

審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] リソカブタゲン マラルユーセル
[販 売 名] ブレヤンジ静注
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 20 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和 6 年 7 月 19 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。10 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

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

審査報告書

令和 6 年 7 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

〔販 売 名〕 ブレヤンジ静注
〔類 別〕 ヒト細胞加工製品 一．ヒト体細胞加工製品
〔一般的名称〕 リソカプタゲン マラルユーセル
〔申 請 者〕 ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
〔申請年月日〕 令和 5 年 11 月 20 日
〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

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

〔申 請 区 分〕 (3) 新効能再生医療等製品の承認申請
〔特 記 事 項〕 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(R5 再) 第 25 号、令和 5 年 3 月 23 日付け薬生機審発 0320 第 1 号）
〔審査担当部〕 再生医療製品等審査部

〔審 査 結 果〕

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

〔効能、効果又は性能〕

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

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

[用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

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

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

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

4. 投与前の前処置

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

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

5. 本品の投与

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

[承認条件]

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

審査報告 (1)

令和 6 年 5 月 22 日

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

申請品目

〔販 売 名〕 ブレヤンジ静注

〔類 別〕 ヒト細胞加工製品 一、ヒト体細胞加工製品

〔一般的名称〕 リソカプタゲン マラルユーセル

〔申 請 者〕 ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

〔申請年月日〕 令和 5 年 11 月 20 日

〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

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

〔申請時の効能、効果又は性能〕

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A、3B)

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。

(下線部追加)

〔申請時の用法及び用量又は使用方法〕

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

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

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

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

4. 投与前の前処置

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

フルダラビンリン酸エステルとして 30 mg/m^2 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/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 発現生 T 細胞として CD8 陽性細胞（ $20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$ 個）及び CD4 陽性細胞（ $20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$ 個）を、合計細胞数が体重を問わず 100×10^6 個を目標（範囲： $44 \times 10^6 \sim 100 \times 10^6$ 個）に、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の比が 1（範囲： $0.8 \sim 1.2$ ）となるよう、CD8 陽性細胞を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

（変更なし）

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4.	非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略	4
5.	製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	4
6.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	19
8.	臨床試験において認められた有害事象等	20
9.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	22
10.	審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、患者末梢血由来の CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて CD19 を特異的に認識する CAR を導入し培養・増殖させた各 T 細胞から構成され、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入された CAR は、CD19 を特異的に認識するマウス由来 scFv、ヒト IgG4 ヒンジドメイン、ヒト CD28 膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナルドメインであるヒト 4-1BB 及びヒト 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 EGFRt¹⁾ が遺伝子導入される。本品が CD19 を発現した細胞を認識すると、導入 T 細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。これらの作用により、CD19 陽性の B 細胞性の腫瘍に対し腫瘍細胞を死滅させる効果が期待される。

本邦では、本品は、再発又は難治性の LBCL (DLBCL、PMBCL、tNHL 及び HGBCL) 及び FL3B に対する三次治療以降を適用対象として 2021 年 3 月に承認されている。また、2022 年 12 月に、再発又は難治性の LBCL 及び FL3B に対する二次治療を適用対象として追加承認されている。

なお、本品は、「濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)、辺縁帯リンパ腫」を予定される〔効能、効果又は性能〕として、令和 5 年 3 月 23 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている (指定番号：(R5 再) 第 25 号)。

1.2 開発の経緯等

申請者により、再発又は難治性の FL に対する本品の臨床開発として、再発又は難治性の FL (Grade 1、2、3A) 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (FOL-001 試験) のコホート 1~3 が 2020 年 7 月から実施された。

米国では、FOL-001 試験を主要な試験成績として 2023 年 11 月に承認申請が行われ、2024 年 5 月に以下の効能、効果又は性能で承認された。

BREYANZI is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who have received 2 or more prior lines of systemic therapy.

本邦では、申請者により、FOL-001 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、FOL-001 試験のコホート 1~3 の成績に基づき、再発又は難治性の FL (Grade 1、2、3A) に関する効能、効果又は性能を追加する本品の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「効力又は性能を裏付ける試験に関する資料」は初回承認時に評

¹⁾ 非機能性の細胞表面タンパク質である部分型ヒト上皮成長因子受容体。EGFR は 4 つの細胞外ドメイン (I~IV)、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインからなるが、EGFRt は がない。

価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

新たな「製品の体内動態に関する資料」として FOL-001 試験の成績が提出されたが、初回承認時及び 2022 年 12 月承認時に提出された試験成績と同様であることを確認した。

6. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法及び用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	FOL-001 (コホート 1～3)	II	再発又は難治性の FL 患者 (Grade 1、2、3A)	139 例	抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10^6 個を単回静脈内投与	有効性 安全性

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

6.1 評価資料

6.1.1 国際共同試験

6.1.1.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : FOL-001 試験のコホート 1～3<2020 年 7 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 1 月 27 日] >)

再発又は難治性の FL (Grade 1、2、3A) 患者 (目標登録症例数 : 110 例²⁾ (コホート 1 : 50 例、コホート 2 : 40 例、コホート 3 : 20 例)) を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験 (FOL-001 試験) が、本邦を含む 10 カ国の 30 施設 (日本 4 施設) で実施された。主な選択・除外基準は、表 2 のとおりであり、コホート 1 では再発又は難治性の FL 患者に対する四次治療以降での、コホート 2 では再発又は難治性の FL 患者に対する三次治療での、コホート 3 では再発又は難治性の高リスク FL 患者に対する二次治療での本品の有効性及び安全性を検討することとされた。

²⁾ コホート 1 では主要評価項目の IRC の判定に基づく全奏効割合の期待値を 74%と仮定し、閾値 50%に対して有意水準片側 2.5%の下、検出力 90%を確保するために必要な症例数として 50 例を目標登録症例数とした。
コホート 2 ではコホート 1 及びコホート 2 の併合集団において主要評価項目の期待値を 77%と仮定し、閾値 60%に対して有意水準片側 2.5%の下、検出力 90%を確保するために必要な症例数として 90 例となるため、40 例を目標登録症例数とした。
コホート 3 では主要評価項目の期待値を 80%と仮定し、閾値 50%に対して有意水準片側 2.5%の下、検出力 80%を確保するために必要な症例数として 20 例を目標登録症例数とした。

表 2 主な選択・除外基準

＜選択基準＞ - 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。 コホート 1（四次治療以降）： 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。 コホート 2（三次治療）： 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。 コホート 3（二次治療）： - 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、NCCN ガイドライン（v4.2019））の 1 つ以上に該当。 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 を超える腫瘍が 1 つ又は 3 cm を超える腫瘍が 3 つ以上） ③ 脾腫 ④ 6 カ月以上にわたる持続的な増悪 ＜除外基準＞ - 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。 - CAR T 細胞又はその他の遺伝子組換え細胞療法治療歴のある患者。 - 悪性腫瘍による病変が CNS のみの患者（続発性 CNS 病変がある患者は組入れの対象とされる）。
--

FOL-001 試験は、前治療期（スクリーニング及び白血球アフェレーシスから本品製造期間を経て LD 化学療法前まで）、治療期（LD 化学療法開始時から本品投与後 29 日まで）、追跡調査期（本品投与後 30 日から本品投与後最長 5 年まで）から構成された。

本品の用法及び用量又は使用法は、抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10^6 個（CD8 陽性 T 細胞 50×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 50×10^6 個）を単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置としてシクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与する LD 化学療法を行うこととされ、LD 化学療法の終了から 2～7 日後に本品を投与することとされた。本品の製造期間中に、病勢コントロールのためのブリッジング化学療法が許容された。ブリッジング化学療法は 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。

139 例（コホート 1：65 例、コホート 2：49 例、コホート 3：25 例）が白血球アフェレーシスを受け登録された。治験が中止された 2 例（コホート 1：1 例（除外基準に該当）、コホート 3：1 例（選択基準に非該当））を除く 137 例に LD 化学療法が実施され、7 例（コホート 1：5 例（規格外製品の投与 3 例³⁾、有害事象による死亡 1 例、不明 1 例⁴⁾）、コホート 2：1 例（規格外製品の投与⁵⁾）、コホート 3：1 例（規格外製品の投与⁶⁾））を除く 130 例（コホート 1：59 例、コホート 2：48 例、コホート 3：23 例）に本品が投与された。本品投与例全例が安全性解析対象集団とされた。また、本品投与例のうち、コホー

