

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 7 年 7 月 25 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審議結果】

令和 8 年 3 月 9 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 8 年 2 月 19 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 7 年 7 月 25 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: (30 再) 第 7 号及び (R5 再) 第 25 号、平成 30 年 10 月 1 日付け薬生機審発 1001 第 1 号及び令和 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マントル細胞リンパ腫及び辺縁帯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

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

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]

1. 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送

1.1 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。

1.2 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。

2. 医療機関での受入れ～投与

2.1 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。

2.2 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。

2.3 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7年12月25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7年7月25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

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

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。

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

1. 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送

1.1 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。

1.2 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。

2. 医療機関での受入れ～投与

2.1 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。

2.2 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。

2.3 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：0.8～1.2）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	4
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.....	4
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	27
8.	臨床試験において認められた有害事象等	28
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.....	31
10.	審査報告（1）作成時における総合評価	31

[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 CD3 ζ 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、tiNHL 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。また、2024 年 8 月に、再発又は難治性の FL (Grade 1、2、3A) に対する二次治療以降を適用対象として追加承認されている。

なお、本品は、「アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫」及び「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、それぞれ平成 30 年 10 月 1 日付け及び令和 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: (30 再) 第 7 号及び (R5 再) 第 25 号)。

1.2 開発の経緯等

1.2.1 再発又は難治性の MCL に対する本品の開発について

申請者により、再発又は難治性の MCL に対する本品の臨床開発として、2 レジメン以上の前治療歴を有する MCL 患者を対象とした海外第 I 相試験 (017001 試験) の MCL コホートが 2016 年 3 月から実施された。

米国では、017001 試験の MCL コホート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・効果で承認された。

BREYANZI is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least 2 prior lines of systemic therapy, including a Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor.

EU では、017001 試験の MCL コホートを主要な試験成績として 2025 年 4 月に承認申請が行われ、2025 年 11 月に以下の効能・効果で承認された。

Breyanzi is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) after at least two lines of systemic therapy including a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor.

本邦では、017001 試験の MCL コホートへの参加を含め、MCL 患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、今般、本邦においても、017001 試験の MCL コホートを主要な試験成績として、再発又は

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 [REDACTED] がない。

難治性の MCL 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。

1.2.2 再発又は難治性の MZL に対する本品の開発について

申請者により、再発又は難治性の MZL に対する本品の臨床開発として、2 レジメン以上の前治療歴を有する MZL 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 4 が 2020 年 7 月から実施された。

米国では、FOL-001 試験のコホート 4 を主要な試験成績として 2025 年 6 月に承認申請が行われ、2025 年 12 月に以下の効能・効果で承認された。

BREYANZI is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least 2 prior lines of systemic therapy.

本邦では、FOL-001 試験のコホート 4 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 4 を主要な試験成績として、再発又は難治性の MZL 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

「効力又は性能を裏付ける試験に関する資料」として、ヒト CD19 陽性 MCL 由来細胞株 (JeKo-1 細胞及び Granta-519 細胞) を移植した免疫不全マウス (マウスリンパ腫モデル) を用いた *in vivo* 薬効薬理試験成績が参考資料として提出された。

初回承認時に提出された、ヒト CD19 陽性 B 細胞リンパ腫細胞株 (Raji 細胞) を移植した免疫不全マウス (マウスリンパ腫モデル) を用いた *in vivo* 薬効薬理の成績と同様に、本品がマウスリンパ腫モデルにおいて、腫瘍量を減少し、生存期間を延長することを確認した。

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

「製品の体内動態に関する資料」として、017001 試験の MCL コホート及び FOL-001 試験のコホート 4 の成績が提出された。それぞれ、初回承認時に提出された 017001 試験の DLBCL コホート及び 2024 年 8 月承認時に提出された FOL-001 試験のコホート 1~3 の成績と末梢血中の本品由来の遺伝子レベルに基づく体内動態が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 に示す海外第 I 相試験 1 試験及び国際共同第 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 (NCT 番号)	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	海外	017001 試験 (MCL コホート) (NCT02631044)	I	再発又は難治性の MCL 患者	104 例	抗 CD19 CART 細胞として 50 ×10 ⁶ 個又は 100×10 ⁶ 個を単 回静脈内投与	有効性 安全性
	国際 共同	FOL-001 (コホート 4) (NCT04245839)	II	再発又は難治性の MZL 患者	77 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 海外臨床試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 : 017001 試験の MCL コホート<2016 年 3 月~2024 年 5 月>)

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試験 (017001 試験) が、米国の 14 施設で実施された。

017001 試験では DLBCL コホート及び MCL コホートが設定され、各コホートにはさらに DF 群、DE 群及び DC 群が設定された²⁾。各群の目的は、それぞれ以下のとおりとされた。本申請では、017001 試験のうち MCL コホートの成績が提出された。

- DF 群 : mCRM (Contemp Clin Trials 2016; 48: 153-65) を用いて各投与量における DLT 及び CR を推定し、安全性及び最適な抗腫瘍効果を得るために必要な本品の用法及び用量又は使用方法を評価。
- DE 群 : DF 群で安全性及び有効性が確認された用法及び用量又は使用方法での本品の有効性及び安全性を評価。
- DC 群 : DF 群及び DE 群で得られた情報に基づき、治験運営委員会の勧告に基づき推奨される用法及び用量又は使用方法での本品の安全性及び有効性を更に評価。

目標登録症例数 : 314 例 (DLBCL コホート及び MCL コホートの DF 群及び DE 群の合計 : 174 例³⁾、DLBCL コホートの DC 群 : 100 例、MCL コホートの DC 群 : 40 例) と設定された。

MCL コホートの主な選択・除外基準は、表 2 のとおりであった。

²⁾ MCL コホートの DF 群、DE 群及び DC 群は、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 65%と仮定し、閾値 40%に対して有意水準片側 2.5%、検出力 93%とした際に必要な症例数として合計 50 例を目標登録症例数と当初設定されたが、海外規制当局の指示により、主解析の実施時点が、少なくとも 60 例に本品が投与され最初の客観的奏効から少なくとも 6 カ月の追跡調査を受けた時点とされたことに伴い、70 例と設定された。

³⁾ DLBCL コホート及び MCL コホートの DF 群 : 計 114 例、DLBCL コホート及び MCL コホートの DE 群 : 計 60 例

表 2 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 細胞遺伝学的検査、FISH 又は PCR を用いて、CCND1 の発現又は t (11;14) の所見に基づき診断された 18 歳以上の再発又は難治性の MCL 患者。 ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者*1。 2 レジメン以上の前治療歴を有する患者*2。うち 1 レジメン以上はアルキル化剤、BTK 阻害剤及びリツキシマブ（又はその他の CD20 標的薬）を含むレジメンであり、当該レジメンによる治療後に再発が認められた患者。 Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に従い、PET 陽性疾患を有する患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 カ月以内にアテム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ピンを投与された患者。 CAR T 細胞治療歴又は遺伝子組換え T 細胞治療歴がある患者。 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）。

*1：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。

*2：治験実施計画書第 7 版の改訂まで、前治療歴が 1 レジメン以上の患者も登録可能であった。

017001 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）及び追跡調査期（本品投与後 30 日から 2 年間）から構成された。追跡調査期の終了後、追跡調査試験である GC-LTFU-001 試験に移行し、本品投与から最長 15 年間フォローアップを行うこととされた。

DF 群、DE 群及び DC 群における本品の用法及び用量又は使用方法⁴⁾は、以下のとおりとされた。

- DL1S：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）を単回静脈内投与。
- DL2S：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。

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、本品の製造期間中の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、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）を使用し、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。

MCL コホートで白血球アフェレーシスは 104 例（DL1S：10 例、DL2S：94 例）に実施された。白血球アフェレーシス後に 11 例（死亡 7 例（疾患進行による死亡 6 例、敗血症及び肺炎 1 例）、不適格 4 例（LD 化学療法実施前に二次性悪性腫瘍が認められ不適格と判断された 1 例、ブリッジング化学療法後に CR が維持されていた 2 例、除外基準に該当した 1 例）を除く、93 例（DL1S：7 例、DL2S：86 例）に LD 化学療法が実施され、LD 化学療法実施日と同日に重篤な後腹膜出血が認められ翌日死亡した 1 例及び規格外製品が投与された 4 例⁵⁾を除く、本品を投与された 88 例（DL1S：6 例、DL2S：82 例）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団 88 例のうち、本品投与前の PET 陽性病変が認められ

⁴⁾ DL1D（ 50×10^6 CAR T 細胞の 2 回投与）、DL3S（ 150×10^6 CAR T 細胞単回投与）も計画されていたが、割り付けられた患者はいなかった。

⁵⁾ アフェレーシス産物の品質が原因で、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 又は XXXXXXXXXX の規格を満たさなかった患者が各 1 例。

なかった3例、本品投与前にPET陽性病変が認められなかった又は病勢コントロールのための治療が行われたが本品投与前にPETによる評価が行われなかった2例⁶⁾を除く83例(DL1S:6例、DL2S:77例)が有効性解析対象集団とされた。DL2Sの有効性解析対象集団のうち、前治療歴が1レジメン又はBTK阻害剤の治療歴がない患者であった2例を除く、主解析時点(2023年1月19日データカットオフ)での74例、最終解析時点(2024年5月16日データカットオフ)での75例がPAS⁷⁾とされ、PASが主たる有効性解析対象集団とされた。追跡調査期間の中央値(範囲)(カ月)は、主解析時点で16.1(0.4~60.5)、最終解析時点で19.5(0.4~72.0)であった。また、MCLコホートのDF群及びDE群の31例(DL1S:6例、DL2S:25例)がDLT評価対象集団とされた。

DC群での推奨用量は、DLT評価対象集団において、mCRMを用いたアルゴリズムに基づく安全性閾値を満たし、治験実施計画書で規定していた抗腫瘍効果の定義よりも効果が大きいと判断されたことから、治験運営委員会の決定に従い、DL2Sとされた。

有効性の主要評価項目は、Lugano基準(J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68)に基づくIRC判定による全奏効割合⁸⁾とされた。017001試験の有効性の主解析は、2023年1月19日データカットオフ時点とされ、PASにおける最良治療効果の結果は表3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した閾値全奏効割合40%⁹⁾を上回った。

表3 主解析時の最良治療効果 (IRC判定、PAS、2023年1月19日データカットオフ)

	例数 (%)
	PAS (DL2S)
	74例
CR	55 (74.3)
PR	9 (12.2)
SD	5 (6.8)
PD	0
Non-PD*1	0
不明	5 (6.8)
奏効 (CR 又は PR)	64
全奏効割合 [95%CI*2] (%)	86.5 [76.5, 93.3]

*1: ベースライン後のすべての評価時点で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、IRCの判定による最良治療効果としてNon-PDと判定された。全奏効割合の算出では、Non-PDは非奏効とされた。

