

写

薬生機審発 1029 第 1 号
令和 2 年 10 月 29 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)

チサゲンレクルユーセルの最適使用推進ガイドラインの一部改正について

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ています。

チサゲンレクルユーセル(販売名:キムリア点滴静注)を再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対して使用する際の留意事項については、「チサゲンレクルユーセルの最適使用推進ガイドラインについて」(令和元年5月21日付け薬生機審発0521第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知)により示してきたところです。

今般、チサゲンレクルユーセルの用法及び用量又は使用方法等の一部変更が承認されたことに伴い、当該ガイドラインを、別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

参考

最適使用推進ガイドライン

チサゲンレクルユーセル

(販売名：キムリア点滴静注)

～B細胞性急性リンパ芽球性白血病

及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫～

令和元年5月（令和2年10月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本血液学会、一般社団法人日本小児血液・がん学会、一般社団法人日本輸血・細胞治療学会、一般社団法人日本造血細胞移植学会、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、一般社団法人日本臨床内科医会の協力のもと作成した。

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

対象となる効能、効果又は性能：1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。
ただし、以下のいずれかの場合に限る。

- 初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合
- 再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合
- 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合

2. 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫。
ただし、以下のいずれかの場合であって、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。

- 初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合

- シクロホスファミド水和物による Grade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/m²を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注) Grade は CTCAE v4.03 に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。

(1) 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合

通常、25 歳以下（投与時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。

- 体重 50 kg 以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg
- 体重 50 kg 超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（体重問わず）

(2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合

通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

製造販売業者：ノバルティスファーマ株式会社

（参考：本品の投与による副作用の治療に用いる薬剤について）

トシリズマブ（遺伝子組換え）注の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

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

3. 臨床成績

【有効性】

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

国際共同第 II 相試験 (CTL019B2202 試験)

3 歳 (スクリーニング時) ~21 歳 (B-ALL の初回診断時)^(注1) の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第 II 相試験が実施された^(注2)。

再発又は難治性の B-ALL 患者として、以下の①~⑤のいずれかに該当する患者が組み入れられた。

①2 回以上の骨髄再発が認められた、②同種造血幹細胞移植 (以下、「HSCT」という) 後に骨髄再発し、本品投与時点で同種 HSCT から 6 カ月以上経過している、③同種 HSCT の適応がない、④標準の化学療法レジメンを 2 サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される初発難治性、又は再発した白血病に対して標準の化学療法を 1 サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される化学療法難治性、⑤フィラデルフィア染色体陽性の患者の場合には、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) 不耐又は禁忌、2 種類以上の TKI を受けても奏効が得られない。なお、髄外単独病変の再発は除外された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、体重 50 kg 以下の場合には目標用量 (本品の製造において目標とされる用量) $2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg (許容用量 (本品の投与が許容される用量) : $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg)、体重 50 kg 超の場合には目標用量 $1.0 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個 (許容用量 : $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個) を単回静脈内投与することとされた。

なお、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、本品の投与予定日の 1 週間前以内の末梢血白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ を超える場合、本品投与の 2 日前までに以下の LD 化学療法を前処置として行うこととされた。

(1) 前処置の化学療法 (LD 化学療法)

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた (ただし、本品の投与前の 1 週間以内の白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以下の場合には不要とした)。化学療法の完了から本品投与までに 2~14 日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。

- フルダラビンリン酸エステル ($30 \text{ mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回、計 4 日静注)、及びシクロホスファミド水和物 ($500 \text{ mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回、計 2 日静注。シクロホスファミド水和物の投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。)
- シクロホスファミド水和物による Grade 4 の出血性膀胱炎の既往がある場合、又

(注1) 3~23 歳までの患者が組み入れられた。なお、B-ALL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照海外第 II 相試験 (B2205J 試験) では、3~25 歳までの患者が組み入れられた。

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

認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅱ相試験（CTL019C2201 試験）

18歳以上の再発又は難治性の成人 DLBCL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験が実施された。

再発又は難治性の CD19 陽性の DLBCL として、主に以下の①又は②のいずれかに該当し、かつ自家造血幹細胞移植施行後に再発した又は自家造血幹細胞移植の適応とならない患者が組み入れられた^(注3)。

①2つ以上の化学療法歴（リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む）がある患者、②濾胞性リンパ腫が DLBCL に組織学的形質転換した患者で、濾胞性リンパ腫に対する化学療法から通算して2つ以上かつ形質転換してから少なくとも1つ以上の化学療法歴（リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む）がある患者。

本品の用法及び用量又は使用方法は、目標用量（本品の製造において目標とされる用量） 5.0×10^8 個（許容用量（本品の投与が許容される用量）： $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$ 個）を単回静脈内投与することとされた。

なお、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、本品の投与予定日の1週間前以内の末梢血白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ を超える場合、本品投与の2日前までに以下の LD 化学療法を前処置として行うこととされた。

(1) 前処置の化学療法（LD 化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた（ただし、本品投与前の1週間以内の白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以下の場合には不要とした）。化学療法の完了から本品投与までに2～14日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。

