

アベクマの作用と製造の概要



ヒト体細胞加工製品

再生医療等製品

薬価基準収載

アベクマ[®] 点滴静注

Abecma

イデカブタゲン ビクルユーセル

【警告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群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。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
3. 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

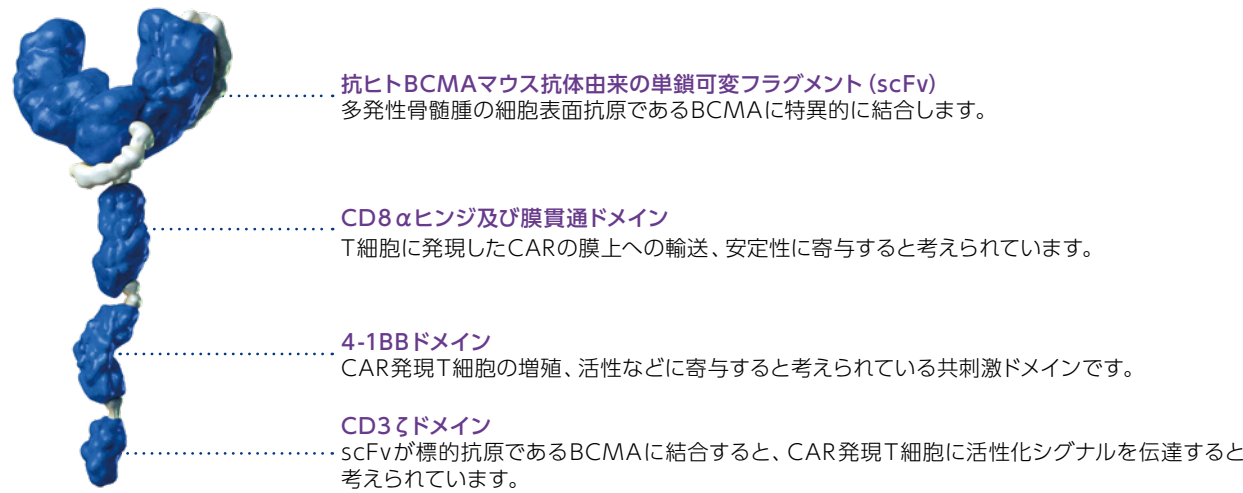
【承認条件及び期限】

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。

アベクマは、細胞の増殖及び生存に寄与する4-1BB共刺激ドメインを組み込んだキメラ抗原受容体 (CAR) を用いる、抗BCMA CAR T細胞療法です。

- アベクマのCARは、抗ヒトBCMAマウス抗体由来の単鎖可変フラグメント (scFv) を含む4つの部位で構成されます。

CARの構造

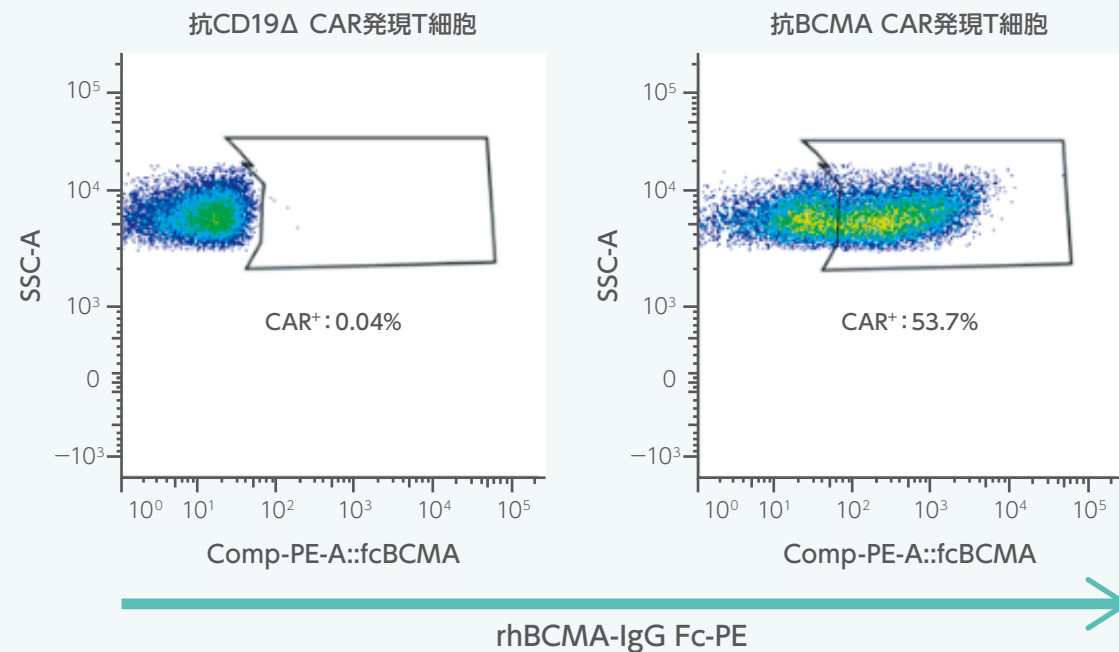


