医 薬 第 １ ０ ９ ４ 号
令 和 ３ 年 ５ 月 １ ９ 日

（公社）岡山県医師会長
（一社）岡山県病院協会長
（一社）岡山県薬剤師会長
岡山県病院薬剤師会長
あて

岡山県保健福祉部長

リソカブタゲン マラルユーセルの最適使用推進ガイドラインについて

このことについて、別添のとおり厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長から通知がありましたので、御了知の上、貴会員への周知方よろしくお願いします。

なお、本通知（最適使用推進ガイドラインを含む。）は、次のホームページに掲載しておりますので、念のため申し添えます。

記

アドレス

https://www.pref.okayama.jp/site/361/

薬生機審発 0518 第１号
令 和 ３ 年 ５ 月 18 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

リソカブタゲン　マラルユーセルの最適使用推進ガイドライン
について

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

今般、リソカブタゲン　マラルユーセル（販売名：ブレヤンジ静注）について、再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

別添

最適使用推進ガイドライン

リソカブタゲン　マラルユーセル

（販売名：ブレヤンジ静注）

～大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫～

令和３年５月

厚生労働省

目次

1. はじめに 2
2. 本品の特徴、作用機序 4
3. 臨床成績 5
4. 施設について 12
5. 投与対象となる患者 14
6. 投与に際して留意すべき事項 16

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる再生医療等製品：

ブレヤンジ静注（リソカブタゲン　マラルユーセル）

対象となる効能、効果又は性能：
以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がなく、自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る。

- 形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では 2 回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に 1 回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した
- 濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の 1 回以上を含む、通算 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した
- 濾胞性リンパ腫以外の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した

対象となる用法及び用量又は使用方法：

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

1. 白血球アフェレーシス
   白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。
2. 白血球アフェレーシス産物の輸送
   採取した白血球アフェレーシス産物を、1～10℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～投与＞

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

4. 投与前の前処置
   血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の 2 日前から 7 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。
   フルダラビンリン酸エステルとして 30 mg/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（20×10^6～50×10^6 個）及び CD4 陽性細胞（20×10^6～50×10^6 個）を、合計細胞数が体重を問わず 100×10^6 個を目標（範囲：44×10^6～100×10^6 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。

（本品の投与による副作用の治療に用いる薬剤について）

トシリズマブ（遺伝子組換え）注の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

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

2. 本品の特徴、作用機序

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

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

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

3. 臨床成績

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

【有効性】

3.1. 海外第 I 相試験（017001 試験）

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

表 1　主な選択・除外基準

＜選択基準＞
- 再発又は難治性の以下のいずれかの組織型の B 細胞性 NHL を有する患者。
  - DLBCL コホート：DLBCL*、DLBCL の形態を示す MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う HGBCL、PMBCL もしくは濾胞性リンパ腫　グレード 3B（以下、「FL3B」という）と診断され、アントラサイクリン系薬及びリツキシマブ（又は他の CD20 標的薬）による治療を受けており、かつ 2 レジメン以上の化学療法又は自家 HSCT を受けた患者。
  - MCL コホート：1 レジメン以上の化学療法歴がある MCL 患者。
- Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に従い、PET 陽性疾患を有する患者。
- ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者**。

＜除外基準＞
- 白血球アフェレーシスの実施前 90 日以内の同種 HSCT の実施歴がある患者、実施前 6 カ月以内にアレムツズマブを投与された患者、実施前 3 カ月以内にフルダラビン又はクラドリビンを投与された患者。
- CAR T 細胞治療歴又は遺伝子修飾された T 細胞治療歴がある患者。
- 悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者。

* ：*de novo* 又は tiNHL

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

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CAR T 細胞として CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の合計が 50、100 又は 150×10^6 個となるよう、CD8 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞の順に、別々に静脈内投与することとされた。

生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法（以下、「LD 化学療法」という）を行い、LD 化学療法の終了から 2～7 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗がん治療（ブリッジング化学療法）が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗がん剤（1 日あたり 300 mg/m^2 以下のシクロホスファミド等）を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。

（1）前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3 日間の LD 化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。

（2）017001 試験の臨床成績

DLBCL コホートで 100×10^6 個を投与（CD8 陽性 T 細胞（50×10^6 個）を静脈投与した後に CD4 陽性 T 細胞（50×10^6 個）を静脈内投与）された主たる有効性評価集団について、主要評価項目とさ

れた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合の結果は表 2 のとおりであった。全奏効割合［95%CI］は 74.4%［66.2, 81.6］であり、95%CI の下限が事前に規定された閾値全奏効割合 40%を上回った。