*2: Clopper-Pearson法

また、有効性解析対象集団における最良治療効果の結果は、表4のとおりであった。

⁶⁾ 2例ともに、前治療歴が1レジメン又はBTK阻害剤の治療歴がない患者であった。

⁷⁾ 安全性解析対象集団のDF群、DE群及びDC群の患者のうち、ベースライン時にPET陽性病変を有し、アルキル化剤、BTK阻害剤及びリツキシマブ(又はその他の抗CD20抗体)を含む2レジメン以上の全身療法による前治療が無効で、かつDL2Sの適合製品による治療を受けた患者。PASの対象被験者について、主解析時点では74例であったが、最終解析時点では、新たに1例がアルキル化剤、BTK阻害剤及び抗CD20抗体を含む2レジメン以上の治療を受けていたことが確認され、PASは75例となった。

⁸⁾ 本品投与後から疾患進行、治験終了、他の抗がん治療の開始又は造血幹細胞移植の実施のいずれか早い方までに確認された最良治療効果がCR又はPRであった被験者の割合が「全奏効割合」と定義された。

⁹⁾ 1レジメン以上の治療歴のあるMCL患者に対する化学療法の有効性は、全奏効割合及び完全奏効割合がそれぞれ18%~64%及び7%~35%(Blood 2016; 127: 1559-63, Am J Hematol 2017; 92: E575-83等)と報告されており、これらの公表論文のデータを用いたメタ解析において、推定された全奏効割合[95%CI](%)及び完全奏効割合[95%CI](%)は、それぞれ40%[28, 55]、及び18%[10, 30]であったことを踏まえ、全奏効割合の閾値は40%と設定された。

表 4 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 19 日データカットオフ）

	例数 (%)		
	DL1S 6 例	DL2S 77 例	全体 83 例
CR	2 (33.3)	58 (75.3)	60 (72.3)
PR	0	9 (11.7)	9 (10.8)
SD	1 (16.7)	5 (6.5)	6 (7.2)
PD	2 (33.3)	0	2 (2.4)
Non-PD*1	0	0	0
不明	1 (16.7)	5 (6.5)	6 (7.2)
奏効 (CR 又は PR)	2	67	69
全奏効割合 [95%CI*2] (%)	33.3 [4.3, 77.7]	87.0 [77.4, 93.6]	83.1 [73.3, 90.5]

*1：ベースライン後のすべての評価時点で 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、IRC の判定による最良治療効果として Non-PD と判定された。全奏効割合の算出では Non-PD は非奏効とされた。

*2：Clopper-Pearson 法

なお、規格外製品が投与された 4 例（DL1S：1 例、DL2S：3 例）における IRC 判定による最良治療効果は、DL1S では CR 1 例、DL2S では CR 1 例、SD 2 例であった。

DLT 評価期間¹⁰⁾において、DLT 評価対象集団の 31 例（DL1S：6 例、DL2S：25 例）のうち、DL2S において DLT は 2 例（Grade 4 の血小板減少症及び Grade 3 好中球減少症 1 例¹¹⁾、Grade 5 の TLS 1 例¹²⁾）に認められた。2 例以上に発現した DLT はなく、MTD は特定されなかった。

安全性（2024 年 5 月 16 日データカットオフ）について¹³⁾、白血球アフェレーシスを実施した 104 例において死亡は 57 例（54.8%）（DL1S：7 例、DL2S：50 例）に認められ、うち本品投与前の死亡は 9 例（DL1S：疾患進行 3 例、DL2S：疾患進行 4 例、後腹膜出血 1 例、敗血症/肺炎 1 例）、規格外製品投与後の死亡は 2 例（疾患進行 2 例）であった。本品投与後の死亡は、46/88 例（52.3%）（DL1S：4 例、DL2S：42 例）に認められた。本品投与後 30 日目までの死亡は 4 例（DL1S：0 例、DL2S：4 例（疾患進行 3 例、TLS 1 例））であり、うち、TLS 1 例¹²⁾では本品との因果関係が否定されなかった。本品投与後 31～90 日目までの死亡は 8 例（DL1S：1 例（びまん性肺胞障害 1 例）、DL2S：7 例（疾患進行 4 例、クリプトコッカス髄膜脳炎、心肺停止及び COVID-19 肺炎各 1 例））であり、うち、COVID-19 肺炎 1 例¹⁴⁾、クリプトコッカス髄膜脳炎 1 例¹¹⁾は、本品との因果関係が否定されなかった。本品投与後 91 日以降の死亡は 34 例（DL1S：疾患進行 3 例、DL2S 31 例（疾患進行 19 例、有害事象 4 例（COVID-19 2 例、皮膚

¹⁰⁾ 本品投与後 28 日間とされた。

¹¹⁾ 71 歳、女性、DE 群、用量 DL2S、最良治療効果は CR。22 日目に Grade 4 の血小板減少症を発現し、27 日目に回復した。27 日目に Grade 3 の好中球減少症を発現し、同事象は未回復のまま 42 日目にクリプトコッカス髄膜脳炎を発現し、同日に死亡した。

¹²⁾ 71 歳、男性、DF 群、用量 DL2S、奏効評価未実施。本品投与前に高腫瘍量であった。10 日目に Grade 4 の TLS 及びショック、Grade 2 の CRS を発現し、11 日目に CRS は Grade 4 へ悪化し、トシリズマブ及び DEX の投与を受けたが、12 日目に Grade 5 の TLS を発現し、同日に死亡した。

¹³⁾ 死亡を除く有害事象は試験治療下で発現した有害事象（本品投与から最終投与後 90 日目までに発現した有害事象と定義）に基づき評価し、他の抗がん治療の開始後又は本品再投与後に発現した有害事象は評価に含めなかった。

¹⁴⁾ 71 歳、女性、用量 DL2S、最良治療効果は CR。本品投与後に断続的に Grade 3 から 4 の好中球減少症を発現した。43 日目に Grade 3 の COVID-19 肺炎を発現し、ステロイド、抗生物質、酸素吸入等で治療するも回復せず、72 日目に COVID-19 肺炎により死亡した。

有棘細胞癌及び COVID-19 肺炎各 1 例)、不明 1 例、その他 7 例 (COVID-19 2 例、肺の悪性新生物、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各 1 例)¹⁵⁾)であった。うち、COVID-19 1 例¹⁶⁾ は、本品との因果関係が否定されなかった。

6.1.2 国際共同試験

6.1.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : FOL-001 試験のコホート 4 <2020 年 7 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 11 月 29 日] >)

再発又は難治性の FL 及び MZL 患者 (目標登録症例数 : 227 例 (コホート 1～3 : 167 例、コホート 4 : 60 例¹⁷⁾) 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 33 施設 (日本 1 施設) で実施された。

FOL-001 試験では FL を対象としたコホート 1～3 及び MZL を対象としたコホート 4 が設定され、本申請では、FOL-001 試験のうちコホート 4 (MZL コホート) の成績が提出された。

コホート 4 の主な選択・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

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">18 歳以上の再発又は難治性の MZL 患者。ECOG PS が 0 又は 1 の患者。2 レジメン以上の前治療歴を有する患者。ただし、前治療歴のうち 1 レジメン以上は CD20 標的薬 (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、又は 1 つのレジメンとして HSCT を受けた後に再発が認められた患者。SMZL に対する脾臓摘出は 1 つの前治療レジメンとみなす。EMZL の抗菌薬治療は 1 つのレジメンとはみなさない。2.0 cm 以上の節性病変が 1 つ以上、又は 2.0 cm 以上の節性病変がない場合に 1 つ以上の測定可能な節外病変がある患者。 <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。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) 及び追跡調査期 (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。追跡調査期の終了後、追跡調査試験である GC-LTFU-001 試験に移行し、本品投与から最長 15 年間フォローアップを行うこととされた。

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 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、本品の製造期間中の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、抗がん剤 (シ

¹⁵⁾ 死因が不明の 1 例及びその他の 7 例は有害事象として報告されていないため、因果関係は判定されなかった。

¹⁶⁾ 71 歳、女性、用量 DL2S、最良治療効果は CR。216 日目に COVID-19 に感染し (Grade 3)、ICU に入院した。253 日目に COVID-19 のため死亡した。

¹⁷⁾ MZL を対象としたコホート 4 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 72% と仮定し、閾値 50% に対して有意水準片側 2.5%、検出力 90% とした際に必要な症例数として 60 例が目標登録症例数とされた。

クロホスファミド等) を使用し、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。

コホート 4 で白血球アフェレーシスは 77 例に実施された。白血球アフェレーシス後に 8 例 (死亡 4 例 (疾患進行 3 例、自殺 1 例)、疾患進行 1 例、スクリーニング時にコホート 4 の選択・除外基準に適合とされたが、後に選択・除外基準に不適格となった 3 例) を除く、69 例に LD 化学療法が実施され、規格外製品が投与された 2 例¹⁸⁾ を除く、本品を投与された 67 例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団 67 例のうち、IRC 判定に基づき、本品投与前に CT で評価病変が認められた 66 例が有効性解析対象集団とされた。追跡調査期間の中央値 (範囲) (カ月) は、主解析時点 (2024 年 11 月 29 日データカットオフ) で 24.1 (1.1~43.0) であった。

有効性の主要評価項目は、Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく IRC 判定による全奏効割合¹⁹⁾ とされた。FOL-001 試験の有効性の主解析は、2024 年 11 月 29 日データカットオフ時点とされ、有効性解析対象集団における最良治療効果の結果は表 6 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%²⁰⁾ を上回った。

表 6 主解析時の最良治療効果
(IRC 判定、有効性解析対象集団、2024 年 11 月 29 日データカットオフ)

	例数 (%)
	66 例
CR	41 (62.1)
PR	22 (33.3)
SD	1 (1.5)
PD	1 (1.5)
不明	1 (1.5)
奏効 (CR 又は PR)	63
全奏効割合 [95%CI*1] (%)	95.5 [87.3, 99.1]

*1 : Clopper-Pearson 法

日本人の有効性について、IRC 判定による最良治療効果は 2 例ともに CR であり、追跡調査期間中に疾患進行は認められなかった。

なお、規格外製品が投与された 2 例 (2.6%) における IRC 判定による最良治療効果は CR 1 例、SD 1 例であった。

安全性 (2025 年 3 月 31 日データカットオフ) について¹³⁾、白血球アフェレーシスを実施した 77 例において死亡は 18 例 (23.4%) に認められ、うち本品投与前の死亡は 6 例 (疾患進行 4 例、心血管系合併症及び自殺各 1 例)、規格外製品投与後の死亡は 1 例 (COVID-19) であった。本品投与後の死亡は 11/67 例 (16.4%) に認められた。本品投与後 30 日目までの死亡は認められず、本品投与後 31~90 日目までの

¹⁸⁾ 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 1 例、及び細胞培養工程における培養機器の不適切な取扱いにより、 [] の規格を満たさなかった 1 例。