社内資料 (承認時評価資料) : 非臨床試験計画概略 (2022年1月20日承認、CTD2.4.1.)

参考) 本品細胞における抗BCMA CARの発現 (in vitro)

- 抗BCMA CARをコードする遺伝子を搭載したレンチウイルスベクターを用いて健康人由来T細胞に遺伝子導入し、抗BCMA CARの発現を検討しました。その結果、遺伝子導入操作を施したT細胞の50%超の細胞表面に抗BCMA CARが発現したことが確認されました。また、抗BCMA CAR発現T細胞のみがrhBCMAに結合したことが示されました。

本品細胞の抗BCMA CAR発現

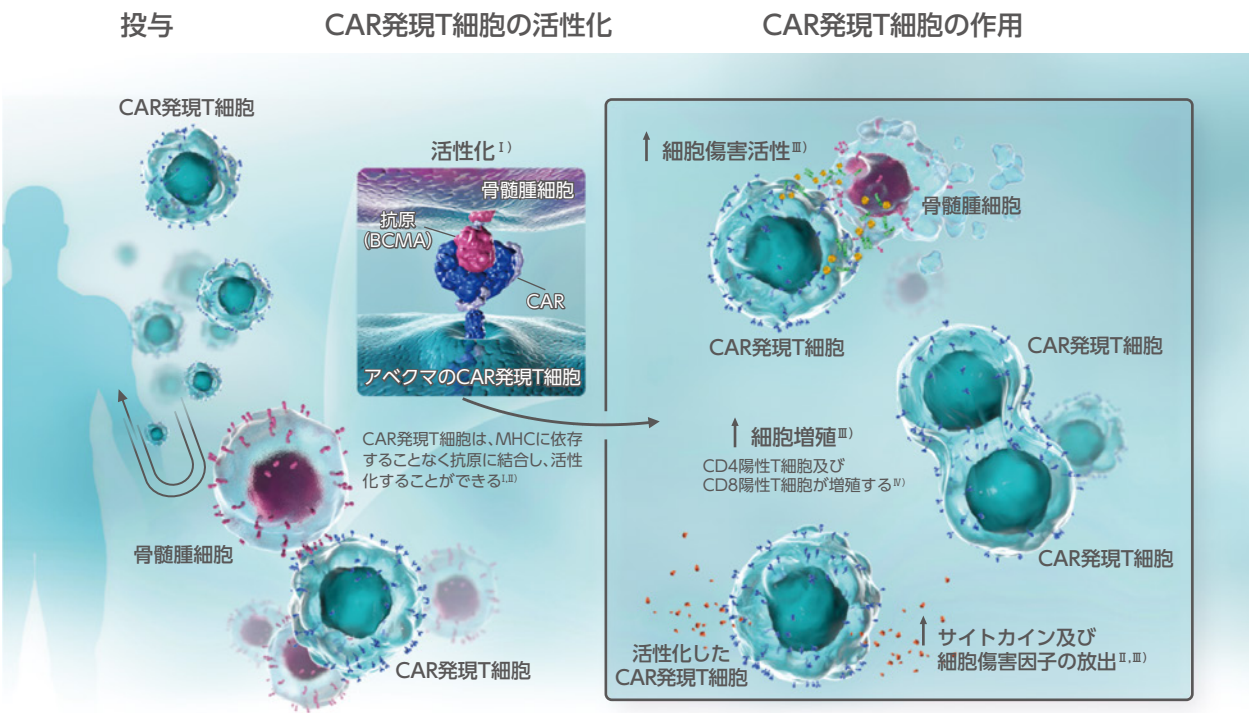


方法: レンチウイルスベクターを用いてシグナル伝達ドメインを欠く抗CD19Δ CAR (左、陰性対照細胞) 及び抗BCMA CAR (右、本品細胞) をコードした遺伝子を導入・発現させたT細胞を、IgG Fc-PEに結合させた遺伝子組換えヒトBCMA細胞外ドメイン (rhBCMA-IgG Fc-PE) を用いて免疫蛍光染色した後、CAR発現細胞の割合をフローサイトメトリー法にて検出・定量した。

社内資料 (承認時評価資料) : 効力を裏付ける試験 (In vitro薬理試験) (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.1.)

