23 全グレードの発現割合が 5%以上の副作用（BCM-003 試験、データカットオフ日：2021 年 3 月 8 日）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J Ver. 23.0）	患者数 (%) N=89 全グレード	 グレード 3 以上
全副作用	77 (86.5)	56 (62.9)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	47 (52.8)	44 (49.4)
血小板減少症	36 (40.4)	32 (36.0)
貧血	32 (36.0)	26 (29.2)
リンパ球減少症	9 (10.1)	8 (9.0)
白血球減少症	6 (6.7)	6 (6.7)
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	44 (49.4)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	16 (18.0)	0
疲労	10 (11.2)	0
神経系障害		
頭痛	11 (12.4)	1 (1.1)

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J Ver. 23.0）	患者数 (%) N=89 全グレード	 グレード 3 以上
胃腸障害		
悪心	6 (6.7)	0

CTCAE ver. 4.03

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。

4. 施設について

本品の製造には白血球アフェレーシスが必要なこと、**LD** 化学療法や本品の投与に際して重篤な有害事象が認められる可能性が高いことから、本品の投与が適切な患者を診断・特定し、本品の投与により重篤な副作用が発現した際に対応することが必要である。したがって、本品は以下の①～③のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

① 施設について

①-1　下記の**(1)**～**(4)**のすべてに該当する施設であること

(1) 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー**1**）又は認定カテゴリー**1** に準ずる診療科（認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科）を有すること。

(2) 有害事象に対する全身管理が可能な **ICU** 等を有していること（**A301** 特定集中治療室管理料（**1** 日につき）「**1**」特定集中治療室管理料 **1** から「６」特定集中治療室管理料６のいずれかを届け出ている医療機関）。

(3) アフェレーシス機器の使用に熟知した医療スタッフ（医師、看護師、臨床検査技師又は臨床工学技士）が配置されており、アフェレーシス中には少なくとも **1** 名の医療スタッフ（医師、看護師、臨床検査技師又は臨床工学技士）による常時監視体制及び医師への連絡体制が整っていること。

(4) 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関連学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

①-2　大細胞型 **B** 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、治療の責任者を含めて複数名配置されていること。具体的には、表 **24** の**(1)**～**(3)**のすべてに該当する医師が治療の責任者として **1** 名配置されているとともに、表 **24** の**(1)**に該当する医師が **1** 名以上配置されていること。

表 24:　治療の責任者等に関する要件

(1)	医師免許取得後、**6** 年以上の臨床経験を有し、うち **3** 年以上は、血液悪性腫瘍の研修を行っていること。
(2)	造血細胞移植に関する研修による診療実績が通算 **1** 年以上あり、必要な経験と学識技術を習得していること。
(3)	同種造血細胞移植の診療実績が **5** 例以上あること。

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③　不具合・副作用への対応について

③-1　施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、**24** 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。特に、**CRS** の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫が本品投与前に確保されていること。

③-2　医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

大細胞型 **B** 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3　不具合・副作用の診断や対応に関して

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者で本品の有効性が確認されている。なお、組織型については **WHO** 分類改訂第四版（表 **25**）に基づく。

以下の再発又は難治性の大細胞型 **B** 細胞リンパ腫
- **DLBCL、PMBCL、tiNHL、HGBCL**

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。

（※）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。

② 下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。

- 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
- 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、子宮頚部上皮内癌、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

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。

- 一度解凍した本品を再凍結した場合
- 患者に本品の成分に対する過敏症の既往歴がある場合
- 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合

② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の安全性が確立されておらず、本品の投与対象とならない。

- **ECOG Performance Status**[4]が **3～4** の患者（**ECOG Performance Status** が **2** の患者については、その他の臨床状態等を考慮し、投与の可否を判断すること）

（表 25）大細胞型 B 細胞リンパ腫の組織分類（WHO 分類改訂第四版）

Diffuse large B-cell lymphoma, NOS（**DLBCL**・非特定型）
Other lymphomas of large B cells（その他の大細胞型 **B** 細胞リンパ腫） • **T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma**（**T** 細胞/組織球豊富型大細胞型 **B** 細胞リンパ腫） • **Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS**（原発性中枢神経系 **DLBCL**） • **Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type**（原発性皮膚 **DLBCL**・下肢型） • **EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS**（**Epstein-Barr virus** 陽性 **DLBCL**・非特異型） • **Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation**（慢性炎症に伴う **DLBCL**） • **Lymphomatoid granulomatosis**（リンパ腫様肉芽腫症） • **Large B-cell lymphoma with *IRF4* rearrangement**（***IRF4*** 転座を伴う大細胞型 **B** 細胞リンパ腫） • **Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma**（原発性縦隔胸腺大細胞型 **B** 細胞リンパ腫） • **Intravascular large B-cell lymphoma**（血管内大細胞型 **B** 細胞リンパ腫） • **ALK-positive large B-cell lymphoma**（**ALK** 陽性大細胞型 **B** 細胞リンパ腫） • **Plasmablastic lymphoma**（形質芽球性リンパ腫） • **HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma**（**HHV8** 陽性 **DLBCL**・非特異型） • **Primary effusion lymphoma**（原発性体腔液リンパ腫）
High-grade B-cell lymphoma（高悪性度 **B** 細胞リンパ腫） • **High-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements**（***MYC*** および ***BCL2*** と ***BCL6*** の両方か一方の再構成伴う高悪性度 **B** 細胞リンパ腫） • **High-grade B-cell lymphoma, NOS**（高悪性度 **B** 細胞リンパ腫・非特異型）
B-cell lymphoma, unclassifiable（**B** 細胞リンパ腫・分類不能） • **B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classic Hodgkin lymphoma**（びまん性大細胞型 **B** 細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う **B** 細胞リンパ腫・分類不能型）