¹⁹⁾ 本品投与後 60 カ月後又はデータカットオフまでの最良治療効果が CR 又は PR であった被験者の割合が「全奏効割合」と定義された。

²⁰⁾ 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MZL 患者を対象としたイブルチニブの臨床試験で全奏効割合は 48%であったこと (Blood 2017; 129: 2224-32) から設定された。

死亡は2例（T細胞リンパ腫²¹⁾、好中球減少性敗血症²²⁾各1例）であり、いずれも本品との因果関係が否定されなかった。本品投与後91日以降の死亡は9例（疾患進行2例、急性骨髄性白血病2例、敗血症性ショック、肺炎、心突然死、クレブシエラ菌性肺炎、SARS-CoV2感染各1例）であり、うち、急性骨髄性白血病²³⁾2例は、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 審査方針について

本申請において、再発又は難治性のMCL患者を対象とした017001試験のMCLコホート及び再発又は難治性のMZL患者を対象としたFOL-001試験のコホート4の試験成績が提出された。FOL-001試験は日本を含む国際共同第Ⅱ相試験であり、コホート4においては日本人患者2例が登録された一方、017001試験のMCLコホートには日本人患者は組み入れられておらず、日本人MCL患者の臨床試験成績は得られていない。

申請者は、以下の理由から、017001試験のMCLコホートの成績に基づき、日本人患者への使用における本品の有効性及び安全性について評価することは可能と考えると説明している。

- MCLに関して、内因性及び外因性の民族的要因に国内外で顕著な違いはないと考えられること。
- 本邦で既承認の本品の効能、効果又は性能である再発又は難治性のLBCL及びFLにおいて、日本人集団における本品の有効性、体内動態及び安全性は外国人集団と同様であることが確認されていること。
- 017001試験のMCLコホート及びDLBCLコホートで本品の体内動態に明らかな違いは認められておらず、既承認効能と同様に、日本人MCL患者と外国人MCL患者で体内動態に差異があるとは考えにくいこと。
- 再発又は難治性のMCL患者における本品の安全性プロファイルは再発又は難治性のLBCL患者及びFL患者と同様であり、新たな安全性の懸念は報告されていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の日本人MCL患者を対象として本品の有効性及び安全性を検討した試験成績は得られていないが、上記の申請者の説明について一定の理解は可能である。したがって、017001試験のMCL

²¹⁾ 5歳、女性、NMZL、Ⅳ期。最良治療効果はPD。本品投与後7日目にGrade 1のCRS、8日目にGrade 2に悪化しトシリズマブ投与、9日目に改善し、15日目に退院した。20日目にGrade 2の腹痛を認め、22日目のCTで脾臓に新病変を認めた。28日目にGrade 3の好中球数減少及びGrade 4の血小板数減少を認めた。29日目のPET検査で骨髄、脾臓及び肝臓においてSUVmaxを認めた。32日目に腹痛の再発により入院し、同日死亡した。剖検が行われ、T細胞性リンパ腫により死亡と診断された。T細胞性リンパ腫と診断された組織検体（肝臓及び大動脈リンパ節）について、ddPCR検査で組織中に低レベルの本品導入遺伝子が検出されたが、末梢血中と同程度であった。いずれの組織及び末梢血検体においてもポリクローナルであり、検体間で共通の挿入部位は特定されなかった。以上より、T細胞性リンパ腫はCAR T細胞由来ではないと考えられた。

²²⁾ 7歳、男性、SMZL、Ⅳ期、奏効評価未実施。3日目よりGrade 1のCRSのため入院、4日目に末梢性感覚ニューロパチーを認め、5日目にトシリズマブ投与し、6日目にCRSが改善、14日目に退院した。16日目よりGrade 3の末梢性感覚ニューロパチーのため入院。17日目よりGrade 3の錯乱状態、18日目に末梢性感覚ニューロパチーの悪化を認め、22日目よりDEX、抗精神病薬の投与等を実施し、36日目に退院した。42日目にGrade 4の好中球減少性敗血症のため入院し、同日にGrade 4のICANSを認め、G-CSF製剤や抗菌薬による治療が施行されたが、47日目に好中球減少性敗血症により死亡した。

²³⁾ 1例目：5歳男性、NMZL、Ⅳ期、最良治療効果はPR。430日目にGrade 4の急性骨髄性白血病と診断され、490日目に死亡した。2例目：6歳男性、SMZL、Ⅲ期、最良治療効果はCR。1056日目に急性骨髄性白血病と診断され、1173日目に死亡した。

コホートの成績に基づき、再発又は難治性の日本人 MCL 患者における本品の臨床的有用性を評価する方針とした。

また、再発又は難治性の日本人 MZL 患者に対する本品の有効性及び安全性については、FOL-001 試験のコホート 4 の成績に基づき評価する方針とした。

6.R.2 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 MCL 及び MZL 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.2.1 有効性の評価項目及び試験デザインについて

申請者は、再発又は難治性の MCL 患者を対象とした 017001 試験の MCL コホート及び再発又は難治性の MZL 患者を対象とした FOL-001 試験のコホート 4 において主要評価項目として全奏効割合を設定した理由、並びに非盲検非対照試験として実施した理由について、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 及び MCL 患者を対象とした臨床試験において汎用されている主要評価項目である。

再発又は難治性の MCL 患者において奏効（腫瘍量の減少）が得られることは、腫瘍による周囲の臓器の圧迫に伴う症状（浮腫、消化管閉塞、神経症状等）や、疾患に伴う症状（発熱、体重減少、盗汗等）の改善等につながり、臨床的に意義があると考ええる。

また、MZL は脾腫、血球減少、臓器障害、疼痛等の重大な罹患を引き起こす可能性があり、再発又は難治性の MZL 患者で奏効（腫瘍量の減少）が得られることは、これらの症状の改善につながる他、発熱、体重減少、盗汗等、疾患に直接関連する全身症状の緩和にも寄与し、患者の生活の質（QOL）を改善することにつながることから、臨床的に意義があると考ええる。

以上より、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評価項目であり、再発又は難治性の MCL 患者及び MZL 患者における有効性評価に用いることは妥当と考える。

試験デザインについて、以下の点等を考慮すると、017001 試験の MCL コホート及び FOL-001 試験のコホート 4 を非盲検非対照試験として実施したことは適切と考える。

- 上述した主要評価項目は臨床的に意義がある評価項目であり、IRC による中央判定で客観的に評価されていることから、非盲検非対照試験として実施された 017001 試験の MCL コホート及び FOL-001 試験のコホート 4 の結果に基づき当該コホートの対象患者に対する本品の有効性の検討を行うことは妥当と考えること。
- 再発又は難治性の MCL 及び MZL は希少疾患であること、017001 試験の MCL コホート及び FOL-001 試験のコホート 4 の対象集団において有効性が期待される治療法が乏しいことを考慮すると、本品と既存治療を比較するランダム化比較試験を実施することは患者の組入れ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 MCL 及び MZL 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 MCL 及び MZL に対する三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、対象が治療選択肢の限られる患者であること（6.R.4.1 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 017001 試験の MCL コホート及び FOL-001 のコホート 4 の試験成績に基づき、本品の有効性を評価することは可能と判断した。

6.R.2.2 有効性の評価結果について

6.R.2.2.1 再発又は難治性の MCL における有効性の評価結果について

申請者は、再発又は難治性の MCL 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。

017001 試験の MCL コホートの主解析時点（2023 年 1 月 19 日データカットオフ、追跡期間の中央値（範囲）（カ月）：16.1（0.4～60.5））において、PAS 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、86.5 [76.5, 93.3] であり、95%CI の下限が事前に規定した閾値全奏効割合 40% を上回った（表 3）。また、PAS における副次評価項目である IRC 判定に基づく完全奏効割合 [95%CI]（%）は、74.3 [62.8, 83.8] であった。

017001 試験の MCL コホートの最終解析時点（2024 年 5 月 16 日データカットオフ、追跡期間の中央値（範囲）（カ月）：19.5（0.4～72.0））において、PAS 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、86.7 [76.8, 93.4] であり、最終解析時点における PAS の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、74.7 [63.3, 84.0] であった。

PFS について、PAS における最終解析時点（追跡期間の中央値：24.0 カ月）での中央値 [95%CI]（カ月）は、12.3 [6.5, 24.0] であり、対象集団全体及び奏効別の Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであった。

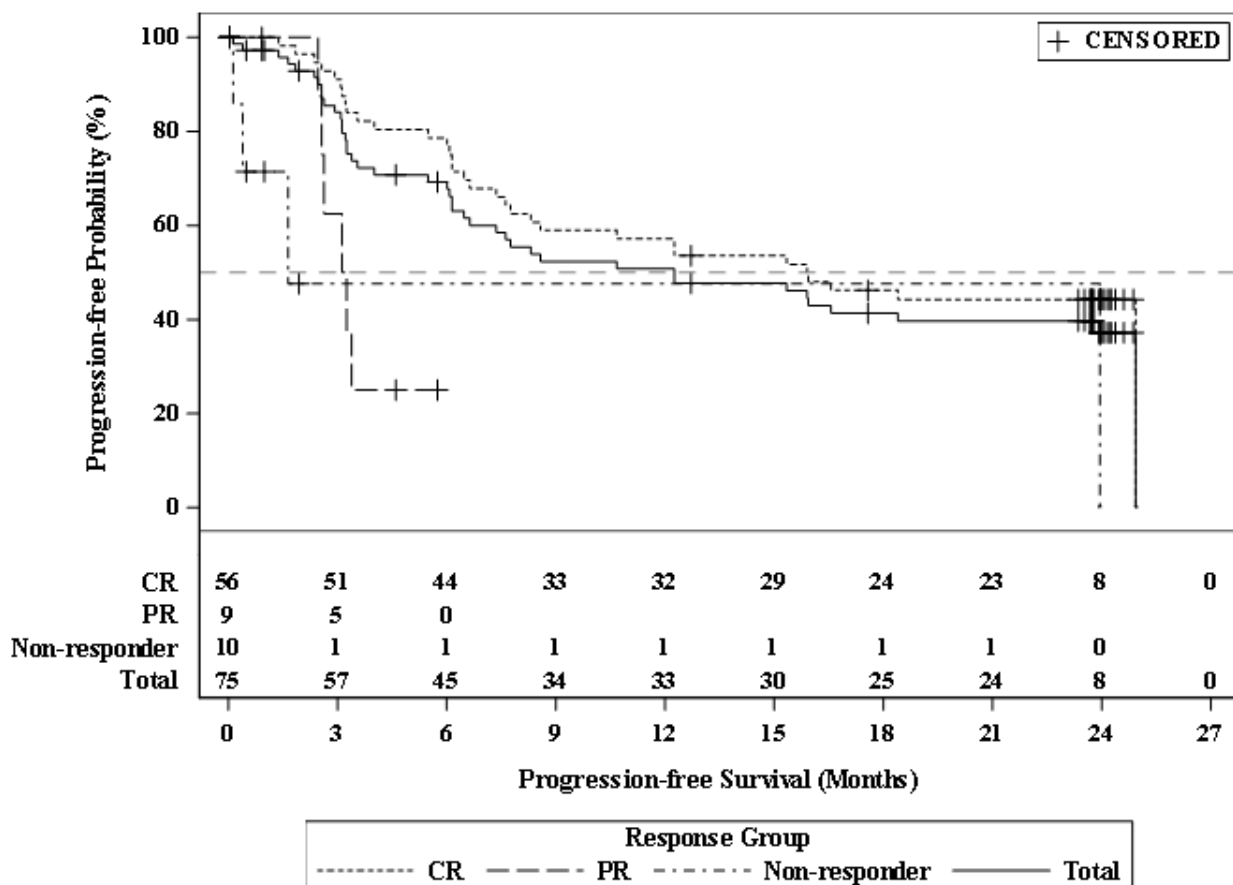


図1 017001試験におけるMCLコホートの対象集団全体及び奏効別のPFSのKaplan-Meier曲線 (IRC判定、PAS、2024年5月16日データカットオフ)