3) アフェレーシス産物の品質が原因で、2 例で ██████████、1 例で ██████████ の規格を満たさなかった。

4) COVID-19 により、本品投与が延期された。その後、本品投与前に再度 PET スキャンが実施された結果、PET 陽性病変が認められなかったことから、本品投与は行われなかった。

5) アフェレーシス産物の品質が原因で、工程内管理試験における ██████████ の基準を満たさなかった。

6) アフェレーシス産物の品質が原因で、██████████ の規格を満たさなかった。

ト 1 の 6 例（ベースライン PET の IRC 評価が未実施の 3 例、ブリッジング療法終了後の PET が未実施の 2 例、ベースライン PET の IRC 判定で陽性が確認されなかった 1 例）を除く 124 例が有効性解析対象集団とされた。日本人患者は 10 例（コホート 1：6 例、コホート 2：3 例、コホート 3：1 例）が登録され、全例に本品が投与された。

有効性について、FOL-001 試験の主要評価項目は Lugano 分類（J Clin Oncol 2014, 32: 3059-68）に基づく IRC 判定による全奏効割合とされた。

主解析は、目標登録症例数を最初の奏効（CR 又は PR）から約 12 カ月、又は死亡、病勢進行若しくは試験中止に至るまで追跡した後に実施することとされた。最終解析はすべての被験者が試験を完了又は何らかの理由で中止した後に実施する計画とされた。

主解析（2023 年 1 月 27 日データカットオフ）における主要評価項目の IRC の判定に基づく全奏効割合は表 3 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%⁷⁾ を上回った。また、コホート 1 及び 2 において全奏効割合の 95%CI の下限が閾値全奏効割合 60%を上回った場合に限り、コホート 1 における全奏効割合の解析を実施する計画とされ、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%⁸⁾ 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%⁹⁾ を上回った。なお、コホート 1 及び 2 における主要評価項目の解析とコホート 3 における主要評価項目の解析の間で仮説検定の多重性の調整はなされていない。

表 3 主解析時の最良治療効果（IRC 判定、有効性解析対象集団、2023 年 1 月 27 日データカットオフ）

	例数 (%)			
	コホート 1 (四次治療以降)	コホート 2 (三次治療)	コホート 1 及び 2 (三次治療以降)	コホート 3 (二次治療)
	53 例	48 例	101 例	23 例 ^{*1}
CR	49 (92.5)	46 (95.8)	95 (94.1)	22 (95.7)
PR	2 (3.8)	1 (2.1)	3 (3.0)	0
SD	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
PD	1 (1.9)	0	1 (1.0)	1 (4.3)
不明	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0
奏効 (CR 又は PR)	51	47	98	22
全奏効割合 [95%CI ^{*2}] (%)	96.2 [87.0, 99.5]	97.9 [88.9, 99.9]	97.0 [91.6, 99.4]	95.7 [78.1, 99.9]

*1：コホート 3 の 23 例のうち 15 例が POD24 に該当し、8 例が POD24 に該当しないが改変 GELF 基準の 1 つ以上に該当した。

*2：Clopper-Pearson 法

安全性（2023 年 1 月 27 日データカットオフ）について、登録された 139 例において死亡は 14 例（コ

7) 再発又は難治性の FL 患者に対する三次治療以降における PI3K 阻害剤の Idelalisib、Copanlisib 及び Duvelisib の全奏効割合がそれぞれ 54%、59%及び 42%であった（Blood. 2014; 124: 1708、J Clin Oncol. 2017; 35: 3898-905、J Clin Oncol. 2019; 37: 912-22 等）ことから設定された。

8) 再発又は難治性の FL 患者に対する四次治療以降における全奏効割合の報告はなかったことから、コホート 1 及び 2 の閾値全奏効割合を参考に、治療が進むごとに全奏効割合は低下することを想定して設定された。

9) 再発又は難治性の高リスク FL 患者に対する二次治療における全奏効割合の報告はなかったことから、当該患者集団に対する臨床的意義を総合的に考慮して、FOL-001 試験の他のコホートの閾値全奏効割合と少なくとも同程度となるように設定された。

ホート 1 : 8 例、コホート 2 : 5 例、コホート 3 : 1 例) に認められ、うち本品投与前の死亡は 1 例 (コホート 1 (急性呼吸不全))、規格外製品投与後の死亡は 1 例 (コホート 2 (多形紅斑)) であった。本品投与後の死亡 12 例は、1 例 (コホート 3) を除き本品投与後 91 日以降であった。当該 12 例の死因について、病勢進行による死亡は 5 例 (コホート 1 : 3 例、コホート 2 : 2 例)、有害事象¹⁰⁾ による死亡は 3 例 (コホート 1 : 2 例 (急性骨髄性白血病、進行性多巣性白質脳症)、コホート 3 : 1 例 (血球貪食性リンパ組織球症))、心イベントによる死亡は 1 例 (コホート 1 (心不全))、その他の原因による死亡は 2 例 (コホート 2 (COVID-19、COVID-19 肺炎)、新たな悪性腫瘍による死亡は 1 例 (コホート 1 (急性骨髄性白血病)) であった。このうち、コホート 1 の 1 例 (進行性多巣性白質脳症¹¹⁾)、コホート 3 の 1 例 (血球貪食性リンパ組織球症¹²⁾) は、本品との因果関係が否定されなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の FL に対して、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

6.R.1.1 有効性の評価項目及び試験デザインについて

申請者は、FOL-001 試験の主要評価項目として全奏効割合を設定した理由について、以下のように説明している。

全奏効割合は、これまでに実施された再発又は難治性のインドレント NHL 患者を対象とした臨床試験にて汎用されている主要評価項目である。FOL-001 試験で得られる結果と過去の臨床試験結果及び実臨床データを適切に比較するため、FOL-001 試験の主要評価項目として全奏効割合を選択した。全奏効割合は臨床的ベネフィットの予測が可能と考えられる評価項目であり、完全奏効割合とともに、FL のようなインドレント NHL 患者における薬剤の有効性評価に用いることは妥当と考える。

機構は、再発又は難治性の高リスク FL 患者に対する二次治療での本品の有効性及び安全性を検討するコホート 3 については、治療選択肢として考慮されうると説明されている (6.R.3.1 参照) レナリドミド・リツキシマブの併用レジメン、又はオビヌツズマブ・ベンダムスチンの併用レジメンの検証的試験と同様の PFS 等の臨床的有用性を直接反映する指標を主要評価項目としたランダム化比較試験ではなく、全奏効割合を主要評価項目とした非盲検非対照試験の成績に基づき評価することの適切性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

¹⁰⁾ LD 化学療法開始から本品投与後 90 日までは因果関係にかかわらず、すべての有害事象を収集することとされ、本品投与後 91 日以降は、治験手順又は本品との因果関係が否定されない有害事象のみを収集することとされた。心イベントによる死亡 1 例、新たな悪性腫瘍による死亡 1 例は、本品投与後 91 日以降の報告でありかつ治験手順又は本品との関連なしと判定されたため、有害事象としての報告とはされなかった。

¹¹⁾ 4 歳、女性。本品投与後 90 日目頃より Grade 1 の振戦、Grade 2 の疲労及び Grade 1 の筋力低下が出現。本品投与後 127 日目に Grade 4 の進行性多巣性白質脳症と診断され、本品投与後 190 日目に死亡。

¹²⁾ 6 歳、男性。本品投与後 2 日目に Grade 1 の CRS を発現し、5 日目に Grade 2 に悪化。7 日目に Grade 4 の血球貪食性リンパ組織球症を発現し、29 日目に血球貪食性リンパ組織球症により死亡。18 日目にサイトメガロウイルス再活性化が認められており、当該事象の原因となった可能性があると考えられた。

以下の点等を考慮すると、全奏効割合を主要評価項目とする非盲検非対照試験の FOL-001 試験のコホート 3 の成績に基づき、再発又は難治性の高リスク FL 患者に対する二次治療での本品の有効性を評価することは可能と考える。

