



医薬機審発 0403 第 1 号
令和 8 年 4 月 3 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)

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。

リソカブタゲン マラルユーセル（販売名：ブレヤンジ静注）を再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対して使用する際の留意事項については、「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」(令和6年8月16日付け医薬機審発0816第1号厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長通知)により示してきたところです。

今般、リソカブタゲン マラルユーセルの効能、効果又は性能を追加する一部変更承認申請が承認されたこと等に伴い、当該留意事項を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。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。



ブレヤンジ静注 最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	<p>1. はじめに (略)</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 <u>再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫</u></p>	2 ページ	<p>1. はじめに (略)</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</p>
5 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p>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））、<u>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（以下、「FL」という）</u>、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫（以</p>	5 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p>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））<u>及び再発又は難治性の濾胞性</u></p>

	下、「MCL」という)及び再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫(以下、「MZL」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。		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。
5 ページ	<p>3.1. 海外第 I 相試験 (017001 試験)</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">表 1 主な選択・除外基準</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 (略) <ul style="list-style-type: none"> ➢ <u>MCL コホート: MCL と診断され、アルキル化剤、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬 (BTKi) 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*2 の全身療法を受けて再発又は難治性となった患者。</u> • Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32(27): 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*3。 (略) <p>*1: <i>de novo</i> 又は t1NHL *2: 治験実施計画書第 7 版の改訂まで、MCL と診断され、1 レジメン以上の全身療法を受けて再発</p> </div>	5 ページ	<p>3.1. 海外第 I 相試験 (017001 試験)</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">表 1 主な選択・除外基準</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 (略) <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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(27): 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。 (略) <p>*1: <i>de novo</i> 又は t1NHL *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。</p> </div>

	<p>又は難治性となった患者も登録可能であった。 *3: 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。</p> <p>本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR 発現生 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 DLBCL コホートでは 50、100 又は 150×10^6 個、MCL コホートでは 50 又は 100×10^6 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。</p>		<p>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。</p>
6 ページ	<p>(2) 017001 試験の臨床成績</p> <p>① DLBCL コホート</p> <p>DLBCL コホートで 100×10^6 個を投与 (CD8 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈内投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈内投与) された主たる有効性評価集団 (PAS) について、主要評価項目とされた Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32(27): 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。</p>	5 ページから 6 ページ	<p>(2) 017001 試験の臨床成績</p> <p>DLBCL コホートで 100×10^6 個を投与 (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) 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(27): 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。</p>

6 ページ	表 2 主要評価項目の結果（独立審査委員会判定、DLBCL PAS 集団、2019 年 4 月 12 日データカットオフ）	6 ページ	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）
6 ページから 7 ページ	<p>表 3 奏効割合の結果（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）</p> <p>（表略）</p> <p>DLBCL コホート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。</p> <p>表 4 組織型別の有効性の結果 （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）</p> <p>（表略）</p>	6 ページ	<p>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）</p> <p>（表略）</p> <p>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。</p> <p>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）</p> <p>（表略）</p>
7 ページから 8 ページ	<p>② MCL コホート</p> <p>MCL コホートで 100×10^6 個を投与（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）され、BTKi を含む 2 レジメン以上の全身療法歴がある患者のみを対象とした PAS について、主要評価項目とされた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32(27): 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</p>		（新設）

果は表 5 のとおりであった。全奏効割合 [95%CI] は 86.5% [76.5, 93.3] 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 5 (略)

また、MCL コホートで 50 又は 100×10^6 個を投与され、1 レジメン以上の全身療法歴がある患者を含む有効性解析対象集団における奏効割合の結果は表 6 のとおりであった。

なお、MCL コホートには前治療が 1 レジメンのみの被験者 2 例、前治療に BTKi による治療を受けていない被験者 4 例 (うち 2 例は、前治療が 1 レジメンのみの被験者と同じ) が組み入れられた。4 例中 2 例は有効性解析対象集団から除外されたが、4 例ともに独立審査委員会又は治験担当医師の判定に基づく奏効 (CR) が認められた。

表 6 (略)

MCL コホートの PAS のうち、続発性中枢神経系リンパ腫の有無、Ki-67 発現割合、TP53 変異の有無、及び Blastoid Morphology の有無別の奏効割合の結果は表 7 のとおりであった。