また、OSについて、PASにおける最終解析時点（追跡調査試験であるGC-LTFU-001試験の結果も含めた追跡調査期間の中央値：35.5カ月）での中央値 [95%CI] (カ月) は、18.4 [13.5, NE] であり、対象集団全体及び奏効別のKaplan-Meier曲線は図2のとおりであった。

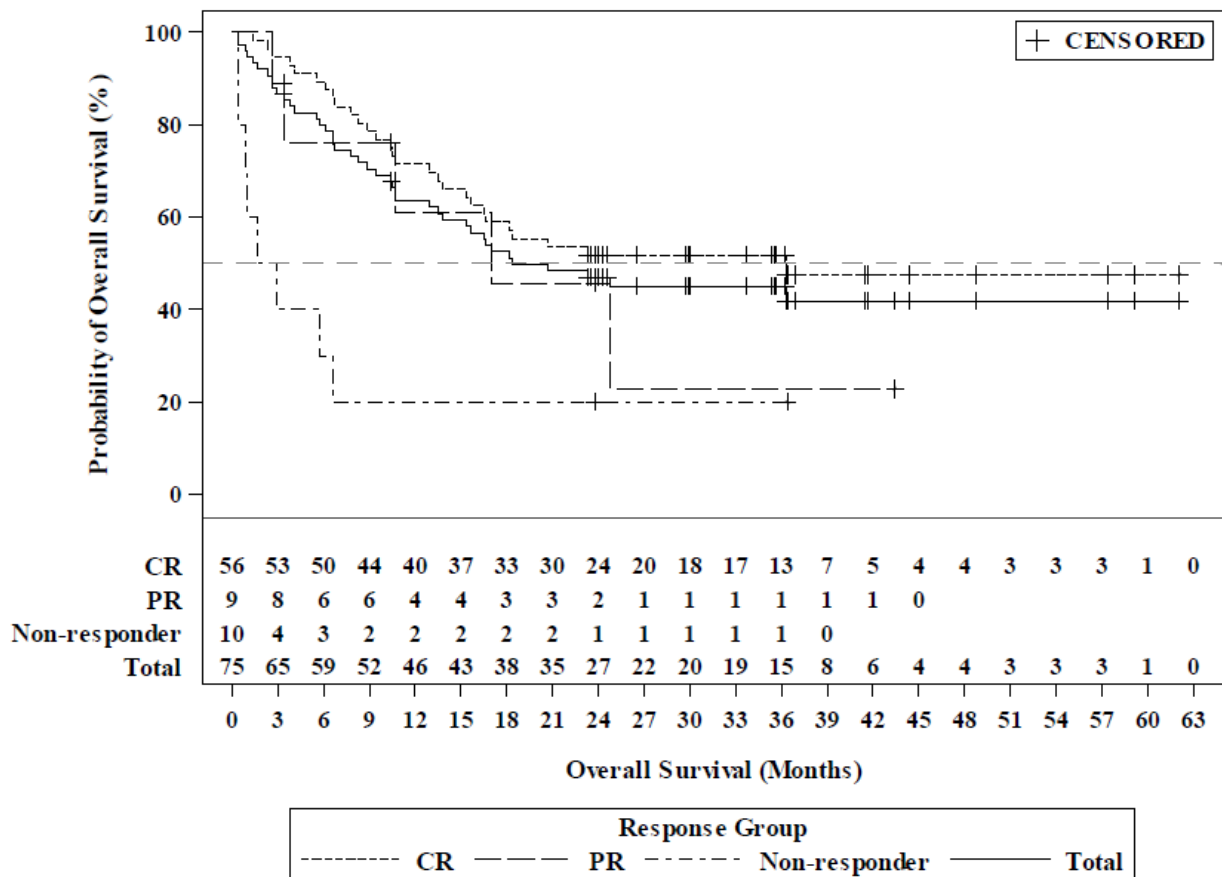


図2 017001 試験における MCL コホートの対象集団全体及び奏効別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (PAS、2024 年 5 月 16 日データカットオフ)

また、017001 試験の MCL コホートでは、治験実施計画書第 7 版の改訂までは前治療歴が 1 レジメン以上の患者が登録可能であり、BTK 治療歴がない患者も含まれていた。PAS に含まれなかった前治療歴が 1 レジメン又は BTK 阻害剤の治療歴がない患者における本品の有効性について、前治療歴が 1 レジメンのみの患者 2 例、BTK 阻害剤の治療歴がない患者 4 例（うち 2 例は、前治療歴が 1 レジメンのみの患者と同じ）は DL2S に組み入れられ、各患者における治療効果は表 7 のとおりであった。いずれの症例においても最良治療効果は CR であり、効果の持続が確認された。

表 7 前治療歴が 1 レジメン又は BTK 阻害剤の治療歴がない患者一覧 (017001 試験、2024 年 5 月 16 日データカットオフ)

	前治療 レジメン数	BTK 阻害剤 の治療歴	治療効果 (IRC 判定)			
			最良治療効果	奏効持続期間	PFS	OS
6 歳/女性*1	1	無	CR	23.3 カ月	24.1 カ月	60.2 カ月以上
6 歳/男性	1	無	CR	16.8 カ月	17.8 カ月	24.2 カ月以上
6 歳/男性*2	2	無	CR	23.5 カ月	24.4 カ月	24.4 カ月以上
6 歳/男性*3	2	無	CR	23.3 カ月	24.2 カ月	24.5 カ月以上

*1：ベースラインで PET 陽性が確認されなかったため、有効性解析対象集団から除外された症例。当該患者の効果判定は IRC では行われていないため、治験担当医師判定を記載。

*2：ブリッジ療法として、1 日のみイブルチニブが投与された。

*3：ベースラインの PET/CT の結果がないため、有効性解析対象集団から除外された症例。

さらに、MCL における高リスク因子 (N Engl J Med 2022; 386: 2482-94、Blood 2008; 111: 558-65) を有する集団における全奏効割合 [95%CI] (%) はそれぞれ、TP53 変異ありの患者 18 例で 88.9 [65.3, 98.6]、

続発性 CNS リンパ腫ありの患者 7 例で 85.7 [42.1, 99.6]、blastoid morphology ありの患者 21 例で 81.0 [58.1, 94.6] 及び Ki-67 発現割合 \geq 30%の患者 56 例で 89.3 [78.1, 96.0] であり (いずれも 2024 年 5 月 16 日データカットオフ)、高リスク因子を有する集団での結果が全体集団と異なる傾向を示していないことが確認された。

以上より、以下の点も踏まえ、017001 試験の MCL コホートにおける結果から、再発又は難治性の MCL における本品の有効性は示されたと考える。

- 本品の抗腫瘍効果 (017001 試験の MCL コホートの PAS における全奏効割合 : 86.5%、完全奏効割合 : 74.3%)、以下、同順) について、BTK 阻害剤の治療歴がある三次治療以降の再発又は難治性の MCL 患者に対して本邦で承認されている化学療法レジメンの有効性をシステマティックレビューに基づき検討した結果、外部対照との比較には限界があるものの、R-BAC/BR 療法 (53~83%、40~60%) (Br J Haematol 2020; 189: 684-8、Leukemia 2018; 32: 1799-803) 及び BTK 阻害剤 (49.3~71.4%、14.3~15.8%) (Blood 2023; 142 Suppl 1: 981-6、Blood 2023; 142 Suppl 1: 3636-7) と比較して、本品で高い有効性が示唆されていること。
- BTK 阻害剤の治療歴がある三次治療以降の再発又は難治性の MCL 患者に対して本邦で承認されている化学療法レジメンについて、PFS 及び OS が報告されている R-BAC 療法の PFS 及び OS (いずれも追跡調査期間の中央値 : 18 カ月) の中央値はそれぞれ 10.1 カ月及び 12.5 カ月であった (Br J Haematol 2020; 189: 684-8)。BTK 阻害剤の 1 試験では、PFS (追跡調査期間の中央値 : 不明) 及び OS (追跡調査期間の中央値 : 24.2 カ月) の中央値はそれぞれ 5.6 カ月、23.5 カ月 (Blood 2023; 142 Suppl 1: 981-6)、別の 1 試験では、PFS 及び OS (いずれも追跡調査期間の中央値 : 不明) の中央値はそれぞれ 9.4 カ月、15.5 カ月であった (Blood 2023; 142 Suppl 1: 3636-7)。外部対照との比較には限界があるものの、017001 試験の MCL コホートで得られた本品の PFS の中央値 (12.3 カ月 (追跡調査期間の中央値 : 24.0 カ月)) 及び OS の中央値 (18.4 カ月 (追跡調査期間の中央値 : 35.5 カ月)) の結果には意義があると考えられること。

機構が考察した内容は、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、017001 試験の MCL コホートの結果から、再発又は難治性の MCL に対して、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

- 017001 試験の MCL コホートの主解析時点における主要評価項目の全奏効割合について、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。
- 017001 試験の MCL コホートの PFS 及び OS について、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 及び OS が短縮する傾向は認められなかったこと。

6.R.2.2.2 再発又は難治性の MZL における有効性の評価結果について

申請者は、再発又は難治性の MZL 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 試験のコホート 4 の主解析時点 (2024 年 11 月 29 日データカットオフ、追跡期間中央値 (範囲) (カ月) : 24.1 (1.1~43.0)) 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、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（表 6）。副次評価項目である IRC 判定に基づく完全奏効割合 [95%CI] (%) は、62.1 [49.3, 73.8] であった。

PFS について、有効性解析対象集団における 2024 年 11 月 29 日データカットオフ時点（追跡調査期間の中央値：23.8 カ月）での中央値 [95%CI] (カ月) は、NE [34.8, NE] であり、対象集団全体及び奏効別の Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであった。