- 前述のとおり、全奏効割合は臨床的ベネフィットの予測が可能と考えられる有用なエンドポイントである。FOL-001 試験において、主要評価項目である全奏効割合の 95%CI の下限が事前に規定した閾値全奏効割合を上回り、また、全奏効割合と PFS 及び OS の結果に一貫性があること。
- レナリドミド・リツキシマブの併用レジメン及びオビヌツズマブ・ベンダムスチンの併用レジメンの検証的試験（それぞれ AUGMENT 試験、GADOLIN 試験）の対象患者及び登録された FL 患者の背景は、FOL-001 試験のコホート 3 とは相違点（いずれの検証的試験も FL 以外のインドレント NHL 患者が一定数登録されていた点、対象の治療ラインを二次治療に限定していない点、対象を高リスク患者に限定していない点、AUGMENT 試験ではリツキシマブに難治性の患者が除外されていた点等）があり、結果の比較には注意が必要であるものの、FOL-001 試験のコホート 3 の全奏効割合、完全奏効割合、PFS 及び OS の結果は、いずれも AUGMENT 試験のレナリドミド・リツキシマブ併用レジメン群及び GADOLIN 試験のオビヌツズマブ・ベンダムスチン併用レジメン群の結果と比較しても遜色ない結果であったこと。
- FL は希少疾患であり、高リスク患者に対する二次治療に限定すると対象が限られてしまうこと及び FOL-001 試験の良好な結果を考慮すると、本品と既存治療を比較するランダム化比較試験を新たに実施することは患者の組入れ及び倫理上の観点から困難であると考えられたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

主要評価項目として全奏効割合を設定したことについて、申請者の説明は理解可能と考える。しかしながら、再発又は難治性の FL に対する治療効果の評価に際しては、臨床的有用性を直接反映する PFS 及び OS の結果も重要と考えることから、全奏効割合を中心に評価した上で、PFS 及び OS の成績も確認することとした。

再発又は難治性の高リスク FL に対する二次治療での有効性の検討を非盲検非対照試験として実施したことについては、対象が治療選択肢の限られる高リスク患者であること（6.R.3.1 参照）、FOL-001 試験のコホート 3 の全奏効割合は現在承認されている化学療法レジメンの臨床試験での報告と比較しても高い結果が得られていること（6.R.1.2 参照）等を踏まえると、非盲検非対照試験として実施された FOL-001 試験の成績に基づき、本品の有効性を評価することは可能と判断した。

6.R.1.2 有効性の評価結果について

申請者は、再発又は難治性の FL に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

FOL-001 試験の主解析（2023 年 1 月 27 日データカットオフ）において、有効性解析対象集団における主要評価項目の IRC 判定に基づく全奏効割合 [95%CI] (%) は、コホート 1 及び 2 では 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、当該解析を受けて実施されたコホート 1 における全奏効割合 [95%CI] (%) の解析結果は 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。

副次評価項目について、IRC 判定に基づく完全奏効割合 [95%CI] (%) は、コホート 1 及び 2 では 94.1 [87.5, 97.8]、コホート 3 では 95.7 [78.1, 99.9] であった。

PFS について、有効性解析対象集団における 2023 年 1 月 27 日データカットオフ時点での中央値 [95%CI] (カ月) は、コホート 1 及び 2 では NE [18.96, NE]、コホート 3 では NE [20.21, NE] であった。コホート別の Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであった。

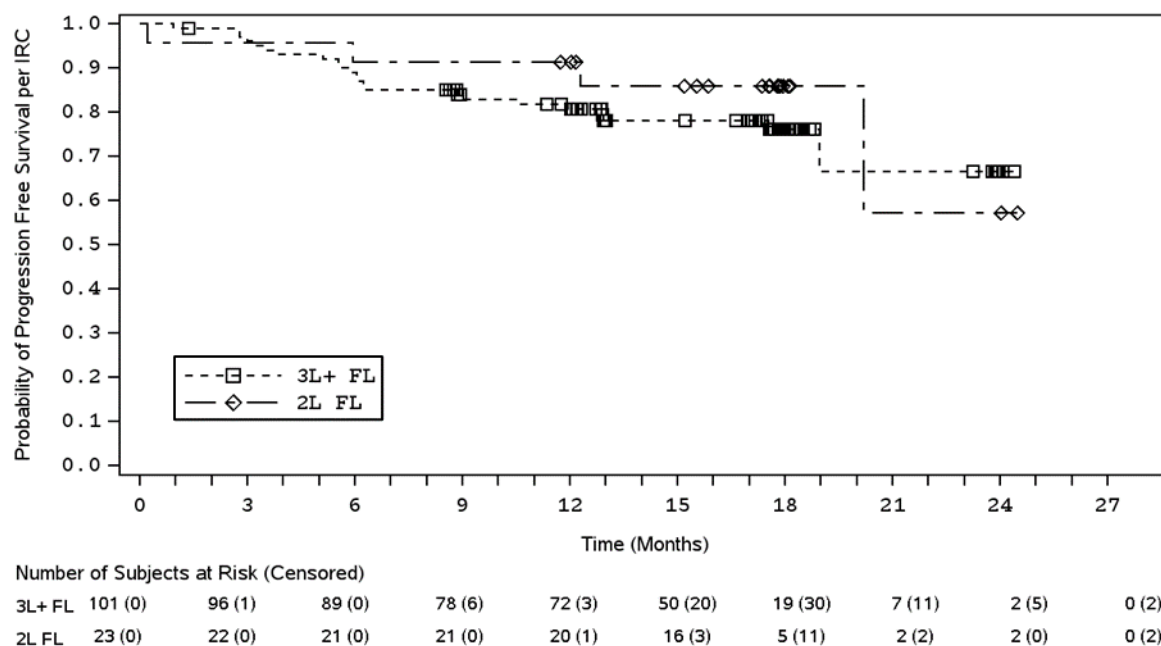
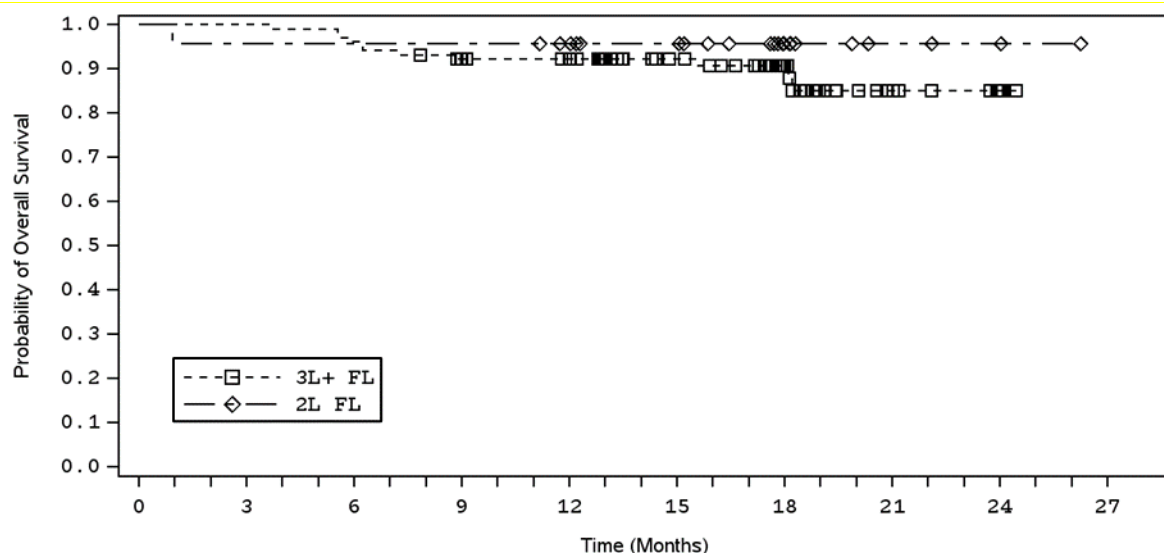


図 1 FOL-001 試験におけるコホート 1 及び 2（三次治療以降（3L+））、コホート 3（二次治療（2L））の PFS の Kaplan-Meier 曲線
(有効性解析対象集団、2023 年 1 月 27 日データカットオフ)

また、OS について、有効性解析対象集団における 2023 年 1 月 27 日データカットオフ時点での中央値は、イベントが十分に集積していないことから推定できなかった。コホート別の Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであった。



Number of Subjects at Risk (Censored)										
3L+ FL	101 (0)	101 (0)	97 (0)	90 (3)	86 (4)	63 (23)	38 (24)	11 (25)	3 (8)	0 (3)
2L FL	23 (0)	22 (0)	22 (0)	22 (0)	20 (2)	17 (3)	8 (9)	3 (5)	2 (1)	0 (2)

図2 FOL-001 試験におけるコホート 1 及び 2（三次治療以降（3L+））、コホート 3（二次治療（2L））の OS の Kaplan-Meier 曲線
（有効性解析対象集団、2023 年 1 月 27 日データカットオフ）