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

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

a：Clopper-Pearson 法

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

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

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

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

a：Clopper-Pearson 法

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

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

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

		DLBCL	HGBCL	tiNHL		FL3B	PMBCL	全体
				TFL*	TFL*以外			
		131 例	33 例	57 例	18 例	3 例	14 例	256 例
全奏効割合	CR+PR n（%）	89（67.9）	25（75.8）	48（84.2）	11（61.1）	2（66.7）	11（78.6）	186（72.7）
	［95% CI[a]］	［59.2, 75.8］	［57.7, 88.9］	［72.1, 92.5］	［35.7, 82.7］	［9.4, 99.2］	［49.2, 95.3］	［66.8, 78.0］

CR 割合	CR n（%）	64 （48.9）	20 （60.6）	36 （63.2）	7 （38.9）	2 （66.7）	7 （50.0）	136 （53.1）
	［95% CI[a]］	［40.0, 57.7］	［42.1, 77.1］	［49.3, 75.6］	［17.3, 64.3］	［9.4, 99.2］	［23.0, 77.0］	［46.8, 59.4］

a：Clopper-Pearson 法

*：形質転換濾胞性リンパ腫

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

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

表 5　主な選択・除外基準

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

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

*：*de novo* 又は形質転換濾胞性リンパ腫（以下、「TFL」）

**：治験実施計画書第 2 版の改訂で、ECOG PS スコアが 2 の患者は、年齢、全身状態又は併存疾患により高用量化学療法及び HSCT に不適応で、他の全ての選択/除外基準に適合している場合のみコホート 2 及び 3 のみに登録可能に変更された。

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

生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 2～7 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗がん治療（ブリッジング化学療法）が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗がん剤（1 日あたり 300 mg/m^2 以下のシクロホスファミド等）を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。

（1）前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3 日間の LD 化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。

（2）BCM-001 試験の臨床成績

本試験の有効性の主たる解析時点（2019 年 9 月 13 日データカットオフ時）における主要評価項目とされた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合の結果は表 6 のとおりであった。全奏効割合［95%CI］は 58.8%［40.7, 75.4］であり、閾値 40%に対して統計的に有意であった。また、コホート 3（日本人 10 例）の全奏効割合［95%CI］は 70.0%［34.8, 93.3］であった。

表6　主要評価項目の結果（独立審査委員会判定、2019年9月13日データカットオフ）

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

a：Clopper-Pearson 法

b：有意水準片側 0.025、正確二項検定

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

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

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

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

a：Clopper-Pearson 法

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

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

表 8　組織型別の有効性の結果
（BCM-001 試験、2020 年 6 月 19 日データカットオフ）

		DLBCL 30 例	HGBCL 4 例	tiNHL （TFL のみ） 10 例	FL3B 2 例	全体 46 例
全奏効	CR+PR n（%）	17（56.7）	2（50.0）	8（80.0）	2（100）	29（63.0）

割合	［95% CI[a]］	［37.4, 74.5］	［6.8, 93.2］	［44.4, 97.5］	［15.8, 100］	［47.5, 76.8］
CR 割合	CR n（%）	9（30.0）	2（50.0）	4（40.0）	2（100）	17（37.0）
	［95% CI[a]］	［14.7, 49.4］	［6.8, 93.2］	［12.2, 73.8］	［15.8, 100.0］	［23.2, 52.5］

a：Clopper-Pearson 法

【安全性】

3.3. 海外第 I 相試験（017001 試験）

DLBCL コホートにおいて本品が投与された 269 名において、有害事象は 267 名（99.3%）に認められ、副作用は 201 名（74.7%）に認められた（データカットオフ日：2019 年 8 月 12 日）。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 9 のとおりであった。

表 9　全グレードの発現割合が 5%以上の副作用（017001 試験、データカットオフ日：2019 年 8 月 12 日）

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

本品の投与期間中及び投与後から 30 日以内の死亡は、3 例に認められた。死因は、びまん性肺胞障害、敗血症性ショック、心筋症が各 1 例であった。このうち、びまん性肺胞障害及び心筋症の各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。その他、最終投与後 30 日目までに病勢進行により 6 例が死亡した。また、本品の最終投与後 31 日目以降の有害事象による死亡は、8/269 例（3.0%）に認められた。死因は、進行性多巣性白質脳症が 2 例、肺出血、多臓器機能不全症候群、白質脳症、骨髄異形成症候群、敗血症性ショック及び死亡が各 1 例であった。このうち、進行性多巣性白質脳症、肺出血、多臓器機能不全症候群の各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。その他、最終投与後 31 日目以降に、病勢進行により 99 例が、その他の原因により 3 例（試験と関連のない脳卒中、肺炎及びびまん性腹腔内虚血）が死亡し、死因不明の 4 例の死亡が報告された。ま