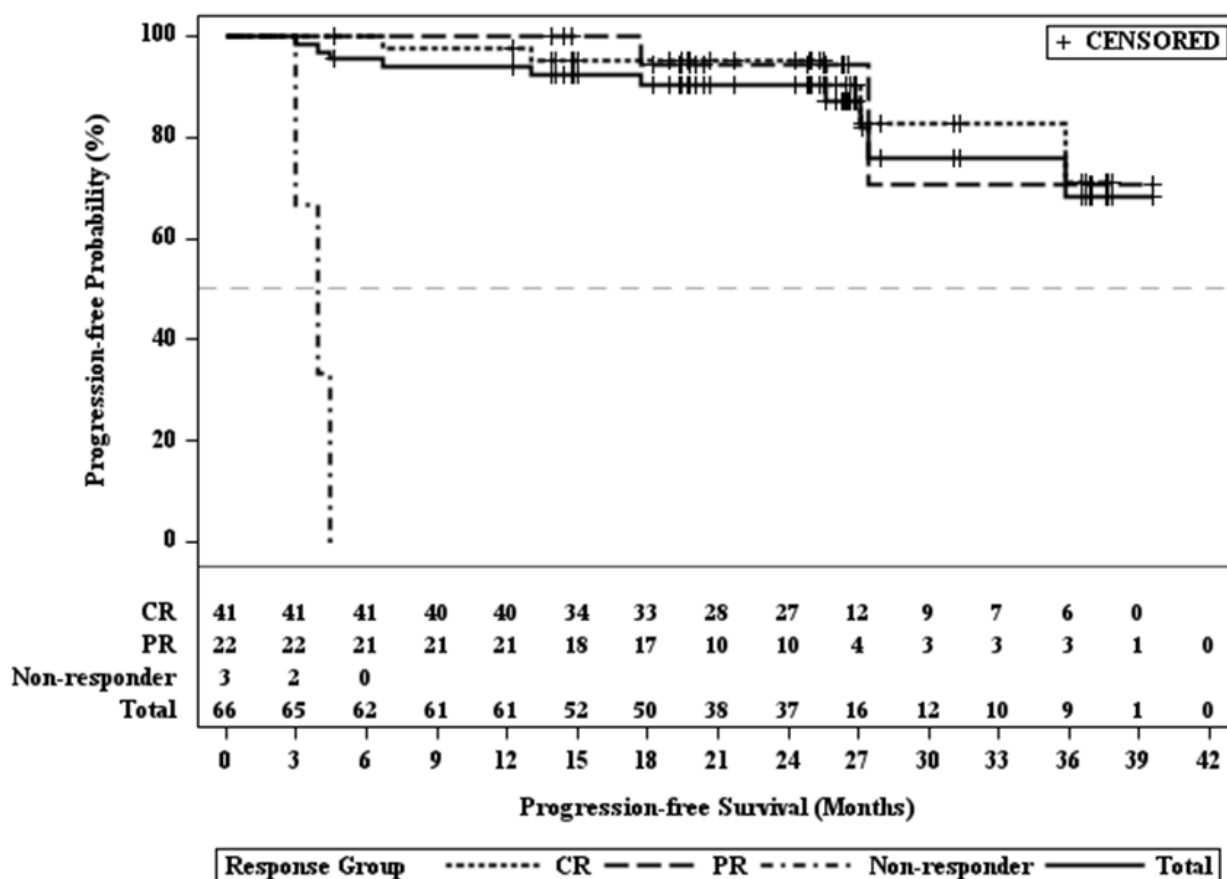


図 3 FOL-001 試験におけるコホート 4 の対象集団全体及び奏効別の PFS の Kaplan-Meier 曲線 (IRC 判定、有効性解析対象集団、2024 年 11 月 29 日データカットオフ)

また、OS について、有効性解析対象集団における 2024 年 11 月 29 日データカットオフ時点（追跡調査期間の中央値：24.5 カ月）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 4 の集団全体及び奏効別 Kaplan-Meier 曲線は図 4 のとおりであった。

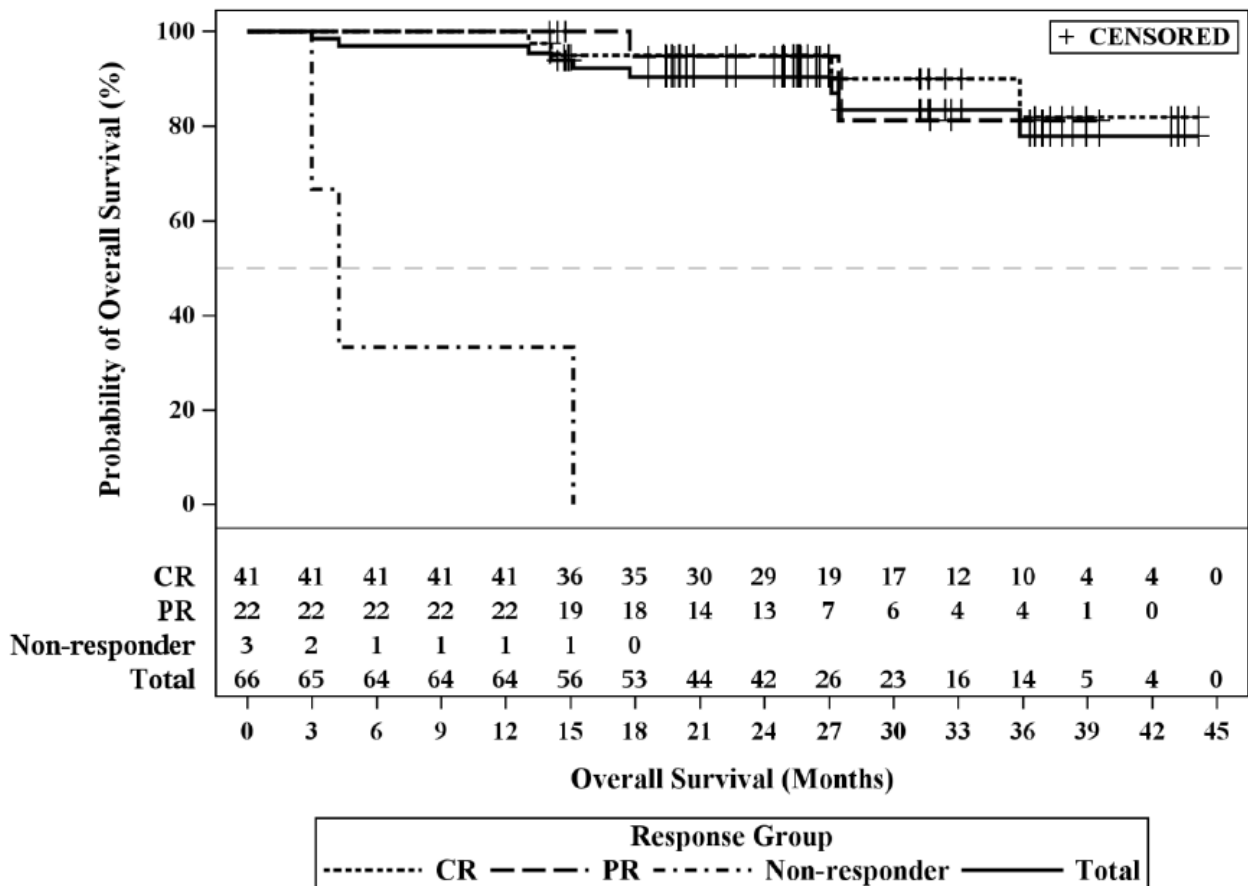


図4 FOL-001試験におけるコホート4の奏効別のOSのKaplan-Meier曲線
(有効性解析対象集団、2024年11月29日データカットオフ)

FOL-001試験のコホート4に組み入れられた日本人患者2例の有効性に関する結果は、表8のとおりであった。いずれも最良治療効果はCRであり、追跡調査期間中に疾患進行は認められず、日本人2例において全体集団と同様に本品の効果の持続が認められた。

表8 日本人患者の有効性 (FOL-001試験のコホート4、2024年11月29日データカットオフ)

	前治療 レジメン数	BTK 阻害剤 の治療歴	治療効果 (IRC 判定)			
			最良治療効果	奏効持続期間	PFS	OS
5 歳/男性*1	4	無	CR	14.9 カ月以上	18.9 カ月以上	36.6 カ月以上
4 歳/男性*2	2	無	CR	23.2 カ月以上	25.6 カ月以上	25.7 カ月以上

*1: データカットオフ後の本品投与後 556 日目から本品以外の治療を開始したため、536 日目で評価打ち切りとなった。

*2: データカットオフ時点まで疾患進行は認められなかった。

さらに、患者の背景因子別の全奏効割合 [95%CI] (%) は、MZL のサブタイプ別では EMZL の患者 17 例で 94.1 [71.3, 99.9]、NMZL の患者 32 例で 96.9 [83.8, 99.9]、SMZL の患者 17 例で 94.1 [71.3, 99.9]、高リスク因子を有する集団では、POD24 に該当する患者 23 例で 95.7 [78.1, 99.9]、LD 化学療法実施前の LDH 値が基準範囲外高値の患者 31 例で 93.5 [78.6, 99.2]、前治療歴数別では、2 レジメンの前治療歴を有する患者 29 例で 93.1 [77.2, 99.2]、3 レジメンの前治療歴を有する患者 16 例で 93.8 [69.8, 99.8]、4 レジメン以上の前治療歴を有する患者 21 例で 100 [83.9, 100] であり (いずれも 2024 年 11 月 29 日データカットオフ)、特定の患者集団で、全体集団と異なる傾向の結果が認められていないことが確認された。