以下の点を踏まえると、FOL-001 試験において本品の有効性が示される結果が得られたと考える。

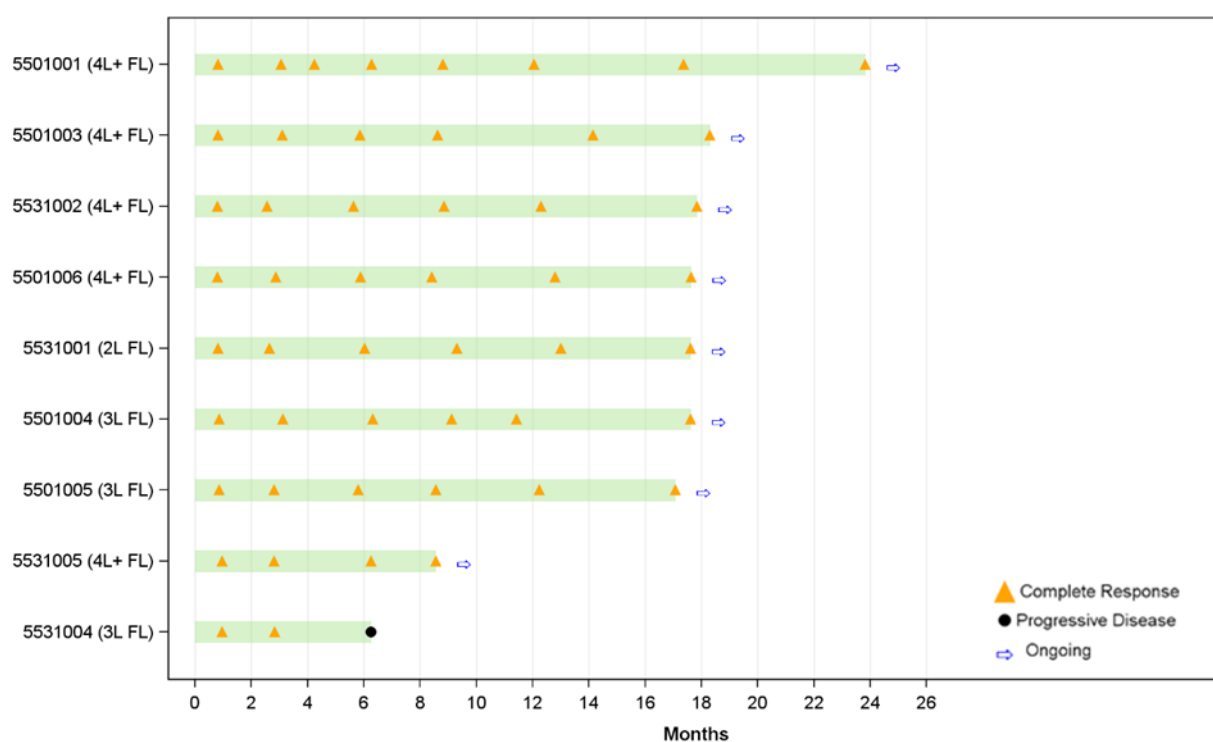
- 現在承認されている化学療法レジメンの臨床試験の報告（J Clin Oncol 2000; 18: 3135-43、Br J Haematol 2000; 109: 81-8）における、再発又は難治性の FL 患者に対する三次治療以降での全奏効割合は 37～40%、完全奏効割合は 11%であり、コホート 1 及び 2 で得られた本品の有効性は高い傾向が認められた。また、2014 年から 2021 年までに公表された 20 件の試験を含むメタアナリシス(BMC Cancer 2023; 23: 74) では、PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 9.78 カ月及び 56.57 カ月であり、外部対照との比較には限界があるものの、FOL-001 試験のコホート 1 及び 2 で短縮する傾向は認められていないと考えること。
- 再発又は難治性の FL 患者に対する三次治療以降での CD19 CAR T 細胞療法について、アキシカブタゲン シロルユーセルは追跡期間の中央値 30.9 カ月の時点で全奏効割合及び完全奏効割合がそれぞれ 94%及び 79%（Lancet Oncol 2022; 23: 91-103）、チサゲンレクルユーセルは追跡期間の中央値 29 カ月の時点で全奏効割合及び完全奏効割合がそれぞれ 86%及び 68%（Nat Med 2022; 28: 325-32）、抗 CD20/CD3 ヒト化二重特異性モノクローナル抗体である mosunetuzumab は追跡期間の中央値 27 カ月の時点で全奏効割合及び完全奏効割合がそれぞれ 78%及び 60%（Blood 2022; 140(Suppl 1): 1467-70) であったことに基くと、外部対照との比較には限界があるものの、FOL-001 試験のコホート 1 及び 2 ではこれらと同程度の結果が得られていること。
- POD24 に該当する再発又は難治性の高リスク FL 患者に対する二次治療での化学療法レジメン及び HSCT 併用大量化学療法の臨床試験の報告における全奏効割合は 58%～85%、完全奏効割合は 29%～55%（J Clin Oncol. 2022; 40: 16(Suppl): 7573）、化学療法レジメンの OS の中央値は 27.4～34.1 カ月（Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019; 19: 300-9.e5）、HSCT 併用大量化学療法の OS の中央値は未達（Eur J Haematol. 2021; 107: 543-52）であった。また、POD24 に該当する再発又は難治性の高リスク FL 患者に対する二次治療以降でのレナリドミド・リツキシマブの併用レジメンを検討した臨床試験

(MAGNIFY 試験)における全奏効割合は 65%、完全奏効割合は 32%、PFS の中央値は 27.4 カ月であった (Blood 2021; 138(Suppl 1): 812)。それらの報告に基づく、外部対照との比較には限界があるものの、FOL-001 試験のコホート 3 で得られた結果¹³⁾には臨床的有用性があると考えられる。

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] であり、外国人集団と明確な差異はなかった。

日本人集団の被験者ごとの治療効果の経時変化は図 3 に示すとおりであった。PFS の中央値 [95%CI] (カ月) はコホート 1 及び 2 で NE [6.24, NE]、コホート 3 ではイベントが十分に集積していないことから推定できず、12 カ月時点での無増悪生存率 [95%CI] (%) は 100 [100.0, 100.0] であった。OS の中央値はイベントが十分に集積していないことから推定できず、コホート 1 及び 2、並びにコホート 3 のいずれも、18 カ月時点での全生存率 [95%CI] (%) は 100 [100.0, 100.0] であった。

以上より、日本人集団でも外国人集団の結果と同様に持続的な有効性が示唆されており、日本人患者に対する本品の有効性が期待できる結果が得られていると考える。



4L+ : 四次治療以降、3L : 三次治療、2L : 二次治療

図 3 FOL-001 試験の日本人集団の swimmer's plot
(有効性解析対象集団、2023 年 1 月 27 日データカットオフ)

¹³⁾ 参考データとして、有効性解析対象集団の 2023 年 1 月 27 日データカットオフ時点の PFS 及び OS のデータも提出され、30 カ月時点での無増悪生存率 [95%CI] (%) は 82.6 [60.1, 93.1]、及び 36 カ月時点での全生存率 [95%CI] (%) は 95.7 [72.9, 99.4] であった。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能であり、以下の点等を踏まえ、FOL-001 試験の結果から、再発又は難治性の FL に対する三次治療以降、並びに再発又は難治性の高リスク FL に対する二次治療での本品の一定の有効性は示されたと判断した。

- FOL-001 試験の主要評価項目とされた IRC 判定に基づく全奏効割合について、再発又は難治性の FL に対する三次治療以降での本品の有効性及び安全性を検討したコホート 1 及び 2 において、95%CI の下限が事前に規定した閾値全奏効割合を上回ったこと。また、コホート 1 及び 2 における主要評価項目の解析との間で仮説検定の多重性の調整はなされていないものの、再発又は難治性の高リスク FL に対する二次治療での本品の有効性及び安全性を検討したコホート 3 において、主要評価項目とされた IRC 判定に基づく全奏効割合の 95%CI の下限が事前に規定した閾値全奏効割合を上回り、現在承認されている化学療法レジメンの臨床試験の報告と比較しても高い結果が得られていること。
- FOL-001 試験において、再発又は難治性の FL に対する三次治療以降、並びに再発又は難治性の高リスク FL に対する二次治療のいずれにおいても、外部対照との比較には限界があるものの、現在承認されている化学療法レジメンの臨床試験の報告と比較して PFS が短縮する傾向は認められなかったこと。OS については、現在承認されている化学療法レジメンの臨床試験の報告と比較して追跡期間が短く、また外部対照との比較には限界があるものの、現時点で得られている結果では短縮する傾向は認められなかったこと。
- 日本人集団では外国人集団と比較して追跡期間が短く、PFS 及び OS に関しては外国人集団との比較には限界があるものの、全奏効割合及び完全奏効割合を含め現時点で得られている結果では、日本人患者に対しても本品の有効性が期待できる結果が得られていること。