8 ページから 9 ページ	<p style="text-align: center;">表 8 主な選択・除外基準</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><除外基準> (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <u>Epstein-Barr virus</u> 陽性 DLBCL 及びバーキットリンパ腫を有する患者。 </div> <p>本品の用法及び用量又は使用方法は、<u>CAR 発現生</u> 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) を静脈内投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) が静脈内投与することとされた。</p>	7 ページ	<p style="text-align: center;">表 6 主な選択・除外基準</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><除外基準> (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 </div> <p>本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 <u>CAR</u> 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。</p>
12 ページ	<p>本品の用法及び用量又は使用方法は、<u>CAR 発現生</u> 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</p>	10 ページ	<p>本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 <u>CAR</u> 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</p>

	性 T 細胞 (50×10 ⁶ 個) を静脈内投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10 ⁶ 個) を静脈内投与することとされた。		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。
13 ページ	本品の用法及び用量又は使用方法は、 <u>CAR 発現生</u> 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) を静脈内投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10 ⁶ 個) を静脈内投与することとされた。	12 ページ	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。
14 ページ	中間解析の結果、主要評価項目である Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32(27): 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がん療法の開始について、	12 ページ	中間解析の結果、主要評価項目である Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32(27): 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、
19 ページから 20 ページ	再発又は難治性の FL (Grade 1、2、3A) <u>及び MZL</u> 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、「FOL-001 試験」という) が実施された。主な選択・除外基準は表 22 のとおりであった。 表 22 主な選択・除外基準	17 ページから 18 ページ	再発又は難治性の FL (Grade 1、2、3A) 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、「FOL-001 試験」という) が実施された。主な選択・除外基準は表 19 のとおりであった。 表 19 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の FL (Grade 1、2、3A) 又は MZL の 18 歳以上の患者。 ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 <p>コホート 1 (四次治療以降 FL) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 レジメン以上の全身療法歴を有する FL 患者。うち 1 レジメン以上は抗 CD20 抗体 (リツキシマブ、オビヌツズマブ等) とアルキル化剤による併用療法を含む。HSCT は前治療レジメンとして許容される。 <p>コホート 2 (三次治療 FL) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 レジメンの全身療法歴を有する FL 患者。うち 1 レジメン以上は抗 CD20 抗体 (リツキシマブ、オビヌツズマブ等) とアルキル化剤による併用療法を含む。HSCT は前治療レジメンとして許容される。 <p>コホート 3 (二次治療 FL) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗 CD20 抗体 (リツキシマブ、オビヌツズマブ等) とアルキル化剤を含む 1 レジメンの併用全身療法歴を有する FL 患者。 POD24 (診断後 24 カ月以内に病勢進行が認められ、最初に FL と診断されてから 6 カ月以内に治療を受けた被験者と定義) 又は改変 GELF 基準 (以下①~④、J Clin Oncol 1998; 16: 2332-8) の 1 つ以上に該当。 <ul style="list-style-type: none"> ① FL に起因する症状 (B 症状に限定されない) ② 切迫した臓器機能障害、リンパ腫に起因する血球減少、bulky 病変 (7 cm を超え 	<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の FL (Grade 1、2、3A) の 18 歳以上の患者。 ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 <p>コホート 1 (四次治療以降) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 レジメン以上の全身療法歴を有する患者。うち 1 レジメン以上は抗 CD20 抗体 (リツキシマブ、オビヌツズマブ等) とアルキル化剤による併用療法を含む。HSCT は前治療レジメンとして許容される。 <p>コホート 2 (三次治療) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 レジメンの全身療法歴を有する患者。うち 1 レジメン以上は抗 CD20 抗体 (リツキシマブ、オビヌツズマブ等) とアルキル化剤による併用療法を含む。HSCT は前治療レジメンとして許容される。 <p>コホート 3 (二次治療) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗 CD20 抗体 (リツキシマブ、オビヌツズマブ等) とアルキル化剤を含む 1 レジメンの併用全身療法歴を有する患者。 POD24 (診断後 24 カ月以内に病勢進行が認められ、最初に FL と診断されてから 6 カ月以内に治療を受けた被験者と定義) 又は改変 GELF 基準 (以下①~④、J Clin Oncol 1998; 16: 2332-8) の 1 つ以上に該当。 <ul style="list-style-type: none"> ⑤ FL に起因する症状 (B 症状に限定されない) ⑥ 切迫した臓器機能障害、リンパ腫に起因する血球減少、bulky 病変 (7 cm を超え
---	---