[4] **ECOG Performance Status**

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の **50%**以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の **50%**以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

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。

② 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すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 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するとともに、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。infusion reaction のリスクを抑えるため、本品投与の約 30～60 分前に、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。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。

- 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。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）、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）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。

表 26: CRS 管理アルゴリズム

<table>
<tr><th>Grade 注</th><th>対処法</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 1
発熱（38.5℃以上）</td><td>本品投与後 72 時間以上経過している場合：
対症療法を行う。</td></tr>
<tr><td>本品投与後 72 時間未満の場合：
必要に応じて、トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。また、デキサメタゾン 10 mg の 24 時間ごとの静脈内投与の併用も考慮する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 2
症状が中等度の介入を必要とし、介入に反応する。
FiO2 0.4 未満の酸素投与を必要とする、輸液もしくは低用量の 1 つの昇圧薬に反応する低血圧、又は</td><td>本品投与後 72 時間以上経過している場合：
トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。また、デキサメタゾン 10 mg の 12～24 時間ごとの静脈内投与の併用も考慮する。</td></tr>
<tr><td>本品投与後 72 時間未満の場合：
トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。また、デキサメタゾン 10 mg を 12～24 時間ごとに静脈内投与する。</td></tr>
</table>

Grade 注	対処法
Grade 2 の臓器毒性。発熱の程度は問わない。	上記の治療で **24** 時間以内に **CRS** の改善が認められない場合、又は急速に悪化する場合： ・トシリズマブを再度投与し、デキサメタゾンの用量を **10～20 mg** に漸増して **6～12** 時間ごとに静脈内投与する。また、臨床的増悪の他の原因を検討する（例：敗血症、副腎機能不全）。 以上の治療で **CRS** の改善が認められない、又は急速な悪化が継続する場合： ・デキサメタゾンを最大量（**20 mg** を **6** 時間ごとに静脈内投与）とし、必要に応じて、メチルプレドニゾロン（**2 mg/kg** 投与後、**2 mg/kg** を **1** 日 **4** 回に分割投与、**7** 日以内に漸減）に切り替える。 ・トシリズマブを **2** 回投与した後でも **CRS** の持続が認められる場合は、他の免疫抑制剤の使用を検討する。なお、トシリズマブを **3** 回以上投与する場合は、トシリズマブの投与は **24** 時間で **3** 回以内とし、合計 **4** 回までとする。
Grade 3 症状が高度な介入を必要とし、介入に反応する。 **FiO_2 0.4** 以上の酸素投与を必要とする、高用量もしくは複数の昇圧薬を必要とする低血圧、**Grade 3** の臓器毒性、又は **Grade 4** のトランスアミナーゼ上昇。発熱の程度は問わない。	トシリズマブ **8 mg/kg** の静脈内投与を行う（**1** 時間かけて投与、**800 mg** を超えないこと）。また、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** が急速に悪化する場合、**Grade 2** のガイダンスに従う。
Grade 4 生命を脅かす症状 人工呼吸器サポートが必要、又は **Grade 4** の臓器毒性（トランスアミナーゼ上昇を除く）	トシリズマブ **8 mg/kg** の静脈内投与を行う（**1** 時間かけて投与、**800 mg** を超えないこと）。また、デキサメタゾン **20 mg** を **6** 時間ごとに静脈内投与する。
	24 時間以内に改善が認められない、又は **CRS** が急速に悪化する場合、**Grade 2** のガイダンスに従う。
他の留意事項	□ 本品投与後は **CRS** 症状（発熱、血行動態不安定、低酸素症等）をモニタリングし、神経学的評価を行う。また、血清 **CRP**、フェリチン及び凝固パラメータをモニタリングする。 □ デキサメタゾン投与を開始した場合は、少なくとも **3** 回投与、又は **CRS** 及び関連する神経症状が消失するまで投与し、漸減を検討すること。 □ **Grade 2** の場合は、発熱及び症状が消失するまで、頻回にモニタリングを実施し、神経学的評価と対症療法（酸素補給、静脈内輸液及び積極的な電解質補充、解熱薬、低用量の昇圧薬）を行う。神経系事象が認められる場合は、脳波モニタリングを検討する。 □ **Grade 3** 以上の場合は、**ICU** においてモニタリング、対症療法、血行動態及び呼吸の補助、神経学的評価を行う。神経系事象が認められる場合は、脳波モニタリングを検討する。 □ **Grade 3** 以上の場合は、血球貪食性リンパ組織球症の可能性を除外するため、フェリチン、トリグリセリド及びフィブリノゲンの数値を観察し、骨髄穿刺を実施して誘発因子である感染症併発の可能性を検討する。

注：**Lee** らの **Grade** 判定基準（**Lee** ら、**2014** 年）
***** トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの添付文書、適正使用ガイド等を熟読すること。

- 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。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。

表 **27:**　神経系事象管理アルゴリズム

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

注：**NCI CTCAE** 規準を用いる。

- 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。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

熱性好中球減少症があらわれることがある。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。本品の投与前に臨床的に重要な活動性感染症が認められた場合は、回復するまで本品の投与を延期すること。

- **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、**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。
- 本品の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。
- 低 **γ** グロブリン血症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（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。
- 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。
- 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。