6.R.2 安全性について(有害事象については、「8. 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の FL 患者に対する本品投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認効能に対する承認時に注意が必要と判断された有害事象¹⁴⁾と同様であり、本品の投与にあたっては、既承認効能と同様にこれらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

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

6.R.2.1 本品の安全性プロファイルについて

申請者は、再発又は難治性の FL 患者に対する本品の安全性について、以下のように説明している。

FOL-001 試験における安全性の概要(2023 年 1 月 27 日データカットオフ)は、表 4 のとおりであった。

¹⁴⁾ CRS、血球貪食性リンパ組織球症、神経障害、感染症、骨髄抑制、過敏症、低 γ グロブリン血症及び腫瘍崩壊症候群(令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 プレヤンジ静注)

表 4 安全性の概要 (FOL-001 試験、安全性解析対象集団、2023 年 1 月 27 日データカットオフ)

	例数 (%)				
	コホート 1 (四次治療以降)	コホート 2 (三次治療)	コホート 1 及び 2 (三次治療以降)	コホート 3 (二次治療)	全体
	59 例	48 例	107 例	23 例	130 例
全有害事象	58 (98.3)	47 (97.9)	105 (98.1)	23 (100)	128 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	47 (79.7)	36 (75.0)	83 (77.6)	14 (60.9)	97 (74.6)
重篤な有害事象	15 (25.4)	13 (27.1)	28 (26.2)	4 (17.4)	32 (24.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (4.3)	1 (0.8)
死亡	7 (11.9)	4 (8.3)	11 (10.3)	1 (4.3)	12 (9.2)
CRS* ¹	35 (59.3)	28 (58.3)	63 (58.9)	12 (52.2)	75 (57.7)
Grade 3 以上の CRS* ¹	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	1 (0.8)
神経系事象* ²	27 (45.8)	23 (47.9)	50 (46.7)	10 (43.5)	60 (46.2)
Grade 3 以上の神経系事象* ²	2 (3.4)	2 (4.2)	4 (3.7)	2 (8.7)	6 (4.6)
CAR T 関連神経毒性* ³	8 (13.6)	8 (16.7)	16 (15.0)	4 (17.4)	20 (15.4)
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性* ³	1 (1.7)	1 (2.1)	2 (1.9)	1 (4.3)	3 (2.3)
感染症* ⁴	10 (16.9)	13 (27.1)	23 (21.5)	2 (8.7)	25 (19.2)
Grade 3 以上の感染症* ⁴	3 (5.1)	4 (8.3)	7 (6.5)	0	7 (5.4)
血球減少症* ⁵	47 (79.7)	36 (75.0)	83 (77.6)	14 (60.9)	97 (74.6)
Grade 3 以上の血球減少症* ⁵	38 (64.4)	32 (66.7)	70 (65.4)	12 (52.2)	82 (63.1)
持続性血球減少症* ⁶	14 (23.7)	12 (25.0)	26 (24.3)	3 (13.0)	29 (22.3)
マクロファージ活性化症候群* ⁷	0	0	0	1 (4.3)	1 (0.8)
低 γ グロブリン血症* ⁸	2 (3.4)	2 (4.2)	4 (3.7)	1 (4.3)	5 (3.8)
二次性悪性腫瘍* ⁹	1 (1.7)	0	1 (0.9)	1 (4.3)	2 (1.5)

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

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

*3 : 治験責任医師により本品と関連のある神経毒性と判断された事象。

*4 : MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象。

*5 : 表 5 に該当する事象。

*6 : 本品投与後 29 日目の来院時に認められた、Grade 3 以上の血球減少症（臨床検査値異常としてのヘモグロビン減少、好中球数減少又は血小板数減少）。

*7 : MedDRA PT「血球貪食性リンパ組織球症」に該当する有害事象。

*8 : MedDRA PT「血中免疫グロブリン A 減少」、「血中免疫グロブリン G 減少」、「血中免疫グロブリン M 減少」、「低 γ グロブリン血症」、「免疫グロブリン減少」、「IgA 欠損性免疫不全症」、「選択的 IgG サブクラス欠損症」及び「IgM 欠損性免疫不全症」に該当する有害事象。

*9 : MedDRA SMQ「前癌状態」及び「悪性疾患」に該当し、その後の判定委員会による医学的レビューに基づき特定された有害事象。

表 5 血球減少症として集計した事象一覧

分類	MedDRA PT (MedDRA version 25.1)
赤血球減少	貧血、白赤芽球性貧血、大球性貧血、小球性貧血、巨赤芽球性貧血、正色素性貧血、ヘマトクリット減少、正色素性正球性貧血、ヘモグロビン減少、正球性貧血、高色素性貧血、赤血球数減少、低色素性貧血、鉄芽球性貧血
好中球減少	無顆粒球症、顆粒球数減少、自己免疫性好中球減少症、顆粒球減少症、杆状核好中球数減少、特発性好中球減少症、杆状核好中球百分率減少、好中球減少症、良性民族性好中球減少症、好中球減少性大腸炎、周期性好中球減少症、好中球減少性敗血症、発熱性好中球減少症、好中球減少性感染、フェルティ症候群、好中球数減少
血小板減少	後天性無巨核球性血小板減少症、血小板生成減少、巨核球減少、血小板毒性、血小板数減少、血小板減少症、血小板成熟停止
汎血球減少	再生不良性貧血、有熱性骨髄無形成、自己免疫性再生不良性貧血、全血球数減少、自己免疫性汎血球減少症、汎血球減少症、二血球減少症、シュワツハマン・ダイヤモンド症候群、骨髄機能不全

本品の安全性の国内外差について、FOL-001 試験における日本人集団及び外国人集団の安全性の概略は表 6 のとおりであった。日本人集団において、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 6 国内外別の安全性の概要 (FOL-001 試験、安全性解析対象集団、2023 年 1 月 27 日データカットオフ)

	例数 (%)					
	コホート 1 及び 2 (三次治療以降)		コホート 3 (二次治療)		全体	
	日本人集団 9 例	外国人集団 98 例	日本人集団 1 例	外国人集団 22 例	日本人集団 10 例	外国人集団 120 例
全有害事象	9 (100)	96 (98.0)	1 (100)	22 (100)	10 (100)	118 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	9 (100)	74 (75.5)	0	14 (63.6)	9 (90.0)	88 (73.3)
重篤な有害事象	0	28 (28.6)	0	4 (18.2)	0	32 (26.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (0.8)
死亡	0	11 (11.2)	0	1 (4.5)	0	12 (10.0)
CRS* ¹	3 (33.3)	60 (61.2)	0	12 (54.5)	3 (30.0)	72 (60.0)
Grade 3 以上の CRS* ¹	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.8)
神経系事象* ²	3 (33.3)	47 (48.0)	0	10 (45.5)	3 (30.0)	57 (47.5)
Grade 3 以上の神経系事象* ²	0	4 (4.1)	0	2 (9.1)	0	6 (5.0)
CAR T 関連神経毒性* ³	1 (11.1)	15 (15.3)	0	4 (18.2)	1 (10.0)	19 (15.8)
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性* ³	0	2 (2.0)	0	1 (4.5)	0	3 (2.5)
感染症* ⁴	0	23 (23.5)	0	2 (9.1)	0	25 (20.8)
Grade 3 以上の感染症* ⁴	0	7 (7.1)	0	0	0	7 (5.8)
血球減少症* ⁵	9 (100)	74 (75.5)	0	14 (63.6)	9 (90.0)	88 (77.3)
Grade 3 以上の血球減少症* ⁵	7 (77.8)	63 (64.3)	0	12 (54.5)	7 (70.0)	75 (62.5)
持続性血球減少症* ⁶	1 (11.1)	25 (25.5)	0	3 (13.6)	1 (10.0)	28 (23.3)
マクロファージ活性化症候群* ⁷	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (0.8)
低 γ グロブリン血症* ⁸	1 (11.1)	3 (3.1)	1 (100)	0	2 (20.0)	3 (2.5)
二次性悪性腫瘍* ⁹	0	1 (1.0)	0	1 (4.5)	0	2 (1.7)