- フルダラビンリン酸エステル（ $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ を1日1回、計3日静注）、及びシクロホスファミド水和物（ $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ を1日1回、計3日静注。シクロホスファミド水和物の投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。）
- シクロホスファミド水和物による Grade 4 の出血性膀胱炎の既往がある場合、又は、シクロホスファミド水和物を含むレジメンに対して化学療法抵抗性の場合、以下のレジメンを使用した。
 - ▶ ベンダムスチン塩酸塩 $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ を1日1回、計2日静注

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた国際悪性リンパ腫会議により纏められた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率（完全奏効（以下、「CR」という）又は部分奏効（以下、「PR」という）が達成された患者の割合）の中間解析時点の結果は、表3のとおりであった。

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

播種性血管内凝固	5	(6.7)	1	(1.3)
貪食細胞性組織球症	5	(6.7)	3	(4.0)
血小板減少症	5	(6.7)	5	(6.7)
好中球減少症	4	(5.3)	3	(4.0)
心臓障害				
頻脈	16	(21.3)	3	(4.0)
胃腸障害				
悪心	10	(13.3)	1	(1.3)
嘔吐	10	(13.3)	0	
腹痛	8	(10.7)	2	(2.7)
下痢	8	(10.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	19	(25.3)	7	(9.3)
疲労	9	(12.0)	0	
顔面浮腫	5	(6.7)	1	(1.3)
免疫系障害				
サイトカイン放出症候群	58	(77.3)	35	(46.7)
低γグロブリン血症	22	(29.3)	2	(2.7)
免疫不全症	4	(5.3)	4	(5.3)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(17.3)	7	(9.3)
血小板数減少	12	(16.0)	7	(9.3)
白血球数減少	12	(16.0)	7	(9.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(14.7)	4	(5.3)
血中ビリルビン増加	11	(14.7)	8	(10.7)
リンパ球数減少	11	(14.7)	10	(13.3)
好中球数減少	10	(13.3)	8	(10.7)
国際標準比増加	7	(9.3)	0	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6	(8.0)	1	(1.3)
血中免疫グロブリンA減少	6	(8.0)	1	(1.3)
血中フィブリノゲン減少	5	(6.7)	1	(1.3)
血中免疫グロブリンM減少	5	(6.7)	1	(1.3)
血中クレアチニン増加	4	(5.3)	3	(4.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	15	(20.0)	7	(9.3)
低リン酸血症	10	(13.3)	6	(8.0)
低カルシウム血症	9	(12.0)	3	(4.0)
低カリウム血症	9	(12.0)	6	(8.0)

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

有害事象は111/111例（100%）に認められ、副作用は99/111例（89.2%）に認められた。発現率が5%以上の副作用は表6のとおりであった。

表6 発現率が5%以上の副作用

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

4. 施設について

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

① 施設について

① -1 下記の (1) ～ (5) のすべてに該当する施設であること

- (1) 日本造血細胞移植学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科(認定カテゴリー1)又は認定カテゴリー1に準ずる診療科(認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科)を有すること。
- (2) 有害事象に対する全身管理が可能な ICU 又は PICU 等を有していること(A301 特定集中治療室管理料(1日につき)「1」特定集中治療室管理料1から「4」特定集中治療室管理料4のいずれか、又は A301-4 小児特定集中治療室管理料(1日につき)「1」7日以内の期間又は「2」8日以上期間のいずれかを届け出ている医療機関)。
- (3) 本品の製造に必要な細胞調製及び検査が適切に行えるよう、設備、手順書が整備されているとともに、通算2年以上かつ10件以上の細胞調製実績を有する医療スタッフ(医師、臨床検査技師、衛生検査技師、臨床工学技士、薬剤師又は看護師)が1名以上配置されていること。
- (4) アフェレーシス機器の使用に熟知した医療スタッフ(医師、看護師又は臨床工学技士)が配置されており、アフェレーシス中には少なくとも1名の医療スタッフ(医師、看護師又は臨床工学技士)による常時監視体制及び医師への連絡体制が整っていること。
- (5) 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関連学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム(レジストリ)」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

- ##### ① -2 B-ALL 又は DLBCL 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7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7の(1)に該当する医師が1名以上配置されていること。

5. 投与対象となる患者

5.1 B-ALL

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本品の有効性が確認されている。
- 以下のいずれかの条件を満たす CD19 陽性の再発又は難治性の B-ALL 患者
- 2 回以上の骨髄再発が認められた
 - 同種 HSCT 後に骨髄再発し、本品投与時点で同種 HSCT から 6 カ月以上経過している
 - 同種 HSCT の適応とならない（併存疾患がある、何らかの禁忌がある、適切なドナーがない、移植歴がある場合）
 - 標準の化学療法レジメンを 2 サイクル受けた後でも完全寛解を達成しないと定義される初発難治性、又は再発した白血病に対して標準の化学療法を 1 サイクル受けた後でも完全寛解を達成しないと定義される化学療法難治性
 - フィラデルフィア染色体陽性の患者では TKI 不耐もしくは禁忌又は 2 種類以上の TKI を受けても奏効が得られない
- ② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の投与対象とならない。
- フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19 抗原が陽性であることが確認されない患者
 - 本品の投与時に 26 歳以上の患者
 - 髄外単独病変の再発の患者
 - 骨髄機能不全を合併する遺伝性疾患（ファンconi貧血、重症先天性好中球減少症、Shwachman-Diamond 症候群等、ただし、ダウン症候群は除く）の患者
 - バーキットリンパ腫/白血病の患者
 - 他の悪性腫瘍を合併している患者
 - Grade 2～4 の急性移植片対宿主病を合併している患者
 - 広汎性^(注4)慢性移植片対宿主病を合併している患者
 - 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者
 - 同種 HSCT を受けてから 6 カ月未満の患者
 - 本品の投与歴のある患者