以上より、以下の点も踏まえ、FOL-001 試験のコホート 4 における結果から、再発又は難治性の MZL における本品の有効性は示されたと考える。

- 本品の抗腫瘍効果 (FOL-001 試験のコホート 4 における全奏効割合 : 95.5%、完全奏効割合 : 62.1%、以下同順) について、外部対照との比較には限界があるものの、日本で再発又は難治性の MZL に対して承認されている R²療法 (65%、29%) (J Clin Oncol 2019; 37: 1188-99)、並びに日本では承認されていないが、NCCN ガイドラインで再発又は難治性の MZL に対する二次治療以降の選択肢として記載されている BTK 阻害剤 3 剤 (アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ及びピルトブルチニブ) (50%~68.2%、2.8%~25.8%) (Br J Haematol 2022; 199: 76-85、Blood Adv 2023; 7: 6801-11 等) よりも高い傾向が認められ、NCCN ガイドラインで三次治療以降の選択肢として記載されているアキシカブタゲン シロルユーセル (77%、65%) (Blood 2024; 143: 496-506) と同程度の結果が得られていること。
- 再発又は難治性の MZL 患者に対して本邦で承認されている化学療法レジメンについて、R²療法の二次治療以降における PFS (追跡調査期間の中央値 : 不明) の中央値は 20.2 カ月 (J Clin Oncol 2019; 37: 1188-99)、アカラブルチニブの二次治療以降における全生存割合 (12 カ月時点) は 91.4% (Br J Haematol 2022; 199: 76-85)、ザヌブルチニブの二次治療以降における PFS (追跡調査期間の中央値 : 27.4 カ月) の中央値は NE、全生存割合 (24 カ月時点) は 85.9% (Blood Adv 2023; 7: 6801-11)、ピルトブルチニブの二次治療以降における PFS (追跡調査期間の中央値 : 15.8 カ月) の中央値は 16.5 カ月、全生存割合 (24 カ月時点) は 77.5% (Blood 2023; 142: 1660-4) であった。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 4 で得られた本品の PFS の中央値 (NE (追跡調査期間の中央値 : 23.8 カ月))、OS の中央値 (NE (追跡調査期間の中央値 : 24.5 カ月))、並びに 12 カ月及び 24 カ月時点の全生存割合 (それぞれ 95.5%及び 90.4%) の結果には臨床的有用性があると考えられること。
- 日本人集団の症例数は 2 例と非常に限られており、外国人集団との比較には限界があるものの、いずれの症例でも CR が認められ、データカットオフ時点で疾患進行は認められておらず、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。

機構が考察した内容は、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 試験のコホート 4 の結果から、再発又は難治性の MZL に対して、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

- FOL-001 試験のコホート 4 の主解析時点における主要評価項目の全奏効割合について、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。
- FOL-001 試験のコホート 4 の PFS 及び OS について、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 及び OS が短縮する傾向は認められなかったこと。
- 日本人集団の症例数は非常に限られており、外国人集団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、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.3 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 MCL 及び MZL 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²⁴⁾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、悪性リンパ腫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 MCL 及び MZL 患者においても本品は忍容可能であると判断した。

6.R.3.1 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 MCL 及び MZL 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。

安全性の概要について、再発又は難治性の MCL 患者対象の 017001 試験(2024年5月16日データカットオフ)、及び再発又は難治性の MZL 患者対象の FOL-001 試験(2025年3月31日データカットオフ)の結果は表9のとおりであった。有害事象について、低 γ グロブリン血症、二次性悪性腫瘍及び自己免疫障害については、本品投与からデータカットオフまでに認められた事象を集計し、それ以外の有害事象は、本品投与から投与後90日までに発現した事象を集計した²⁵⁾。血球減少症として集計した事象は表10のとおりであった。なお、自己免疫障害は、いずれの試験においても認められなかった。

²⁴⁾ 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 TLS (令和6年7月3日付け審査報告書 ブレヤンジ静注)

²⁵⁾ 死亡に至った有害事象(疾患進行を除く)及び重篤な有害事象は本品投与から投与後90日までに発現した事象、死亡は、疾患進行を含むデータカットオフまでの例数で記載した。

表 9 安全性の概要
(MCL : 017001 試験の MCL コホート、安全性解析対象集団、2024 年 5 月 16 日データカットオフ、
MZL : FOL-001 試験のコホート 4、安全性解析対象集団、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	017001 試験 MCL コホート			FOL-001 試験 コホート 4
	DL1S 6 例	DL2S 82 例	全体 88 例	
全有害事象	6 (100.0)	82 (100.0)	88 (100.0)	67 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	4 (66.7)	72 (87.8)	76 (86.4)	59 (88.1)
重篤な有害事象	3 (50.0)	44 (53.7)	47 (53.4)	26 (38.8)
死亡に至った有害事象	0	4 (4.9)	4 (4.5)	2 (3.0)
死亡	4 (66.7)	42 (51.2)	46 (52.3)	11 (16.4)
CRS*1	2 (33.3)	52 (63.4)	54 (61.4)	51 (76.1)
Grade 3 以上の CRS*1	0	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (4.5)
神経系事象*2	3 (50.0)	47 (57.3)	50 (56.8)	41 (61.2)
Grade 3 以上の神経系事象*2	1 (16.7)	9 (11.0)	10 (11.4)	3 (4.5)
CAR T 関連神経毒性*3	0	27 (32.9)	27 (30.7)	22 (32.8)
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性*3	0	8 (9.8)	8 (9.1)	3 (4.5)
感染症*4	3 (50.0)	28 (34.1)	31 (35.2)	18 (26.9)
Grade 3 以上の感染症*4	1 (16.7)	12 (14.6)	13 (14.8)	6 (9.0)
血球減少症*5	5 (83.3)	62 (75.6)	67 (76.1)	55 (82.1)
Grade 3 以上の血球減少症*5	3 (50.0)	60 (73.2)	63 (71.6)	52 (77.6)
持続性血球減少症*6	0	35 (42.7)	35 (39.8)	28 (41.8)
マクロファージ活性化症候群*7	0	0	0	3 (4.5)
TLS*8	0	2 (2.4)	2 (2.3)	1 (1.5)
低 γ グロブリン血症*9	0	10 (12.2)	10 (11.4)	4 (6.0)
二次性悪性腫瘍*10	2 (33.3)	15 (18.3)	17 (19.3)	8 (11.9)

*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 10 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 「腫瘍崩壊症候群」に該当する有害事象。

*9 : 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。

*10 : 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 10 血球減少症として集計した事象一覧

分類	MedDRA PT (MedDRA version 26.0)
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、有熱性骨髓無形成、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、骨髓機能不全

本品の日本人患者に対する安全性について、FOL-001 試験のコホート 4 における日本人患者 2 例ともに認められた事象は、リンパ球減少症、好中球減少症及び血小板減少症であり、1 例の好中球減少症の転帰は未回復、その他の事象の転帰は回復であった。1 例のみで認められた事象について、Grade 3 以上の事象は、低リン血症、食欲減退、白血球減少症、貧血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、いずれも転帰は回復であった。その他に認められた事象はいずれも Grade 1 又は 2 の事象であった。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。

さらに、申請者は、再発又は難治性の MCL を対象とした 017001 試験の MCL コホート、及び再発又は難治性の MZL を対象とした FOL-001 試験のコホート 4 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 及び FL を対象とした臨床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 MCL 及び MZL と既承認効能である LBCL 及び FL 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 MCL を対象とした 017001 試験の MCL コホート、再発又は難治性の MZL を対象とした FOL-001 試験のコホート 4、既承認効能の再発又は難治性の FL を対象とした FOL-001 試験のコホート 1、2 及び 3²⁶⁾、並びに再発又は難治性の LBCL を対象とした試験²⁷⁾ (LBCL 及び FL は既承認の用法及び用量又は使用方法で実施した患者を対象とした試験) の安全性の概要は表 11 のとおりである。017001 試験の MCL コホート及び FOL-001 試験のコホート 4 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 及び FL 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。

²⁶⁾ FOL-001 試験のコホート 1~3 は令和 6 年 7 月 3 日付け審査報告書 プレヤンジ静注を参照。

²⁷⁾ 017001 試験の DLBCL コホートは令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 プレヤンジ静注、017006 試験及び BCM-003 試験は令和 4 年 11 月 24 日付け審査報告書 プレヤンジ静注、BCM-001 試験は令和 3 年 2 月 2 日付け及び令和 4 年 11 月 24 日付け審査報告書 プレヤンジ静注を参照。017007 試験は、DLBCL、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 又は FL3B 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である。

表 11 MCL、MZL、LBCL 又は FL を対象とした臨床試験の安全性の比較
(017001 試験、FOL-001 試験、017006 試験、017007 試験、BCM-001 試験、BCM-003 試験の本品群*1、安全性解析対象集団)

	例数 (%)			
	MCL	MZL	LBCL	FL
	017001 試験	FOL-001 試験	017001 試験 017006 試験 017007 試験 BCM-001 試験 BCM-003 試験	FOL-001 試験
	82 例	67 例	490 例	130 例
死亡	42 (51.2)	11 (16.4)	208 (42.4)	13 (10.0)
疾患進行による死亡	26 (31.7)	5 (7.5)	165 (33.7)	7 (5.4)
有害事象による死亡	4 (4.9)	1 (1.5)	18 (3.7)	3 (2.3)
全有害事象	82 (100.0)	67 (100.0)	486 (99.2)	129 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	72 (87.8)	59 (88.1)	405 (82.7)	100 (76.9)
重篤な有害事象	44 (53.7)	26 (38.8)	209 (42.7)	31 (23.8)
死亡に至った有害事象	4 (4.9)	2 (3.0)	11 (2.2)	1 (0.8)
CRS*2	52 (63.4)	51 (76.1)	197 (40.2)	75 (57.7)
Grade 3 以上の CRS*2	1 (1.2)	3 (4.5)	9 (1.8)	1 (0.8)
神経系事象*3	47 (57.3)	41 (61.2)	311 (63.5)	60 (46.2)
Grade 3 以上の神経系事象*3	9 (11.0)	3 (4.5)	59 (12.0)	6 (4.6)
CAR T 関連神経毒性*4	27 (32.9)	22 (32.8)	118 (24.1)	21 (16.2)
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性*4	8 (9.8)	3 (4.5)	37 (7.6)	4 (3.1)
感染症*5	28 (34.1)	18 (26.9)	164 (33.5)	26 (20.0)
Grade 3 以上の感染症*5	12 (14.6)	6 (9.0)	55 (11.2)	7 (5.4)
血球減少症*6	62 (75.6)	55 (82.1)	396 (80.8)	100 (76.9)
Grade 3 以上の血球減少症*6	60 (73.2)	52 (77.6)	370 (75.5)	85 (65.4)
持続性血球減少症*7	35 (42.7)	28 (41.8)	182 (37.1)	29 (22.3)
マクロファージ活性化症候群*8	0	3 (4.5)	4 (0.8)	1 (0.8)
TLS*9	2 (2.4)	1 (1.5)	1 (0.2)	0
低γグロブリン血症*10	10 (12.2)	4 (6.0)	78 (15.9)	8 (6.2)
二次性悪性腫瘍*11	15 (18.3)	8 (11.9)	32 (6.5)	10 (7.7)

*1 : 各試験のデータカットオフは以下のとおりである。FL、LBCL は既承認の用法及び用量又は使用方法で投与した試験のみを記載。

017001 試験の MCL コホート (DL2S) : 2024 年 5 月 16 日、FOL-001 試験のコホート 4 : 2025 年 3 月 31 日、FOL-001 試験のコホート 1、2 及び 3 : 2024 年 1 月 10 日、017001 試験の DLBCL コホート (DL2S) : 2021 年 1 月 4 日、017006 試験 : 2021 年 9 月 24 日、017007 試験 : 2021 年 9 月 24 日、BCM-001 試験のコホート 1、2、3 及び 7 : 2022 年 3 月 2 日、BCM-003 試験の Arm B : 2022 年 5 月 13 日