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

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

*3 : 治験責任医師により本品と関連のある神経毒性と判断された事象。

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

*5 : 表 5 に該当する事象。

*6 : 本品投与後 29 日目の来院時に認められた、Grade 3 以上の血球減少症（臨床検査値異常としてのヘモグロビン減少、好中球数減少又は血小板数減少）。

*7 : MedDRA PT 「血球貪食性リンパ組織球症」に該当する有害事象。

*8 : MedDRA PT 「血中免疫グロブリン A 減少」、「血中免疫グロブリン G 減少」、「血中免疫グロブリン M 減少」、「低 γ グロブリン血症」、「免疫グロブリン減少」、「IgA 欠損性免疫不全症」、「選択的 IgG サブクラス欠損症」及び「IgM 欠損性免疫不全症」に該当する有害事象。

*9 : MedDRA SMQ 「前癌状態」及び「悪性疾患」に該当し、その後の判定委員会による医学的レビューに基づき特定された有害事象。

外国人集団と比較して、日本人集団で発現割合が 20%以上高かった全 Grade 又は Grade 3 以上の有害事象は、表 7 のとおりであった。

表 7 日本人集団での発現割合が外国人集団と比較して 20%以上高かった有害事象 (FOL-001 試験、安全性解析対象集団、2023 年 1 月 27 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.25.1)	例数 (%)	
	全体	
	日本人集団 10 例	外国人集団 120 例
全 Grade の有害事象	10 (100)	118 (98.3)
リンパ球減少症	6 (60.0)	14 (11.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)	7 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)	5 (4.2)
好中球数減少	3 (30.0)	3 (2.5)
Grade 3 以上の有害事象	9 (90.0)	88 (73.3)
リンパ球減少症	6 (60.0)	11 (9.2)
好中球数減少	3 (30.0)	3 (2.5)

日本人の被験者数は限られており、本品の安全性の国内外差を比較するには限界があるものの、本品の安全性プロファイルに日本人集団と外国人集団で明らかな違いは認められなかった。

さらに、申請者は、再発又は難治性の FL を対象とした FOL-001 試験における本品の用法及び用量又は使用方法が、既承認効能である再発又は難治性の LBCL を対象とした BCM-001 試験及び BCM-003 試験における本品の用法及び用量又は使用方法と同様であること等を踏まえ、再発又は難治性の FL と既承認効能である LBCL における本品の安全性プロファイルの違いについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の FL を対象とした FOL-001 試験、既承認効能の再発又は難治性の LBCL を対象とした臨床試験（LBCL に対する三次治療以降を対象とした 017001 試験の DLBCL コホート¹⁵⁾、LBCL に対する二次治療を対象とした BCM-003 試験¹⁶⁾ の本品群及び 017006 試験¹⁷⁾）の安全性の概要は表 8 のとおりである。FOL-001 試験で確認された本品の安全性プロファイルと、既承認効能の LBCL 患者で認められた安全性プロファイルで明らかな違いは認められなかった。

¹⁵⁾ 再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験。本品の用法及び用量又は使用法は、抗 CD19 CAR T 細胞として 50×10^6 個（CD8 陽性 T 細胞 25×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 25×10^6 個）、 100×10^6 個（CD8 陽性 T 細胞 50×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 50×10^6 個）又は 150×10^6 個（CD8 陽性 T 細胞 75×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 75×10^6 個）を目標用量として単回静脈内投与、若しくは CAR 発現生 T 細胞として 50×10^6 個を静脈内投与した後 14 日後に同量を再度投与することとされた。（令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 プレヤンジ静注）

¹⁶⁾ 自家 HSCT 適応の再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者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。本品群の用法及び用量又は使用法は、抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10^6 個（CD8 陽性 T 細胞 50×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 50×10^6 個）を目標用量として単回静脈内投与することとされた。（令和 4 年 11 月 24 日付け審査報告書 プレヤンジ静注）

¹⁷⁾ 自家 HSCT 非適応の再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験。本品の用法及び用量又は使用法は、抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10^6 個（CD8 陽性 T 細胞 50×10^6 個、CD4 陽性 T 細胞 50×10^6 個）を目標用量として単回静脈内投与することとされた。（令和 4 年 11 月 24 日付け審査報告書 プレヤンジ静注）

表 8 FL を対象とした臨床試験と LBCL 患者を対象とした臨床試験の安全性の比較
(FOL-001 試験、017001 試験の DLBCL コホート、BCM-003 試験の本品群、017006 試験*1、安全性解析対象集団)

	例数 (%)	
	FL を対象とした臨床試験	LBCL を対象とした臨床試験
	FOL-001 試験 全体	017001 試験 DLBCL コホート BCM-003 試験の本品群 017006 試験
	(二次治療以降) 130 例	(二次治療以降) 418 例
死亡	12 (9.2)	143 (34.2)
疾患進行による死亡	5 (3.8)	116 (27.8)
有害事象による死亡	3 (2.3)	14 (3.3)
全有害事象	128 (98.5)	412 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	97 (74.6)	337 (80.6)
重篤な有害事象	32 (24.6)	176 (42.1)
死亡に至った有害事象	1 (0.8)	13 (3.1)
CRS*2	75 (57.7)	190 (45.5)
Grade 3 以上の CRS*2	1 (0.8)	13 (3.1)
神経系事象*3	60 (46.2)	290 (69.4)
Grade 3 以上の神経系事象*3	6 (4.6)	57 (13.6)
CAR T 関連神経毒性*4	20 (15.4)	136 (32.5)
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性*4	3 (2.3)	42 (10.0)
感染症*5	25 (19.2)	150 (35.9)
Grade 3 以上の感染症*5	7 (5.4)	50 (12.0)
血球減少症*6	97 (74.6)	325 (77.8)
Grade 3 以上の血球減少症*6	82 (63.1)	305 (73.0)
持続性血球減少症*7	29 (22.3)	157 (37.6)
マクロファージ活性化症候群*8	1 (0.8)	1 (0.2)
腫瘍崩壊症候群*9	0	2 (0.5)
低 γ グロブリン血症*10	5 (3.8)	47 (11.2)
二次性悪性腫瘍*11	2 (1.5)	5 (1.2)

*1 : FOL-001 試験 : 2023 年 1 月 27 日データカットオフ、017001 試験 : 2019 年 4 月 12 日データカットオフ、BCM-003 試験の本品群 : 2021 年 3 月 8 日データカットオフ、017006 試験 : 2021 年 5 月 28 日データカットオフ。

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

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

*4 : 治験責任医師により本品と関連のある神経毒性と判断された事象。

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

*6 : 表 5 に該当する事象。

*7 : 本品投与後 29 日目の来院時に認められた、Grade 3 以上の血球減少症（臨床検査値異常としてのヘモグロビン減少、好中球数減少又は血小板数減少）。

*8 : MedDRA PT 「血球貪食性リンパ組織球症」に該当する有害事象。

*9 : MedDRA PT 「腫瘍崩壊症候群」に該当する有害事象。

*10 : MedDRA PT 「血中免疫グロブリン A 減少」、「血中免疫グロブリン G 減少」、「血中免疫グロブリン M 減少」、「低 γ グロブリン血症」、「免疫グロブリン減少」、「IgA 欠損性免疫不全症」、「選択的 IgG サブクラス欠損症」及び「IgM 欠損性免疫不全症」に該当する有害事象。

*11 : MedDRA SMQ 「前癌状態」及び「悪性疾患」に該当し、その後の判定委員会による医学的レビューに基づき特定された有害事象。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FOL-001 試験では、既承認効能の LBCL を対象とした試験と比較して有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかったが、本品投与後に CRS 等の重篤な有害事象は LBCL を対象とした試験と同様に認められており、本品の投与にあたっては極めて慎重に患者の状態を観察し、有害事象が発現した際には各有害事象に応じて集学的な対応を行う必要があると考える。また、日本人患者に対する本品の投与経験は限られており、本品の安全性の国内外差を厳密に比較することには限界があるが、外国人集団と比較して日本人集団では血球減少症の発現割合が高いことから、日本人集団では、より慎重に有害事象の

管理を行う必要があると考える。

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

6.R.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

本品の一変申請時の〔効能、効果又は性能〕は、以下のとおり設定されていた。

〔効能、効果又は性能〕（既承認の内容に下線部追加）

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 （Grade 1、2、3A、3B）

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。

また、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項には以下の旨が設定されていた。

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

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

機構は、「6.R.1 有効性について」及び「6.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の〔効能、効果又は性能〕を以下のように設定することが適切と判断した。また、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞を申請どおり設定することが適切であると判断した。