(注4) 以下の①～③のいずれかに該当する場合と定義

- ① 全身の皮膚症状（体表面の 50%以上）がある
- ② 局所的な皮膚症状及び/又は肝機能不全、及び、以下のうちいずれか 1 つ以上の症状がある
 - 肝組織に活動性の慢性肝炎、架橋壊死、肝硬変がある場合
 - 眼症状（シルマー試験で 5 mm 未満）がある場合
 - 口唇生検で小唾液腺又は口腔粘膜に病変がある場合
 - 他の標的臓器に病変がある場合
- ③ 2 つ以上の標的臓器に病変がある場合

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

5.2 DLBCL

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本品の有効性が確認されている。
以下のいずれかの条件を満たす、再発又は難治性の CD19 陽性の DLBCL 患者であって、自家 HSCT の適応とならない（併存疾患がある、何らかの禁忌がある、造血幹細胞の採取ができない）又は自家 HSCT 後に再発した患者
 - 初発の患者では化学療法を 2 ライン以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 ライン以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した
 - 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 ライン以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を少なくとも 1 ライン施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した
- ② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の投与対象とならない。
 - フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19 抗原が陽性であることが確認されない患者
 - リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のない患者
 - 同種 HSCT の治療歴のある患者
 - T 細胞豊富型/組織球豊富型大細胞型 B 細胞性リンパ腫（THRBCL）、皮膚原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫、縦隔原発 B 細胞性リンパ腫（PMBCL）、EBV 陽性 DLBCL（高齢者）、リヒター症候群及びバーキットリンパ腫を有する患者
 - 他の悪性疾患を合併している患者
 - 本品の投与歴のある患者

【安全性に関する事項】

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

表8 CRSが発現した際の管理アルゴリズムの概略

段階	CRSの重症度(症状及び状況等)	対処法
本品の投与から数時間～数日	前駆症状：微熱、疲労、食欲不振	<ul style="list-style-type: none"> 経過観察、培養検査等により感染症の可能性を除外する。 発熱性好中球減少症を考慮した抗菌剤の投与。 対症療法を行う。
第一選択の治療	症状の進行：高熱、低酸素症、中等度の低血圧	<ul style="list-style-type: none"> 酸素、補液、低用量の昇圧薬、解熱剤を投与する。
第二選択の治療	下記の症状の進行が認められる場合： <ul style="list-style-type: none"> 輸液と中～高用量の昇圧薬の投与にもかかわらず血行動態不安定 肺浸潤を含む呼吸窮迫の悪化 高流量酸素及び／又は人工呼吸管理を必要とする状態 急速な臨床的悪化 	<ul style="list-style-type: none"> トシリズマブ（体重が30kg未満の患者では12mg/kg、30kgを超える患者では8mg/kg*の1回目の投与を行う。
第三選択の治療	トシリズマブの効果を待っている間に臨床的改善が認められない場合	<ul style="list-style-type: none"> トシリズマブの1回目の投与後12～18時間以内に改善が認められない場合、副腎皮質ステロイドの投与を検討する。 メチルプレドニゾン2mg/kgから開始し、続いて2mg/kg/dayを投与する。
第四選択の治療	第三選択の治療に対する反応を待っている間に臨床的改善が見られない場合	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質ステロイドに対する反応が24時間以内に見られない場合、トシリズマブ（体重が30kg未満の患者では12mg/kg、30kgを超える患者では8mg/kg*の2回目の投与を検討する。
第五選択の治療	第四選択の治療に対する反応を待っている間に臨床的改善が見られない場合	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質ステロイド及びトシリズマブの2回目の投与に対する反応が24時間以内に見られない場合又は臨床症状が悪化した場合、トシリズマブ（体重が30kg未満の患者では12mg/kg、30kgを超える患者では8mg/kg*の3回目の投与を検討する。
第六選択の治療	第五選択の治療に対する反応を待っている間に臨床的改善が見られない場合	<ul style="list-style-type: none"> シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリン又はアレムツズマブ（遺伝子組換え）等の抗T細胞療法を検討する。

*臨床試験では800mg/bodyを超えた用量で投与された患者が認められた

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

- 神経障害があらわれることがあるので、本品の投与中及び投与後には臨床症状（脳症、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦、意識障害、失見当識、頭痛、錯乱、激越、痙攣発作、無言症、失語症等）の確認等、観察を十分に行うこと。
- 本品の投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、発熱性好中球減少等の骨髓抑制があらわれ、死亡に至る例が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十