*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 10 に該当する事象。

*7 : 本品投与後 29 日目 (BCM-003 試験以外の試験) 又は 35 日目 (BCM-003 試験) 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。

017001 試験の MCL コホート及び FOL-001 試験のコホート 4 では、既承認効能の LBCL 及び FL を対象とした試験と比較して有害事象の発現割合は同様であったが、本品投与後に CRS 等の重篤な有害事象

は LBCL 及び FL 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、日本人患者について、017001 試験の MCL コホートに日本人患者は組み入れられておらず、FOL-001 試験のコホート 4 に組み入れられた日本人患者も非常に限られていることから、本品の安全性の国内外差を厳密に評価することには限界があると考えられるものの、既承認効能において、日本人の安全性プロファイルは外国人と同様であり、MCL 及び MZL 患者の安全性プロファイルが既承認の LBCL 及び FL で同様であったことを踏まえると、日本人特有の安全性の懸念はなく、忍容可能であると判断した。

6.R.4 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

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

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。

また、<効能、効果又は性能に関連する注意>は以下のとおり設定されていた。

<効能、効果又は性能に関連する注意> (既承認の内容に下線部追加)

<効能共通>

1. 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「17. 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。

<再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫>

2. 2 回以上の全身療法を受けて再発又は難治性となった患者に投与すること。

機構は、「6.R.2 有効性について」及び「6.R.3 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] を申請どおり設定することが適切であると判断した。一方、<効能、効果又は性能に関連する注意>を以下のように設定することが適切と判断した。

<効能、効果又は性能に関連する注意> (本一変申請時より取消線部削除)

~~<効能共通>~~

~~1. 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「17. 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。~~

＜再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫＞

~~2. 2回以上の全身療法を受けて再発又は難治性となった患者に投与すること。~~

6.R.4.1 本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

6.R.4.1.1 再発又は難治性の MCL における本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

NCCN ガイドラインにおいて、再発又は難治性の MCL に対する本品に関する記載は、以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

NCCNガイドライン (v3.2025) : 二次治療に難治性又は二次治療後に再発したMCLに対して抗CD19 CAR T細胞製品 (本品又はbrexucabtagene autoleucel (本邦未承認)) の投与が推奨される (Category 2A²⁸⁾)。

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。

MCL 患者には複数の治療選択肢があるものの、治癒が期待できる標準治療は確立しておらず、最終的に MCL 患者は再発又は難治性へ移行する (Hematol Oncol 2019; 37: 66-9)。再発又は難治性の MCL に対する標準治療は国内外で確立していないため、原則として一次治療とは異なる交叉耐性のない薬剤の単剤療法や併用療法が行われる。一次治療で共有結合型 BTK 阻害剤を使用している場合の二次治療以降の選択肢として、本品に加えてピルトブルチニブ単剤、ボルテゾミブの単剤又はリツキシマブ等との併用療法、イブルチニブ及びベネトクラクスとの併用療法又は化学免疫療法が選択肢となる (NCCN ガイドライン B-Cell Lymphomas; ver.3, 2025)。しかし、既存治療 (化学免疫療法及び BTK 阻害剤等) では十分な効果が期待できないため、ほとんどの患者が複数ラインのサルベージ療法を必要とするが、各治療ライン後の転帰は徐々に悪化することが報告されている (Blood Cancer J 2019; 9:50:1-10)。また、MCL には TP53 変異、Ki-67 発現等の複数の高リスク因子が知られており (N Engl J Med 2022; 386: 2482-94、Blood 2008; 111: 558-65)、これらの因子を有する患者に対しては、既存の治療法では十分な治療効果が期待できず、新たな作用機序を有する治療選択肢が強く望まれている。017001 試験の MCL コホートの主解析では、BTK 阻害剤を含む 2 レジメン以上の前治療を受けた再発又は難治性の MCL 患者において、主要評価項目とされた全奏効割合で高い有効性が認められ、PFS 及び OS についても有効性が期待できる結果が得られた (6.R.2.2.1 項参照)。さらに、2 例と少数例の検討であるが、前治療歴が 1 レジメンの患者においても有効性が確認され、また、高リスク群 (TP53 変異、続発性 CNS リンパ腫、blastoid morphology 及び Ki-67 発現割合 $\geq 30\%$) でも、全体集団と一貫して高い全奏効割合が認められた (6.R.2.2.1 項参照)。

また、安全性プロファイルは、既承認効能の LBCL 及び FL での安全性プロファイルと大きな違いはなく、新たな重大な安全性のシグナルは認められなかった。

以上より、再発又は難治性の MCL 患者に対し、本品はアンメットメディカルニーズを満たす新たな治療選択肢になると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

²⁸⁾ 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。

再発又は難治性の MCL に対する本品の [効能、効果又は性能] について、017001 試験の MCL コホートの結果に基づき、申請どおり設定することは適切であると考え。前治療歴については、前治療歴が 1 レジメン又は BTK 阻害剤の治療歴のない再発又は難治性の MCL 患者に関しては有効性及び安全性の情報が限定的であるものの、017001 試験の MCL コホートにおいて投与された実績があること、再発又は難治性の MCL 患者の予後は不良であり、標準治療が確立していないこと等を考慮すると、当該患者に対しても本品を投与可能とする旨の申請者の説明については一定の理解は可能と考える。したがって、前治療歴が 1 レジメン又は BTK 阻害剤の治療歴のない患者が組み入れられたことを含めて、017001 試験の対象となった患者の前治療歴を添付文書の「臨床成績」の項に記載し、既承認効能の注意喚起と同様に、「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注意＞の項に設定する必要があると考える。

6.R.4.1.2 再発又は難治性の MZL における本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

NCCN ガイドラインにおいて、再発又は難治性の MZL に対する記載は以下のとおりであり、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）が記載されていた。

＜診療ガイドライン＞

NCCN ガイドライン（v3.2025）：二次治療に難治性又は二次治療後に再発した MZL 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）の投与が推奨される（Category 2A²⁸）。

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。

MZL は一般に緩徐な経過を辿り、多くの患者では診断時に直ちに治療を要しない。しかしながら、一部の患者では高い悪性度を示し、予後が不良となる。特に、初回治療から 24 カ月以内に疾患進行を認める POD24 に該当する早期進行例は、全体の約 20% を占め、極めて予後不良である（Haematologica 2020; 105: 2592-7、Blood 2019; 134: 798-801）。POD24 に該当する患者等の高リスク症例においては、迅速かつ確実な奏効が求められるが、現時点において本邦での再発又は難治性の MZL に対する治療選択肢は限られている。本邦では、二次治療以降の薬剤として R²療法が承認されているが、完全奏効割合は 29% であり、抗腫瘍効果は十分ではない。また、米国で承認されている共有結合型 BTK 阻害剤のザヌブルチニブや、NCCN ガイドラインに記載されている共有結合型 BTK 阻害剤のアカラブルチニブ及び非共有結合型 BTK 阻害剤のピルトブルチニブ、抗 CD20 抗体のオビヌツズマブ、抗 CD19 CAR T 細胞製品のアキシカブタゲン シロルユーセル等は、いずれも本邦では再発又は難治性の MZL に対して未承認である。本邦においては、既存治療では効果が不十分な再発又は難治性の MZL に対して、特に三次治療以降で使用可能な薬剤が極めて限定される。本品は、FOL-001 試験のコホート 4 の成績に基づき、再発又は難治性の MZL 患者に対し、主要評価項目とされた全奏効割合で高い有効性が認められ、また、患者の背景因子（MZL のサブタイプ、POD24 等の高リスク因子の有無、前治療歴）を問わず本品の高い抗腫瘍効果が確認された（6.R.2.2.2 項参照）。

また、安全性プロファイルは、既承認の LBCL 及び FL での安全性プロファイルと大きな違いはなく、新たな重大な安全性のシグナルは認められなかった。また、FOL-001 試験のコホート 4 の日本人部分集団において、日本人患者においても有効性の期待できる結果が得られており、日本人特有の新たな安全

性の懸念は認められていない。

以上より、2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MZL 患者に対し、本品はアンメットメディカルニーズを満たす新たな治療選択肢になると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の MZL に対する本品の [効能、効果又は性能] について、FOL-001 試験のコホート 4 の結果に基づき、申請どおり設定することは適切であると考ええる。

<効能、効果又は性能に関連する注意>については、MZL のサブタイプごとのレジメン数の計上方法を含め、臨床試験で対象となった患者の前治療歴等を添付文書の「臨床成績」の項に記載し、既承認効能の注意喚起と同様に、「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注意>の項に設定する必要があると考える。「2 レジメン以上の全身療法を受けて再発又は難治性となった患者に投与すること」の記載については、臨床試験では表 5 のとおり MZL のサブタイプごとにレジメン数の計上方法が異なっていた (HSCT や SMZL に対する脾臓摘出は 1 レジメンとして計上されるが、EMZL に対する抗菌薬治療は 1 レジメンとはみなさない) ことを踏まえると、上記のとおり、前治療レジメン数以外の「臨床成績」の項の情報も含めて適応患者を選択できるようにすることが適切であり、当該内容のみを記載する必要はないと考えるため、<効能、効果又は性能に関連する注意>からは削除することが適切と判断した。

6.R.5 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。

017001 試験の MCL コホート及び FOL-001 試験のコホート 4 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 MCL 及び MZL におい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.2 有効性について」及び「6.R.3 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 MZL 及び MCL 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。

017001 試験の MCL コホート及び FOL-001 試験のコホート 4 において、再発又は難治性の MCL 及び MZL 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.3 参照) 等から、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の対象として、再発又は難治性の MCL 及び MZL も加える。

安全性の検討事項は変更せず、「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)」、「TLS」、「血球減少 (骨髄機能不全を含む)」、「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」を設定する。

MCL 患者及び MZL 患者の調査予定症例数については、以下の点を踏まえ、それぞれ 20 例及び 30 例とする計画である。

- 本品の製造販売開始からの使用成績を踏まえた、MCL 及び MZL 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 15 例及び約 23 例と想定される。
- 017001 試験の MCL コホート及び FOL-001 試験のコホート 4 において、製造販売後調査における重点調査事項（「CRS」、「神経系事象」、「長期の血球減少」及び「二次発がん」）のうち、本品投与から投与後 90 日までに最も低い発現割合であった二次性悪性腫瘍（本品投与後 91 日以降の発現割合：17.1%及び 10.8%）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、MCL 患者約 16 例、MZL 患者約 26 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、最長 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。

日本人の再発又は難治性の MCL 及び MZL 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再発又は難治性の MCL 及び MZL 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 海外第 I 相試験（017001 試験の MCL コホート）