- アベクマの細胞表面に発現する抗BCMA CARは、抗ヒトBCMAマウス抗体由来の単鎖可変フラグメント (scFv)、ヒトCD8αヒンジ及び膜貫通ドメイン並びに4-1BB (CD137) 及びCD3ζの細胞内シグナル伝達ドメインで構成されます。
- BCMAを標的とするCARをレンチウイルスベクターを用いて遺伝子導入したT細胞 (以下、本品細胞) がBCMAを発現する標的細胞に結合すると、CARのCD3ζドメイン及び4-1BBドメインの刺激によって細胞内シグナル伝達が惹起され、細胞自身が活性化します。抗原結合による活性化を受けた本品細胞では細胞増殖やサイトカイン放出が亢進され、その結果、BCMA発現細胞に対する傷害作用が発現すると考えられています。

本品細胞による骨髄腫細胞の傷害



I) Dotti G et al.: Immunol Rev 2014; 257 (1): 107-126

II) Benmebarek MR et al.: Int J Mol Sci 2019; 20 (6): 1283

III) Friedman KM et al.: Hum Gene Ther 2018; 29 (5): 585-601

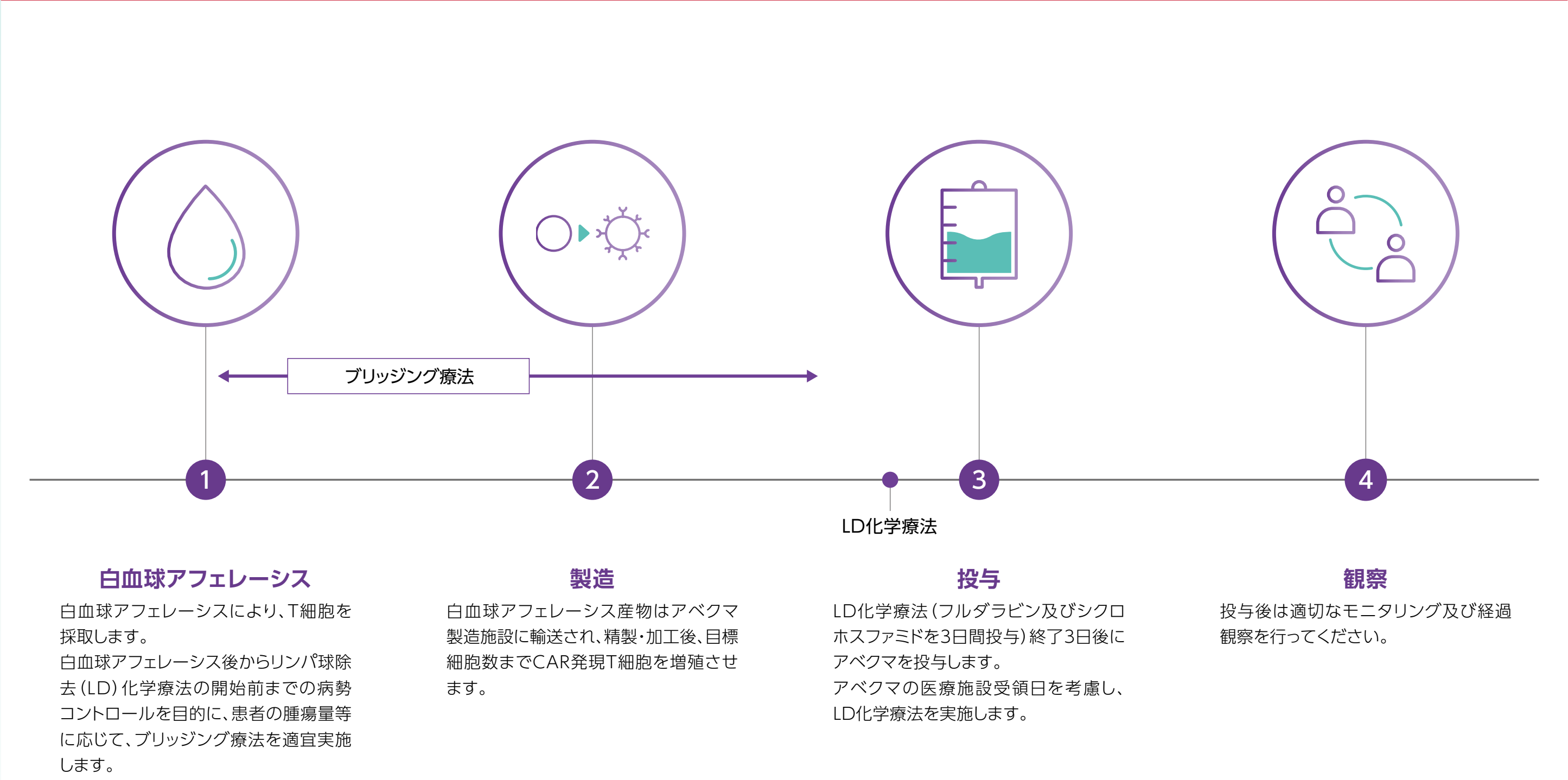
IV) Raje N et al.: N Engl J Med 2019; 380 (18): 1726-1737