	<p>る腫瘍が1つ又は3 cm を超える腫瘍が3つ以上)</p> <p>③ 脾腫</p> <p>④ 6 カ月以上にわたる持続的な増悪</p> <p>コホート4 (MZL) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 レジメン以上の全身療法歴を有する MZL 患者。うち1 レジメン以上は抗 CD20 抗体 (リツキシマブ、オビヌツズマブ等) 及びアルキル化剤による併用療法を含む。HSCT 及び脾 MZL に対する脾臓摘出は前治療レジメンとして許容される。EMZL の抗菌薬治療は1 つのレジメンとはみなさない。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> DLBCL 及び FL の複合リンパ腫、又は組織学的形質転換の所見又は既往歴を有する患者。 悪性腫瘍による病変が中枢神経系 (以下、「CNS」という) のみである患者 (続発性 CNS 病変を除く)。 過去に CAR T 細胞又はその他の遺伝子組換え細胞療法を受けた患者。 <p>本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR 発現生 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</p>		<p>る腫瘍が1つ又は3 cm を超える腫瘍が3つ以上)</p> <p>⑦ 脾腫</p> <p>⑧ 6 カ月以上にわたる持続的な増悪</p> <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> DLBCL 及び FL の複合リンパ腫、又は組織学的形質転換の所見又は既往歴を有する患者。 悪性腫瘍による病変が中枢神経系 (以下、「CNS」という) のみである患者 (続発性 CNS 病変を除く)。 過去に CAR T 細胞又はその他の遺伝子組換え細胞療法を受けた患者。 <p>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</p>
--	---	--	---

<p>性 T 細胞 (50×10⁶ 個) を静脈内投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10⁶ 個) を静脈内投与することとされた。</p> <p>(略)</p> <p>(2) FOL-001 試験の臨床成績</p> <p>① コホート 1、2 及び 3 (FL)</p> <p>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(27): 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 23 のとおりであった。コホート 1 及び 2 における全奏効割合 [95%CI] は 97.0% [91.6, 99.4] であり、95%CI の下限が事前に規定した閾値全奏効割合 60%を上回った。また、コホート 1 における全奏効割合 [95%CI] は 96.2% [87.0, 99.5] であり、95%CI の下限が事前に規定した閾値全奏効割合 50%を上回った。さらに、コホート 3 における全奏効割合 [95%CI] は 95.7% [78.1, 99.9] であり、95%CI の下限が事前に規定した閾値全奏効割合 50%を上回った。また、日本人患者 9 例 (コホート 1 及び 2 : 8 例、コホート 3 : 1 例) における全奏効割合 [95%CI] はコホート 1 及び 2 で 100% [63.1, 100.0] 、コホート 3 で 100% [2.5, 100.0] 、完全奏効割合 [95%CI] はコホート 1 及び 2 で 100% [63.1, 100.0]</p>		<p>れた。</p> <p>(略)</p> <p>(2) FOL-001 試験の臨床成績</p> <p>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(27): 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 20 のとおりであった。コホート 1 及び 2 における全奏効割合 [95%CI] (%) は 97.0 [91.6, 99.4]] であり、95%CI の下限が事前に規定した閾値全奏効割合 60%を上回った。また、コホート 1 における全奏効割合 [95%CI] (%) は 96.2 [87.0, 99.5] であり、95%CI の下限が事前に規定した閾値全奏効割合 50%を上回った。さらに、コホート 3 における全奏効割合 [95%CI] (%) は 95.7 [78.1, 99.9] であり、95%CI の下限が事前に規定した閾値全奏効割合 50%を上回った。また、日本人患者 9 例 (コホート 1 及び 2 : 8 例、コホート 3 : 1 例) における全奏効割合 [95%CI] (%) はコホート 1 及び 2 で 100 [63.1, 100.0] 、コホート 3 で 100 [2.5, 100.0] 、完全奏効割合 [95%CI] (%) はコホート 1 及び 2 で 100 [63.1, 100.0] 、コホート 3 で 100 [2.5, 100.0] であった。</p>
---	--	---