有害事象は 88/88 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 DL1S 4/6 例（66.7%）、DL2S 73/82 例（89.0%）、全体 77/88 例（87.5%）に認められた。DL2S 又は全体で発現割合が 10%以上の有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 DL2S 又は全体で発現割合が 10%以上の有害事象 (017001 試験)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	DL1S 6 例		DL2S 82 例		全体 88 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100.0)	4 (66.7)	82 (100.0)	72 (87.8)	88 (100.0)	76 (86.4)
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	4 (66.7)	3 (50.0)	48 (58.5)	46 (56.1)	52 (59.1)	49 (55.7)
貧血	4 (66.7)	3 (50.0)	35 (42.7)	30 (36.6)	39 (44.3)	33 (37.5)
血小板減少症	1 (16.7)	1 (16.7)	25 (30.5)	21 (25.6)	26 (29.5)	22 (25.0)
一般・全身障害および投与部位 の状態						
疲労	3 (50.0)	0	28 (34.1)	2 (2.4)	31 (35.2)	2 (2.3)
末梢性浮腫	0	0	15 (18.3)	1 (1.2)	15 (17.0)	1 (1.1)
発熱	0	0	15 (18.3)	0	15 (17.0)	0
悪寒	1 (16.7)	0	9 (11.0)	0	10 (11.4)	0
免疫系障害						
CRS	2 (33.3)	0	52 (63.4)	1 (1.2)	54 (61.4)	1 (1.1)
代謝および栄養障害						
低カリウム血症	1 (16.7)	1 (16.7)	20 (24.4)	6 (7.3)	21 (23.9)	7 (8.0)
食欲減退	2 (33.3)	0	16 (19.5)	4 (4.9)	18 (20.5)	4 (4.5)
低リン血症	2 (33.3)	2 (33.3)	13 (15.9)	6 (7.3)	15 (17.0)	8 (9.1)
低マグネシウム血症	2 (33.3)	0	11 (13.4)	0	13 (14.8)	0
低カルシウム血症	0	0	11 (13.4)	3 (3.7)	11 (12.5)	3 (3.4)
低ナトリウム血症	0	0	9 (11.0)	3 (3.7)	9 (10.2)	3 (3.4)
胃腸障害						
悪心	1 (16.7)	0	15 (18.3)	2 (2.4)	16 (18.2)	2 (2.3)
下痢	1 (16.7)	0	14 (17.1)	0	15 (17.0)	0
便秘	0	0	12 (14.6)	0	12 (13.6)	0
神経系障害						
頭痛	1 (16.7)	0	19 (23.2)	0	20 (22.7)	0
振戦	0	0	10 (12.2)	0	10 (11.4)	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	2 (33.3)	1 (16.7)	11 (13.4)	0	13 (14.8)	1 (1.1)
関節痛	1 (16.7)	0	9 (11.0)	0	10 (11.4)	0
四肢痛	1 (16.7)	0	8 (9.8)	1 (1.2)	9 (10.2)	1 (1.1)
精神障害						
錯乱状態	0	0	14 (17.1)	2 (2.4)	14 (15.9)	2 (2.3)
不安	0	0	11 (13.4)	1 (1.2)	11 (12.5)	1 (1.1)
不眠症	1 (16.7)	0	10 (12.2)	0	11 (12.5)	0
血管障害						
低血圧	0	0	11 (13.4)	0	11 (12.5)	0
高血圧	1 (16.7)	1 (16.7)	8 (9.8)	2 (2.4)	9 (10.2)	3 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	1 (16.7)	0	8 (9.8)	0	9 (10.2)	0

重篤な有害事象は、47/88 例 (53.4%) (DL1S 3 例、DL2S 44 例) に認められた。認められた重篤な有害事象は DL1S で CRS 2 例、眼窩周囲蜂巣炎、失神及びぶどう膜炎各 1 例、DL2S で CRS 19 例、錯乱状態 5 例、発熱 3 例、上気道感染、脳症、精神状態変化、食欲減退及び胸水各 2 例、COVID-19、COVID-19 肺炎、クリプトコッカス髄膜脳炎、憩室炎、RS ウイルス感染、皮膚感染、尿路感染、失語症、意識レベルの低下、嗜眠、傾眠、てんかん重積状態、激越、譫妄、医療機器関連血栓症、脱水、発育不全、TLS、心房細動、心肺停止、心嚢液貯留、膵腺房細胞癌、基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌、貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、転倒、注入に伴う反応、手首関節骨折、関節痛、四肢痛、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、血腫、ショック、副腎機能不全及び睇炎各 1 例であった。このうち、DL1S の CRS 2 例、失神

及びぶどう膜炎各 1 例、DL2S の CRS 19 例、錯乱状態 5 例、脳症、精神状態変化及び食欲減退各 2 例、失語症、意識レベルの低下、傾眠、てんかん重積状態、激越、譫妄、COVID-19 肺炎、クリプトコッカス髄膜脳炎、憩室炎、上気道感染、尿路感染、脱水、TLS、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、発熱、注入に伴う反応及びショック各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

8.2 国際共同第Ⅱ相試験 (FOL-001 試験のコホート 4)

有害事象は 67/67 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、63/67 例(94.0%)に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 発現割合が 10%以上の有害事象 (FOL-001 試験)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	コホート 4 67 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	67 (100.0)	59 (88.1)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	50 (74.6)	48 (71.6)
血小板減少症	26 (38.8)	14 (20.9)
貧血	21 (31.3)	12 (17.9)
白血球減少症	15 (22.4)	13 (19.4)
リンパ球減少症	8 (11.9)	7 (10.4)
免疫系障害		
CRS	51 (76.1)	3 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	15 (22.4)	1 (1.5)
発熱	7 (10.4)	0
神経系障害		
頭痛	14 (20.9)	1 (1.5)
振戦	13 (19.4)	0
浮動性めまい	8 (11.9)	0
胃腸障害		
下痢	19 (28.4)	1 (1.5)
悪心	12 (17.9)	1 (1.5)
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	16 (23.9)	2 (3.0)
低リン血症	8 (11.9)	3 (4.5)
食欲減退	7 (10.4)	2 (3.0)
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	9 (13.4)	2 (3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (10.4)	4 (6.0)
血管障害		
低血圧	7 (10.4)	0

重篤な有害事象は 26/67 例 (38.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は CRS 13 例、失語症及び錯乱状態各 4 例、振戦 3 例、輸注関連過敏反応、認知障害、浮動性めまい、構語障害、書字障害、一過性脳虚血発作、好中球減少症各 2 例、血球貪食性リンパ組織球症、頭痛、注意力障害、末梢性感覚ニューロパチー、肺炎、敗血症、COVID-19、菌血症、細菌性腸炎、好中球減少性敗血症、気道感染、副鼻腔炎、発熱性好中球減少症、血小板減少症、貧血、汎血球減少症、失見当識、譫妄、幻覚、発熱、歩行障害、上部消化管出血、下痢、悪心、胸水、低酸素症、食欲減退、発育不全、TLS、T 細胞性リンパ腫、

深部静脈血栓症、急性腎障害、高トランスアミナーゼ血症各 1 例であった。このうち、CRS 13 例、失語症及び錯乱状態各 4 例、振戦 3 例、輸注関連過敏反応、認知障害、浮動性めまい、構語障害及び書字障害各 2 例、血球貪食性リンパ組織球症、注意力障害、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、一過性脳虚血発作、譫妄、失見当識、幻覚、貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、歩行障害、発熱、好中球減少性敗血症、敗血症、TLS、T 細胞性リンパ腫、急性腎障害及び胸水各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

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「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫」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 MCL 及び MZL 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 8 年 2 月 17 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 7 年 7 月 25 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.2 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 MCL 患者を対象とした 017001 試験の MCL コホートにおいて、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 MCL に対する本品の有効性は示されたと判断した。また、再発又は難治性の MZL 患者を対象とした FOL-001 試験のコホート 4 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 MZL に対する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.3 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 MCL 及び MZL 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²⁹⁾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。

²⁹⁾ 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 TLS（令和 6 年 7 月 3 日付け審査報告書 ブレヤンジ静注）

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、悪性リンパ腫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。

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.4 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

再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫

再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

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、「17. 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.5 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、017001 試験の MCL コホート及び FOL-001 試験のコホート 4 の結果、再発又は難治性の MCL 及び MZL 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

全性プロフィールと同様であったことを踏まえ、既承認効能で実施中の製造販売後データベース調査の対象を拡大した、表 14 に示す製造販売後調査計画案が提示された。日本人の再発又は難治性の MCL 及び MZL 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から、製造販売後の一定期間は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 14 製造販売後調査の骨子（実施中の調査に下線部追加）

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、FL、 <u>MCL</u> 及び <u>MZL</u> 患者
観察期間	最長 8 年間
予定症例数	<u>450</u> 例 (LBCL 及び FL3B : 300 例、FL (Grade 1、2、3A) : 100 例、 <u>MCL</u> : 20 例、 <u>MZL</u> : 30 例)
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）、TLS、血球減少（骨髄機能不全を含む）、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)、 <u>MCL</u> 及び <u>MZL</u> : 最良治療効果、PFS、OS

2. 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

2.1 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。

2.2 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。

3. 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「アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫」及び「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

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

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。

(下線部追加)

[用法及び用量又は使用方法]

1. 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送

1.1 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。

1.2 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。

2. 医療機関での受入れ～投与

2.1 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。

2.2 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。

2.3 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
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
BR		ベンダムスチン塩酸塩水和物及びリツキシマブの併用
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CAR T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CCND1	cyclin D1	サイクリン D1
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	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 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
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
ddPCR	droplet digital polymerase chain reaction	ドロップレットデジタルポリメラーゼ連鎖反応
DC	dose confirmation	用量確認
DE	dose expansion	用量拡大
DEX	Dexamethasone	デキサメタゾン
DF	dose finding	用量設定
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
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
EMZL	extranodal marginal zone lymphoma	節外性辺縁帯リンパ腫 (MALTリンパ腫)
FISH	fluorescent in situ hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
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
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
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
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICU	intensive care unit	集中治療室
IRC	Independent Review Committee	独立審査委員会
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
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫

mCRM	modified continual reassessment method	修正連続的再評価法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
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
NMZL	nodal marginal zone lymphoma	節性辺縁帯リンパ腫
OS	overall survival	全生存期間
PAS	Primary analysis set	主要解析対象集団
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
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
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疾患進行
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
R-BAC		リツキシマブ、ベンダムスチン塩酸塩水和物及びシタラビンの併用
R ²	rituximab and lenalidomide	リツキシマブ及びレナリドミドの併用
scFv	single-chain variable fragment	単鎖可変領域
SD	stable disease	安定
SMQ	standardized MedDRA Query	標準検索式
SMZL	splenic marginal zone lymphoma	脾辺縁帯リンパ腫
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
tiNHL	transformed indolent 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
トシリズマブ	Tocilizumab (Genetical Recombination)	トシリズマブ (遺伝子組換え)
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