(利益相反)

論文IV) はBristol-Myers Squibbと関連会社の資金提供により実施され、著者らには、Bristol-Myers Squibbと関連会社の社員や、研究費などを受領している者が含まれる。

社内資料 (承認時評価資料) : 効力を裏付ける試験 (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.)

アベクマは、白血球アフェレーシスにより採取された産物から精製された、患者自身のT細胞から作られます。



アベクマによる治療を受けた患者では二次発がんを引き起こす可能性があります。 アベクマ投与後は長期間経過を観察する等、十分に注意してください。

社内資料 (承認時評価資料) : 国際共同第II相試験 (BB2121-MM-001試験) (再発又は難治性の多発性骨髄腫)

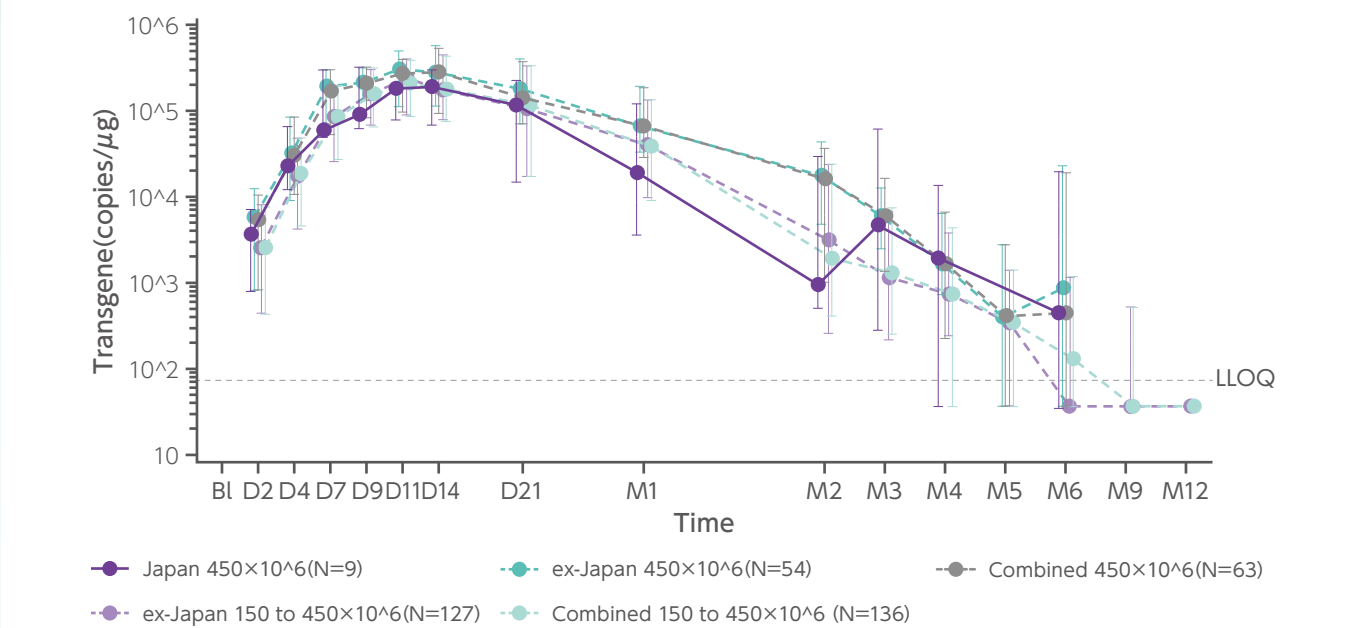
【用法及び用量又は使用方法】 (抜粋)
5. 本品の投与 投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR発現T細胞として、体重を問わず目標投与数 450×10^6 個を、10mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR発現T細胞として $280 \times 10^6 \sim 540 \times 10^6$ 個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にアベクマを単回静脈内投与したときのCAR発現T細胞の推移は、以下の図のとおりでした。