	、コホート 3 で 100% [2.5, 100.0] であった。		
20 ページ から 21 ペ ージ	<p><u>② コホート 4 (MZL)</u></p> <p><u>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(27): 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 24 のとおりであった。全奏効割合 [95%CI] は 95.5% [87.3, 99.1] であり、95%CI の下限が事前に規定した閾値全奏効割合 50%を上回った。なお、日本人 2 例ともに奏効 (CR) が認められた。</u></p> <p><u>表 24 (略)</u></p> <p><u>コホート 4 における MZL サブタイプ別の奏効割合の結果は表 25 のとおりであった。</u></p> <p><u>表 25 (略)</u></p>		(新設)
22 ページ	<p>【安全性】</p> <p>3.6. 海外第 I 相試験 (017001 試験)</p> <p><u>① DLBCL コホート</u></p>	19 ページ	<p>【安全性】</p> <p>3.6. 海外第 I 相試験 (017001 試験)</p>

	<p>DLBCL コホートにおいて本品が投与された 269 例において、有害事象は 267 例 (99.3%) に認められ、副作用は 201 例 (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 26 のとおりであった。</p> <p>表 26 全グレードの発現割合が 5%以上の副作用 (017001 試験 DLBCL コホート、データカットオフ日: 2019 年 8 月 12 日)</p>		<p>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 24 のとおりであった。</p> <p>表 24 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)</p>
	(削除)	20 ページ	<p>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 日日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。</p>
23 ページから 24 ページ	<p>② MCL コホート</p> <p>MCL コホートにおいて本品が投与された 88 例において、有害事象は 88 例 (100%) に認められ、</p>		(新設)

副作用は 77 例 (87.5%) に認められた (データカットオフ日 : 2024 年 5 月 16 日) 。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 27 のとおりであった。

表 27 全グレードの発現割合が 5%以上の副作用 (017001 試験 MCL コホート、データカットオフ日 : 2024 年 5 月 16 日)

表

本品の投与期間中及び投与後から 30 日以内の死亡は 1 例に認められた。死因は腫瘍崩壊症候群であり、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 3 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 例に認められた。死因は、COVID-19 及び COVID-19 肺炎が各 2 例、クリプトコッカス性髄膜脳炎、心肺停止、びまん性肺胞障害及び皮膚有棘細胞癌が各 1 例であった。このうち、COVID-19、COVID-19 肺炎及びクリプトコッカス性髄膜脳炎の各 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 28 例、その他の原因により 7 例 (COVID-

	<p>19 が 2 例、悪性肺腫瘍、COVID-19 合併症、移植片対宿主病、原因不明の呼吸不全及び自動車事故が各 1 例) が死亡し、死因不明の 1 例の死亡が報告された。</p>		
24 ページ	<p>コホート 1 及びコホート 3 で本品が投与された 46 例において、有害事象は 46 例 (100%) に認められ、副作用は 42 例 (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 28 のとおりであった。</p>	20 ページ	<p>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 22 のとおりであった。</p>
27 ページ	<p>3. 10. 国際共同第 II 相試験 (JCAR017-FOL-001 試験) (FOL-001 試験) <u>① コホート 1、2 及び 3 (FL)</u></p> <p>表 32 全グレードの発現割合が 5%以上の副作用 (FOL-001 試験コホート 1、2 及び 3 (FL)、データカットオフ日：2023 年 1 月 27 日)</p>	23 ページ	<p>表 26 全グレードの発現割合が 5%以上の副作用 (FOL-001 試験、データカットオフ日：2023 年 1 月 27 日)</p>