〔効能、効果又は性能〕（本一変申請時より取消線部削除）

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 ~~（Grade 1、2、3A、3B）~~

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

6.R.3.1 本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

本品の臨床的位置付けについて、NCCN ガイドラインにおいて、再発又は難治性の FL に対する三次治療以降の治療選択肢として抗 CD19 CAR T 細胞製品（アキシカブタゲン シロルユーセル及びチサゲンレクルユーセル）が記載されていたが、本品の記載はなかった。

<診療ガイドライン>

NCCN ガイドライン（v6.2023）：二次治療に難治性又は二次治療後に再発した FL に対して抗 CD19 CAR T 細胞製品（アキシカブタゲン シロルユーセル及びチサゲンレクルユーセル）の投与が推奨される（Category 2A¹⁸⁾）。

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

FL は初期には様々な化学療法に対して感受性を示すが、一次治療後に再発又は難治性となると、化学療法への感受性の低下に伴って持続的な再発パターンを示し、不良な転帰に至る。特に三次治療以降の FL は、その後の病勢進行により PFS 及び OS が短くなることが報告されている（Haematologica 2023; 108: 822-32、Lancet Hematol 2022; 9: e289-e300）。本邦において、再発又は難治性の FL 患者に対する標準治療はなく、承認されている薬剤は海外と比較して少ないことから、治療選択肢は限られている。また、2022 年 8 月に CAR T 細胞療法であるチサゲンレクルユーセルが再発又は難治性の FL に対する三次治療以降を適用対象として追加承認されているが、現時点では市販後の使用経験が限られており、確立された治療法とは言えない。

また、POD24 に該当する再発又は難治性の高リスク FL に対する二次治療については、これらのリスク因子を有さない患者と比較して予後が不良である（J Clin Oncol 2022; 40 16(Suppl): 7573）。NCCN ガイドライン（v6.2023）では、二次治療の選択において初回治療に対する奏効期間は重要な因子であり、一次治療後 2 年以内に疾患進行した POD24 に該当する FL 患者には、レナリドミドをベースとしたレジメン（レナリドミド・リツキシマブの併用レジメン）による治療、臨床試験を含む新規アプローチ、又は HSCT 併用大量化学療法を検討すべきである旨が記載されており、治療選択肢は限られている。POD24 に該当しない場合であっても、GELF 基準等の高腫瘍量又は症候性疾患を伴う患者では、一次治療の化学療法に不応でない場合は、一次治療のレジメンからリツキシマブ又はオビヌツズマブを変更したレジメン（オビヌツズマブ・ベンダムスチンの併用レジメン等）、若しくはレナリドミド・リツキシマブの併用レジメンに切り換えるなど、交差耐性のない化学療法が二次治療の選択肢として考慮されうるものの、一次治療で不応であれば、それらの化学療法の反復使用は理想的ではなく、二次治療として明確に推奨される治療選択肢はない。

以上の状況において、FOL-001 試験の結果、再発又は難治性の FL（Grade 1、2、3A）に対する三次治療以降、並びに再発又は難治性の高リスク FL（Grade 1、2、3A）に対する二次治療のいずれにおいても、本品の有効性及び安全性が確認されたことから、本品は当該患者に対する新たな治療選択肢になると考える。したがって、既承認の FL3B に加えて FL（Grade 1、2、3A）も投与対象となるよう、本品の[効能、効果又は性能]を「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1、2、3A、3B）」と設定するとともに、

¹⁸⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞における、FL 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旨の記載を削除する。

なお、FOL-001 試験のコホート 3 の対象となった再発又は難治性の FL 患者が高リスク患者であったことは本品の投与を判断する上で重要な情報と考えることから、対象が POD24 又は GELF 基準に該当する高リスク患者であった旨を「臨床成績」の項に記載し、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項に設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の「効能、効果又は性能」について、FOL-001 試験の結果に基づき FL (Grade 1、2、3A) を「効能、効果又は性能」に含めることは可能である。一方、既承認の FL3B に加え FL (Grade 1、2、3A) も投与対象となることから、Grade を規定する必要はなく、「(Grade 1、2、3A、3B)」の記載は削除することが適当と判断した。

また、前治療歴について、本品の投与により CRS 等の重篤な有害事象が発現する可能性は極めて高いことを考慮すると、FOL-001 試験で対象となった FL 患者以外の患者に対する本品の投与は推奨されず、コホート 3 の再発又は難治性の高リスク FL 患者のみならず、コホート 1 及び 2 も含めて、FOL-001 試験の対象患者の前治療歴を添付文書の「臨床成績」の項に記載し、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことを明確にする必要があると考える。

6.R.4 用法及び用量又は使用方法について

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

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

FOL-001 試験は既承認の「用法及び用量又は使用方法」で実施され、本品の有効性及び安全性が確認されたことから、再発又は難治性の FL に対しても、既承認効能と同一の「用法及び用量又は使用方法」を設定することとした。

機構は、「6.R.1 有効性について」及び「6.R.2 安全性について」における検討も踏まえ、再発又は難治性の FL に対する本品の「用法及び用量又は使用方法」として既承認と同一の内容を設定することは可能と判断した。

7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

既承認効能で実施中の本品が投与されたすべての患者を対象とした製造販売後データベース調査¹⁹⁾において既に FL3B が対象とされていること、FOL-001 試験において、再発又は難治性の FL における本品の安全性プロファイルは、既承認効能における本品の安全性プロファイルと同様であったこと(6.R.2.1 参照)から、当該データベース調査の対象として再発又は難治性の FL (Grade 1、2、3A) も加える。

安全性の検討事項の「脳浮腫」について、神経系事象との関連を示唆する脳浮腫の報告が蓄積していることを踏まえ、「神経系事象」に含めて検討を行うこととする。その他の安全性の検討事項は変更せずに、「CRS」、「神経系事象」、「感染症」、「低 γ グロブリン血症」、「マクロファージ活性化症候群(血球貪食性リンパ組織球症)」、「腫瘍崩壊症候群」、「血球減少(骨髓機能不全を含む)」、「過敏症」、「自己免疫障害」、「移植片対宿主病の増悪」、「二次発がん(レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異に起因する発がんを含む)」、「妊娠及び授乳への影響」及び「長期の安全性」を設定する。

調査予定症例数については、以下の点等を踏まえ、FL (Grade 1、2、3A) の患者 100 例を追加する計画である。

- 本品の製造販売開始からの使用成績を踏まえた、FL (Grade 1、2、3A) に対する本品の予想使用患者数(本一変申請承認後から 3 年間)は約 96 例と想定される。
 - 安全性の検討事項のうち FOL-001 試験において最も低い発現割合であった二次発がん(3.1%)と同程度の発現割合の事象を少なくとも 1 例以上、95%の確率で捕捉可能な症例数は 95 例である。
- 観察期間については、本調査の各検討事項を評価するため、最大 8 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の FL 患者に対して本品を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後に本品が投与されたすべての FL 患者を対象とする調査を実施し、情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

安全性の検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者の提案のとおり設定することは受入れ可能と考える。

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

8. 臨床試験において認められた有害事象等

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

8.1 国際共同第Ⅱ相試験 (FOL-001 試験)

有害事象はコホート 1 (四次治療以降)、コホート 2 (三次治療)、コホート 3 (二次治療) (以下、同順) でそれぞれ 58/59 例 (98.3%)、47/48 例 (97.9%)、23/23 例 (100%) に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 54/59 例 (91.5%)、41/48 例 (85.4%)、19/23 例 (82.6%) に認められ

¹⁹⁾ <安全性の検討事項>

CRS、神経系事象、感染症、低 γ グロブリン血症、マクロファージ活性化症候群(血球貪食性リンパ組織球症)、腫瘍崩壊症候群、血球減少(骨髓機能不全を含む)、過敏症、自己免疫障害、移植片対宿主病の増悪、二次発がん(レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異に起因する発がんを含む)、脳浮腫、妊娠及び授乳への影響並びに長期の安全性

た。いずれかの群で発現割合が10%以上の有害事象は表9のとおりであった。

表9 いずれかの群での発現割合が10%以上の有害事象 (FOL-001 試験)