● 本品の目標用量全体でのT_{max}の中央値は11日であり、また、AUC_{0-28days}は目標用量の増加に伴い増大したことが示されました。

■ 本品投与後の導入遺伝子レベルの推移 (国際共同第Ⅱ相試験 [BB2121-MM-001試験 / KarMMa試験]) (日本人及び外国人データ)



BL: ベースライン、D: 日、LLOQ: 定量下限値、M: 月、Q: 四分位
※片対数スケールで表示した。水平線 (点線) はLLOQ (75copies/μg) を示す。プロットは中央値 (Q1、Q3) を示す。
データカットオフ日: 2019年4月19日 (外国人患者)、2020年4月7日 (日本人患者)

■ 本品導入遺伝子の細胞動態パラメータ (国際共同第Ⅱ相試験 [BB2121-MM-001試験 / KarMMa試験]) (日本人及び外国人データ)

細胞動態パラメータ	CAR発現T細胞の目標用量					
	日本人患者		外国人患者			全体
	450×10 ⁶ 個	150×10 ⁶ 個	300×10 ⁶ 個	450×10 ⁶ 個	150～450×10 ⁶ 個	150～450×10 ⁶ 個
C _{max} (copies/μg)	212,672 (139) N=9	204,229 (169) N=4	180,185 (210) N=69	321,117 (126) N=54	231,278 (178) N=127	229,998 (174) N=136
T _{max} (日)	11 (7-14) N=9	14 (11-14) N=4	11 (7-30) N=69	11 (7-28) N=54	11 (7-30) N=127	11 (7-30) N=136
AUC _{0-28days} (日 × copies/μg)	2,629,818 (174) N=9	1,942,929 (154) N=4	2,138,414 (215) N=68	4,277,327 (152) N=53	2,860,340 (197) N=125	2,844,243 (194) N=134

T_{max}は中央値 (最小値-最大値)、その他のデータは幾何平均値 (%CV)
データカットオフ日: 2019年4月19日 (外国人患者)、2020年4月7日 (日本人患者)

社内資料 (承認時評価資料): 臨床薬理試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にアベクマを単回静脈内投与したときの定量可能検体数は、以下の表のとおりでした。

● 日本人患者、外国人患者における投与後3ヵ月及び6ヵ月時点の導入遺伝子の定量可能な検体は、それぞれ87.5%及び66.7%、75.0%及び59.2%でした。さらに、外国人患者における投与後12ヵ月時点の導入遺伝子の定量可能な検体は36.4%でした。

■ 本品導入遺伝子の定量可能検体数 (国際共同第Ⅱ相試験 [BB2121-MM-001試験 / KarMMa試験]) (日本人及び外国人データ)

来院	日本人患者 (CAR発現T細胞 450×10 ⁶ 個)			外国人患者 (CAR発現T細胞 150～450×10 ⁶ 個)		
	評価検体数	定量可能 検体数 (%)	LLOQ未満の 検体数 (%)	評価検体数	定量可能 検体数 (%)	LLOQ未満の 検体数 (%)
Month 1	9	9 (100)	0	118	117 (99.2)	1 (0.8)
Month 3	8	7 (87.5)	1 (12.5)	100	75 (75.0)	25 (25.0)
Month 6	3	2 (66.7)	1 (33.3)	49	29 (59.2)	20 (40.8)
Month 9	0	0	0	27	10 (37.0)	17 (63.0)
Month 12	0	0	0	11	4 (36.4)	7 (63.6)

LLOQ: 定量下限値
持続性は定量可能な導入遺伝子レベルで評価した。
データカットオフ日: 2019年4月19日 (外国人患者)、2020年4月7日 (日本人患者)

社内資料 (承認時評価資料): 臨床薬理試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.)