<p>28 ページ から 29 ページ</p>	<p>② <u>コホート 4 (MZL)</u> <u>本試験のコホート 4 で本品が投与された 67 例において、有害事象は 100% (67/67 例) に認められ、副作用は 94.0% (63/67 例) に認められた (データカットオフ日: 2024 年 11 月 29 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 33 のとおりであった。</u> <u>。</u></p> <p>表 33 全グレードの発現割合が 5%以上の副作用 (FOL-001 試験コホート 4 (MZL)、データカットオフ日: 2024 年 11 月 29 日)</p> <p><u>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、死因は好中球減少性敗血症であり、本品との因果関係ありと判断された。その他、投与後 31 日目以降に、2 例が疾患進行により、1 例が心突然死、2 例が新たな悪性腫瘍又はその合併症 (T 細胞性リンパ腫、急性骨髄性白血病)、4 例が有害事象とみなされないその他の原因 (肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、COVID-19 感染及び COVID-19) により死亡した。</u></p>	<p>24 ページ</p>	<p>(新設)</p>
-----------------------------	--	---------------	-------------

30 ページ	<p>① 4.施設について て (略)</p> <p>①-2 大細胞型 B 細胞リンパ腫、FL、MCL 及び MZL 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 34 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 34 の(1)に該当する医師が 1 名以上配置されていること。</p>	25 ページ	<p>① 4.施設について て (略)</p> <p>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 27 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 27 の(1)に該当する医師が 1 名以上配置されていること。</p>
32 ページから 34 ページ	<p>5.投与対象となる患者 【有効性に関する事項】</p> <p>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 35)に基づく。</p> <p>以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫</p>	27 ページから 28 ページ	<p>5.投与対象となる患者 【有効性に関する事項】</p> <p>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 28)に基づく。</p> <p>以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫</p>

	<ul style="list-style-type: none"> DLBCL、PMBCL、tiNHL、HGBCL 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 <u>再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫</u> <u>再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫</u> <p>ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。</p> <p>② 再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) について、下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変 		<ul style="list-style-type: none"> DLBCL、PMBCL、tiNHL、HGBCL 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 <p>ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。</p> <p>② 再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) について、下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変又は治癒可能な前立腺
--	---	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治癒可能な前立腺癌 ・ <u>内視鏡的に切除可能な消化管腫瘍</u> ・ 完全に切除された低再発リスクのステージ1の固形癌 <p>③ 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1、2、3A）について、下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 抗 CD20 抗体を含む多剤併用療法歴のない患者 ● 同種 HSCT を受けてから 90 日以内の患者 ● 他の悪性腫瘍（ただし、以下の非浸潤性悪性疾患等を除く）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 <ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変 ・ 治癒可能な前立腺癌 ・ <u>内視鏡的に切除可能な消化管腫瘍</u> 		<p>癌又は完全に切除された低再発リスクのステージ1の固形癌</p> <p>③ 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1、2、3A）について、下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 抗 CD20 抗体を含む多剤併用療法歴のない患者 ● 同種 HSCT を受けてから 90 日以内の患者 ● 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 <ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変又は治癒可能な前立腺癌又は完全に切除された低再発リスクのステージ1の固形癌 ● 二次治療として使用する場合は、POD24（定義：抗 CD20 抗体及びアルキル化剤の投与開始から 24 カ月以内に認められた病勢進行）又は
--	---	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 完全に切除された低再発リスクのステージ1の固形癌 ● 二次治療として使用する場合は、POD24（定義：抗CD20抗体を含む多剤併用療法の開始から24カ月以内に認められた病勢進行）又は改変GELF基準（以下a～d）の1つ以上に該当。）のいずれにも該当しない患者 <ul style="list-style-type: none"> a) 濾胞性リンパ腫に起因する症状（B症状に限定されない） b) 切迫した臓器機能障害、リンパ腫に起因する血球減少又はbulky病変（7cmを超える腫瘍が1つ又は3cmを超える腫瘍が3つ以上） c) 脾腫 d) 6カ月以上にわたる持続的な増悪 ④ <u>再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫について、下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。</u> ● <u>抗CD20抗体を含む多剤併用療法歴のない患者</u> ● <u>同種HSCTを受けてから90日以内の患者</u> 		<p>改変GELF基準（以下a～d）の1つ以上に該当。）のいずれにも該当しない患者</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 濾胞性リンパ腫に起因する症状（B症状に限定されない） b) 切迫した臓器機能障害、リンパ腫に起因する血球減少又はbulky病変（7cmを超える腫瘍が1つ又は3cmを超える腫瘍が3つ以上） c) 脾腫 d) 6カ月以上にわたる持続的な増悪
--	--	--	--