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	コホート 1 (四次治療以降) 59 例		コホート 2 (三次治療) 48 例		コホート 3 (二次治療) 23 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	58 (98.3)	47 (79.7)	47 (97.9)	36 (75.0)	23 (100)	14 (60.9)
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	38 (64.4)	35 (59.3)	33 (68.8)	29 (60.4)	14 (60.9)	12 (52.2)
貧血	25 (42.4)	6 (10.2)	19 (39.6)	6 (12.5)	5 (21.7)	1 (4.3)
血小板減少症	18 (30.5)	4 (6.8)	12 (25.0)	8 (16.7)	3 (13.0)	1 (4.3)
白血球減少症	8 (13.6)	7 (11.9)	6 (12.5)	4 (8.3)	4 (17.4)	4 (17.4)
リンパ球減少症	8 (13.6)	7 (11.9)	7 (14.6)	6 (12.5)	5 (21.7)	4 (17.4)
免疫系障害						
CRS	35 (59.3)	1 (1.7)	28 (58.3)	0	12 (52.2)	0
胃腸障害						
便秘	13 (22.0)	0	9 (18.8)	0	4 (17.4)	0
下痢	9 (15.3)	0	7 (14.6)	0	6 (26.1)	0
悪心	7 (11.9)	0	3 (6.3)	0	2 (8.7)	0
腹痛	0	0	4 (8.3)	0	5 (21.7)	1 (4.3)
一般・全身障害および投与部位 の状態						
発熱	10 (16.9)	0	11 (22.9)	0	2 (8.7)	0
無力症	9 (15.3)	0	5 (10.4)	0	2 (8.7)	0
疲労	9 (15.3)	0	3 (6.3)	0	7 (30.4)	0
神経系障害						
頭痛	19 (32.2)	0	11 (22.9)	0	8 (34.8)	0
振戦	9 (15.3)	0	7 (14.6)	0	2 (8.7)	0
失語症	6 (10.2)	1 (1.7)	1 (2.1)	0	2 (8.7)	0
浮動性めまい	2 (3.4)	0	1 (2.1)	0	3 (13.0)	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	5 (8.5)	0	0	0	4 (17.4)	0
関節痛	4 (6.8)	0	5 (10.4)	0	1 (4.3)	0
臨床検査						
血中クレアチニン増加	1 (1.7)	0	2 (4.2)	0	3 (13.0)	0
代謝および栄養障害						
低カリウム血症	7 (11.9)	0	1 (2.1)	0	1 (4.3)	0
血管障害						
低血圧	6 (10.2)	0	3 (6.3)	0	1 (4.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	6 (10.2)	0	1 (2.1)	0	2 (8.7)	0

重篤な有害事象は、コホート 1（四次治療以降）、コホート 2（三次治療）、コホート 3（二次治療）でそれぞれ 15/59 例（25.4%）、13/48 例（27.1%）、4/23 例（17.4%）に認められた。コホート 1（四次治療以降）で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 7 例、失語症 4 例、振戦、錯乱状態及び発熱性好中球減少症各 2 例であった。このうち、CRS 7 例、失語症 4 例、振戦及び錯乱状態各 2 例、発熱性好中球減少症 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。コホート 2（三次治療）で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 4 例、発熱性好中球減少症及び発熱各 2 例で、いずれの事象も本品との因果関係が否定されなかった。コホート 3（二次治療）で認められた重篤な有害事象は、CRS、免疫グロブリン療法アレルギー、血球貪食性リンパ組織球症、失語症、異常感、結腸腺癌各 1 例であった。このうち、CRS、血球貪食性リンパ組織球症、失語症及び異常感は、本品との因果関係が否定されな

った。

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

9.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

9.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

10. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、再発又は難治性の FL の治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 7 月 3 日

申請品目

[販 売 名] ブレヤンジ静注
[一般的名称] リソカブタゲン マラルユーセル
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 20 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「6.R.1 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の FL 患者を対象とした FOL-001 試験のコホート 1 及び 2、並びにコホート 3 において、主要評価項目とされた IRC 判定による全奏効割合について、事前に設定した有効性の基準を上回る結果が得られたこと等から、再発又は難治性の FL に対する三次治療以降、並びに再発又は難治性の高リスク FL に対する二次治療での本品の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「6.R.2 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の FL 患者に対する本品投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認効能に対する承認時に注意が必要と判断された有害事象²⁰⁾と同様であり、本品の投与にあたっては、既承認効能と同様にこれらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

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

²⁰⁾ CRS、血球貪食性リンパ組織球症、神経障害、感染症、骨髄抑制、過敏症、低 γ グロブリン血症及び腫瘍崩壊症候群（令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ブレヤンジ静注）

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「6.R.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、[効能、効果又は性能] 及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり、以下のように設定することが適切と判断した。

[効能、効果又は性能]

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

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

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「6.R.4 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の[用法及び用量又は使用方法] として既承認と同一の内容を設定することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 製造販売後調査計画（案）について

製造販売後調査計画について、再発又は難治性の FL における本品の安全性プロファイルは既承認効能における本品の安全性プロファイルと同様である等の理由から、表 10 に示す製造販売後調査計画案が提示された。本品の初回承認時に計画された製造販売後データベース調査の対象患者を、再発又は難治性の FL（Grade 1、2、3A）にまで拡大し、本品が投与された全例を対象とする計画である。

機構は、審査報告（1）の「7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項で検討したとおり、製造販売後調査の計画については、申請者の提案のとおり設定することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

表 10 製造販売後調査の骨子

目的	使用実態下における本品の安全性及び有効性の評価
調査方法	全例調査方式 Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) が所有するレジストリデータベース (FormsNet) に蓄積されるデータのうち、日本造血細胞移植データセンターを経由して本調査の対象集団に該当するデータを申請者が入手する。
対象患者	再発又は難治性の LBCL 及び FL 患者
観察期間	最長 8 年間
予定症例数	400 例 (LBCL 及び FL3B : 300 例、FL (Grade 1、2、3A) : 100 例) 本申請の承認日以降に本品が投与された FL (Grade 1、2、3A) の患者 100 例を追加する。
主な調査項目	<安全性の検討事項> CRS、神経系事象*、感染症、低 γ グロブリン血症、マクロファージ活性化症候群 (血球貪食性リンパ組織球症)、腫瘍崩壊症候群、血球減少 (骨髓機能不全を含む)、自己免疫障害、移植片対宿主病の増悪、二次発がん (レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異に起因する発がんを含む)、過敏症、妊娠及び授乳への影響及び長期の安全性 <有効性> LBCL 及び FL3B : 最良治療効果、PFS、OS、無イベント生存期間 (EFS) FL (Grade 1、2、3A) : 最良治療効果、PFS、OS

* : これまで安全性の検討事項に含まれていた「脳浮腫」については、神経系事象との関連を示唆する脳浮腫の報告が蓄積していることを踏まえ、安全性の検討事項の「神経系事象」に含めて検討を行う。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は「濾胞性リンパ腫 (Grade 1、2、3A)、辺縁帯リンパ腫」を予定される効能、効果又は性能として希少疾病用再生医療等製品に指定されていることから、今回追加する効能、効果又は性能に対して再審査期間は 10 年が適切と判断する。

[効能、効果又は性能]

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 ~~(Grade 1、2、3A、3B)~~

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

(取消線部削除)

[用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

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

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

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

4. 投与前の前処置

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

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

5. 本品の投与

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

（変更なし）

[承認条件]

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BCM-001 試験		JCAR017- BCM-001 試験
BCM-003 試験		JCAR017- BCM-003 試験
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CD	cluster of differentiation	細胞表面抗原の国際分類
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFRt	Truncated epidermal growth factor receptor	部分型ヒト上皮成長因子受容体
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FL3B	follicular lymphoma grade 3B	濾胞性リンパ腫 グレード 3B
FOL-001 試験		JCAR017-FOL-001 試験
GELF	groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires	
HGBCL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
HSCT	hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IRC	Independent Response Committee	独立治療効果判定委員会
LBCL	large B-cell lymphoma	大細胞型 B 細胞リンパ腫
LD 化学療法	lymphodepleting chemotherapy	リンパ球除去化学療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell lymphomas	
NE	not estimable	推定不能
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PI3K	phosphoinositide 3 kinase	ホスホイノシチド 3-キナーゼ
PMBCL	primary mediastinal large B-cell lymphoma	原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
POD24	Progression of disease within 24 months of initiation of first-line chemoimmunotherapy with anti CD20 and alkylating agent	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
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス

PT	preferred term	基本語
SD	stable disease	安定
SMQ	Standardized MedDRA Query	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
tiNHL	transformed indrent non-Hodgkin lymphoma	形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
オビヌツズマブ	Obinutuzumab (Genetical Recombination)	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
シクロホスファミド	Cyclophosphamide Hydrate	シクロホスファミド水和物
リツキシマブ	Rituximab (Genetical Recombination)	リツキシマブ（遺伝子組換え）
承認申請		製造販売承認申請
フルダラビン	Fludarabine Phosphate	フルダラビンリン酸エステル
本品		ブレヤンジ静注