【用法及び用量又は使用方法】(抜粋)
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T細胞として、体重を問わず目標投与数450×10⁶個を、10mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR発現T細胞として280×10⁶～540×10⁶個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

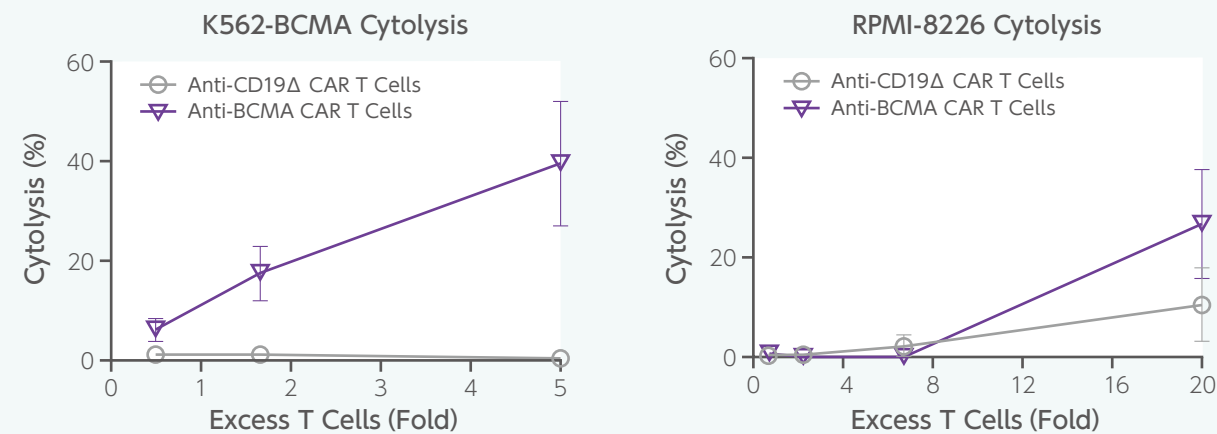


【参考】アベクマの薬理試験

本品細胞によるBCMA依存的腫瘍細胞傷害作用 (*in vitro*)

- BCMA非発現のK562親細胞とBCMA強制発現K562細胞 (K562-BCMA細胞) を等量混合して本品細胞と4時間共培養したところ、K562-BCMA細胞のみを死滅させました。同様に、本品細胞はBCMA発現MM細胞株であるRPMI-8226細胞との共培養下でも細胞傷害活性を示しました。なお、抗CD19Δ CAR発現T細胞とこれらの標的細胞との共培養の結果は以下のとおりでした。

本品細胞によるBCMA依存的腫瘍細胞傷害作用



方法: 左図: 異なる蛍光色素で標識したBCMA非発現細胞 (K562親細胞) とBCMA強制発現K562細胞 (K562-BCMA細胞) を1:1の割合で混合した標的細胞懸濁液 (細胞数: 計 2.0×10^5 個/ウェル) に、本品細胞 (図中「Anti-BCMA CAR T Cells」と記載) 又は抗CD19Δ CAR発現T細胞を標的細胞に対して上図の横軸に示す比率となるように加えて培養した。4時間後、生存している腫瘍細胞数をフローサイトメトリー法により測定した (平均値±標準誤差、n=9)。
右図: BCMA発現標的細胞をBCMA発現細胞株であるRPMI-8226細胞に変更し (BCMA非発現細胞 [K562親細胞] は変更せずに使用)、左図と同様の評価を行った (平均値±標準誤差、n=9)。