	<ul style="list-style-type: none">● <u>他の悪性腫瘍（ただし、以下の非浸潤性悪性疾患等を除く）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</u>● <u>悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変</u>● <u>治癒可能な前立腺癌</u>● <u>内視鏡的に切除可能な消化管腫瘍</u>● <u>完全に切除された低再発リスクのステージ1の固形癌</u> <p>⑤ <u>再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫について、下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。</u></p> <ul style="list-style-type: none">● <u>抗 CD20 抗体を含む多剤併用療法歴のない患者</u>● <u>同種 HSCT を受けてから 90 日以内の患者</u>● <u>他の悪性腫瘍（ただし、以下の非浸潤性悪性疾患等を除く）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</u>		
--	--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変</u> ・ <u>治癒可能な前立腺癌</u> ・ <u>内視鏡的に切除可能な消化管腫瘍</u> ・ <u>完全に切除された低再発リスクのステージ1の固形癌</u> ● <u>全身療法歴が2レジメン未満のMZL患者。なお、HSCT及び脾MZLに対する脾臓摘出は前治療レジメンとして計上されるが、EMZLの抗菌薬治療は1つのレジメンとはみなさない。</u> 		
36 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、米国移植細胞治療学会 (ASTCT) の CRS のグレード (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) 等 	30 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、米国移植細胞治療学会 (ASTCT) の CRS のグレード (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) 等に基づいて、最

<p>に基づいて、最新の治療指針を参考に対処すること。なお、017001 試験 <u>DLBCL コホート及び 017001 試験 MCL コホート</u>、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、BCM-003 試験、FOL-001 試験 <u>コホート 1～コホート 3 及び FOL-001 試験コホート 4</u> において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 5.0 日（1～14 日）、<u>4.0 日（1～10 日）</u>、4.0 日（2～14 日）、3.0 日（1～8 日）、4.0 日（1～12 日）、5.0 日（1～63 日）、6.0 日（1～17 日）<u>及び 4.0 日（1～29 日）</u> であった。また、CRS に関連して、血球貪食性リンパ組織球症が報告されている。</p> <p>・神経系事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS））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、米国移植細胞治療学会（ASTCT）の ICANS のグレード（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38）等に基づいて、最</p>	<p>新の治療指針を参考に対処すること。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、BCM-003 試験並びに FOL-001 試験において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 5.0 日（1～14 日）、4.0 日（2～14 日）、3.0 日（1～8 日）、4.0 日（1～12 日）、5.0 日（1～63 日）<u>及び 6.0 日（1～17 日）</u> であった。また、CRS に関連して、血球貪食性リンパ組織球症が報告されている。</p> <p>・神経系事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS））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、米国移植細胞治療学会（ASTCT）の ICANS のグレード（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38）等に基づいて、最新の治療指針を参考に対処すること。なお、017001 試験、BCM-001 試験コホート</p>
---	--

	<p>新の治療指針を参考に対処すること。なお、 017001 試験 DLBCL コホート、<u>017001 試験 MCL コホート</u>、<u>BCM-001 試験コホート 1 及びコホート 3</u>、<u>BCM-001 試験コホート 2</u>、017006 試験、BCM-003 試験、<u>FOL-001 試験コホート 1～コホート 3 及び FOL-001 試験コホート 4</u>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）、<u>8.0 日（1～25 日）</u>、7.0 日（4～13 日）、8.0 日（2～11 日）、7.0 日（1～63 日）、11.0 日（7～25 日）、<u>8.5 日（4～16 日）</u> 及び 8.5 日（2～36 日）であった。</p>		<p>1 及びコホート 3、BCM-001 試験コホート 2、017006 試験、BCM-003 試験並びに FOL-001 試験において、本品の投与開始から神経系事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 9.0 日（1～66 日）、7.0 日（4～13 日）、8.0 日（2～11 日）、7.0 日（1～63 日）、11.0 日（7～25 日）及び8.5 日（4～16 日）であった。</p>
--	---	--	--