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

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

コホート 1 及び 3 で本品が投与された 46 名において、有害事象は 46 名（100%）に認められ、副作用は 42 名（91.3%）に認められた（データカットオフ日：2020 年 6 月 19 日）。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 10 のとおりであった。

表 10 全グレードの発現割合が 5%以上の副作用

（JCAR017-BCM-001 試験、データカットオフ日：2020 年 6 月 19 日）

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

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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の(1)～(4)のすべてに該当する施設であること

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

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

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

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

① **-2** 大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、治療の責任者を含めて複数名配置されていること。具体的には、表 11 の(1)～(3)のすべてに該当する医師が治療の責任者として 1 名配置されているとともに、表 11 の(1)に該当する医師が 1 名以上配置されていること。

表 11: 治療の責任者等に関する要件

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

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

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

③　不具合・副作用への対応について

③-1　施設体制に関する要件

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

③-2　医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

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

③-3　不具合・副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者で本品の有効性が確認されている。なお、組織型については WHO 分類改訂第四版（表 12）に基づく。

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

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（※）

ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がなく、自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る。
- tiNHL 以外の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では 2 ライン以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に 1 ライン以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した
- 濾胞性リンパ腫が形質転換した tiNHL の場合には、形質転換後の 1 回以上を含む、通算 2 ライン以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した
- 濾胞性リンパ腫以外の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した tiNHL の場合には、形質転換後に 2 ライン以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した

（※）濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された後に、2 ライン以上の化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者に投与すること。

② 下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。

- リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のない患者
- 中枢神経系原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（PCNSL）
- 慢性リンパ性白血病のリヒター形質転換の既往歴のある患者
- 他の悪性腫瘍（ただし、以下の非浸潤性悪性疾患を除く）の既往歴があり、少なくとも 2 年間寛解が維持されていない患者

  悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、子宮頚部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変又は治癒可能な前立腺癌又は完全に切除された低再発リスクのステージ 1 の固形癌

【安全性に関する事項】

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

- 一度解凍した本品を再凍結した場合

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

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

- ECOG Performance Status[1]が 3～4 の患者（ECOG Performance Status が 2 の患者については、その他の臨床状態等を考慮し、投与の可否を判断すること）

（表 12）大細胞型 B 細胞リンパ腫の組織分類（WHO 分類改訂第四版）

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

[1] ECOG Performance Status

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

6. 投与に際して留意すべき事項

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資材等に基づき本品の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- ショック、アナフィラキシーを含む infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。infusion reaction のリスクを抑えるため、本品投与の約 30～60 分前に、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミン H1 受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。

- CRS があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行うなど、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の CRS 管理アルゴリズム及び CRS に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。BCM-001 試験を踏まえた CRS 管理アルゴリズムは表 13 のとおりである。なお、017001 試験及び BCM-001 試験において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 5.0 日（1～14 日）及び 4.0 日（2～14 日）であった。また、CRS に関連して、血球貪食性リンパ組織球症が報告されている。

表 13:　CRS 管理アルゴリズム

Grade[注]	対処法
Grade 1 発熱（38.5℃以上）	本品投与後 72 時間以上経過している場合： 対症療法を行う。
	本品投与後 72 時間未満の場合： 必要に応じて、トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。また、デキサメタゾン 10 mg の 24 時間ごとの静脈内投与の併用も考慮する。
Grade 2 症状が中等度の介入を必要とし、介入に反応する。 FiO_2 0.4 未満の酸素投与を必要とする、輸液もしくは低用量の 1 つの昇圧薬に反応する低血圧、又は	本品投与後 72 時間以上経過している場合： トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。また、デキサメタゾン 10 mg の 12～24 時間ごとの静脈内投与の併用も考慮する。
	本品投与後 72 時間未満の場合： トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。また、デキサメタゾン 10 mg を 12～24 時間ごとに静脈内投与する。

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

注：Lee らの Grade 判定基準（Lee ら、2014 年）

* トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの添付文書、適正使用ガイド等を熟読すること。

- 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム及び神経系事象に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。BCM-001 試験を踏まえた神経系事象管理アルゴリズムは表 14 のとおりである。なお、017001 試験及び BCM-001 試験において、本品の投与開始から神経系事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 9.0 日（1～66 日）及び 7.0 日（4～13 日）であった。

表 14:　神経系事象管理アルゴリズム

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

注：NCI CTCAE 基準を用いる。

- 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状等を確認し、観察を十分に行うこと。細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。また、進行性多巣性白質脳症

（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査（脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等）を行うこと。本品の投与前に臨床的に重要な活動性感染症が認められた場合は、回復するまで本品の投与を延期すること。

- B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス及びHIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- 本品の投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 低γグロブリン血症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。
- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
- 精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。