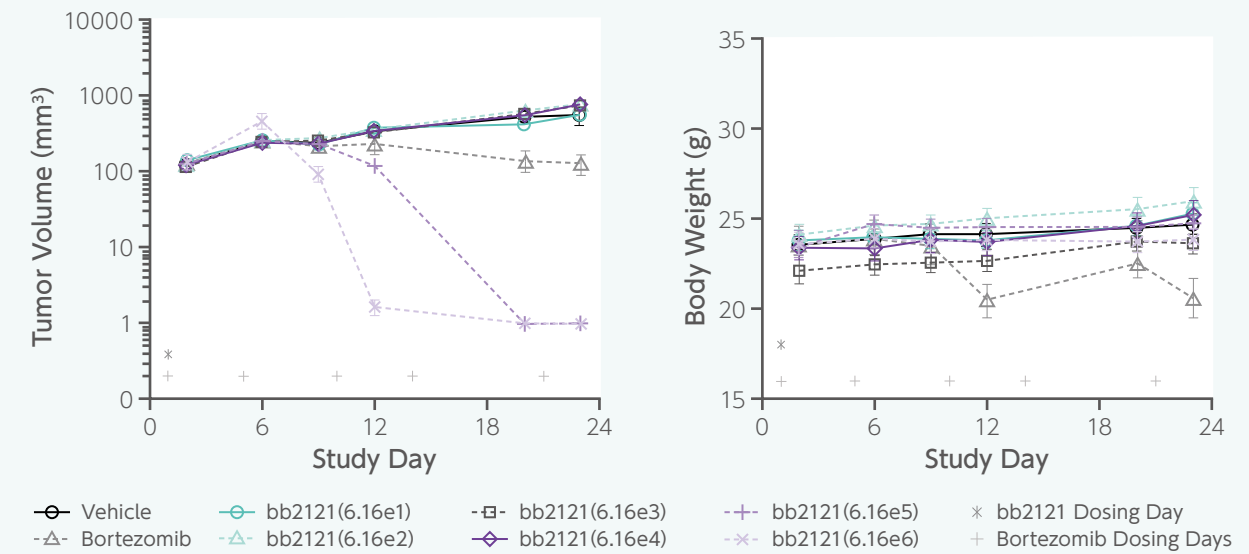
社内資料 (承認時評価資料): 効力を裏付ける試験 (*In vitro*薬理試験) (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.)

ヒトMM細胞株皮下移植モデルにおける本品細胞の用量依存的抗腫瘍効果 (マウス)

本品細胞による抗腫瘍効果の用量依存的抗腫瘍効果を、ヒトMM細胞株 (RPMI-8226細胞) を皮下に異種移植したNSGマウスを用いて検討しました。

試験の結果、試験23日目まで全匹生存が確認されました。マウスの腫瘍量 (左図)、体重 (右図) は以下のとおりでした。

ヒトMM細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおける本品細胞の用量依存的な作用



方法: 雌性NSGマウスにRPMI-8226細胞を皮下移植した。移植後21日目 (試験1日目) に約127~130mm³の腫瘍塊を有するマウス (n=9) に、細胞懸濁液培養培地のみ (対照群)、本品細胞 (bb2121細胞、CAR発現T細胞として $6.16 \times 10^5 \sim 6.16 \times 10^6$ 個、総T細胞数として $1.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^7$ 個) をそれぞれ単回静脈内投与した。また、陽性対照としてボルテゾミブ (1mg/kgを週2回、3週間) を反復静脈内投与する投与群も設けた。いずれの投与群も試験23日目まで観察を継続した。本品細胞の抗腫瘍活性 (腫瘍増殖抑制) と安全性は、RPMI-8226細胞移植組織の体積を週2回測定すること及び、毎日の一般状態観察と週2回の体重測定によりそれぞれ評価した。

本試験で用いた本品細胞の最高用量 (6.16×10^6 個) は、調製可能であった本品細胞懸濁液の最高細胞濃度 (5.0×10^7 個/mL)、CAR発現T細胞の割合 (61.6%) 及び静脈内投与用量 (0.2mL) に基づき算出した。

なお、左の腫瘍体積=1mm³は腫瘍塊が触知不能となったこと、腫瘍量及び体重は平均値±標準誤差を示している。

社内資料 (承認時評価資料): 効力を裏付ける試験 (*In vivo*薬理試験) (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.2.)

ヒト体細胞加工製品

再生医療等製品

薬価基準収載

アベクマ®点滴静注

Abecma イデカブタゲン ビクルユーセル

最適使用推進ガイドライン対象品目

®：登録商標

再使用禁止

【警告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群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。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
3. 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

形状、構造、成分、分量又は本質

本品は下記成分を含有する。

成分		含量
構成細胞	CAR発現T細胞	280×10 ⁶ ～540×10 ⁶ 個
副成分	複合電解質液	50vol%
	凍結保存液	50vol%（5vol%のジメチルスルホキシドを含有）

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ胎児血清、ウシ乳由来加水分解物、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：ドイツ、カナダ、オーストリア、スイス、チェコ共和国、ハンガリー及び米国、採血方法：非献血）、ヒト血清（採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシトロンビン、ヒトトランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

** 効能、効果又は性能

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- ・BCMA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
- ・免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む2つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した

《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。

承認番号	30400FZX00002000
承認年月	2022年1月
薬価基準収載年月	2022年4月
販売開始年月	2022年4月
国際誕生年月	2021年3月
貯蔵方法	液体窒素気相下（－130℃以下）
使用期限	直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

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、2～8℃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5日前から以下のリンパ球除去化学療法を行う。
- シクロホスファミド（無水物換算）として300mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダビンリン酸エステルとして30mg/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T細胞として、体重を問わず目標投与数450×10⁶個を、10mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR発現T細胞として280×10⁶～540×10⁶個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。

- ・先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
- ・活動性の感染症、炎症性疾患

前処置

移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、「臨床成績」の項を参照すること。

本品の投与

1. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
2. 本品の投与約30～60分前に、infusion reactionのリスクを抑えるため、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。また、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。
3. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに投与できるように準備しておくこと。
4. 本品の解凍前には、金属カセット及び静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。その後、本品の静注用バッグを金属カセットから取り出すこと。
5. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
6. 本品はCAR発現T細胞懸濁液を含む1つ以上の静注用バッグとして提供される。複数の静注用バッグを用いる場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。
7. 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、約37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。細胞塊が視認できる場合、静注用バッグをゆっくり攪拌すること。融解後の再凍結は行わないこと。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。投与前に本品の洗浄、遠心沈降、新しい培地への再懸濁を行わないこと。
8. 本品への放射線照射は行わないこと。本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
9. 本品の投与時には、静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
10. 本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。

11. 本品は、1つの静注用バッグごとに解凍開始から1時間以内に投与を完了すること。
12. 複数の静注用バッグを受領した場合、出荷証明書に従いすべての静注用バッグを投与すること。2つ目以降の静注用バッグの投与も1つ目の静注用バッグの投与時と同じ手順に従うこと。
13. 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

使用上の注意

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）
- 1) 感染症を合併している患者[骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。]（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 2) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者[ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。]（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意
- 1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
- 2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- 3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。
- 4) サイトカイン放出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、血液検査等を実施し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
- **5) 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、錯乱状態、脳症、失語症、幻覚、精神状態変化、譫妄、嗜眠、振戦、傾眠、意識レベルの低下、注意力障害、書字障害、記憶障害等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
- 6) 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。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
- 7) 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り、HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。また、サイトメガロウイルス感染により肺炎及び死亡に至った例が報告されていることから、サイトメガロウイルスの再活性化について観察し、適切な処置を行うこと。白血球アフェレーシスを実施する前に、サイトメガロウイルス、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。
- 8) 本品投与後数週間以上にわたり、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等の血球減少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。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
- **9) 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等、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
- 10) 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に注意すること。
- *11) 製品が規格を満たさない等の理由により、本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）

併用注意（併用に注意すること）

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等）	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。

** 4. 不具合・副作用

2～4レジメンの前治療歴がある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本品が投与された225例（日本人患者4例を含む）中217例（96.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（87.6%）、好中球減少症（54.2%）、血小板減少症（32.4%）、貧血（30.2%）、リンパ球減少症（13.8%）、疲労（12.9%）、白血球減少症（10.7%）等であった。（承認時までの集計）

3レジメン以上の前治療歴がある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された137例（日本人患者9例を含む）中

134例（97.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（84.7%）、好中球減少症（59.9%）、血小板減少症（45.3%）、貧血（38.0%）、白血球減少症（27.7%）、疲労（16.1%）、リンパ球減少症（14.6%）、低γグロブリン血症（11.7%）、発熱（10.2%）等であった。（承認時までの集計）

3レジメン以上の前治療歴がある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験において、本品が投与された62例中55例（88.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（75.8%）、好中球減少症（41.9%）、血小板減少症（40.3%）、貧血（38.7%）、疲労（32.3%）、白血球減少症（27.4%）、リンパ球減少症（16.1%）、悪心（14.5%）、頭痛（14.5%）、低リン酸血症（12.9%）、上気道感染（11.3%）等であった。（承認時までの集計）

** 1) 重大な副作用^{*)}

- (1) **サイトカイン放出症候群**（84.9%）：サイトカイン放出症候群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、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、心房細動、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症（2.4%）があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。
- (2) **神経系事象**（29.0%）：錯乱状態（7.5%）、脳症（2.6%）、失語症（2.6%）、幻覚（1.2%）、精神状態変化（0.9%）、譫妄（0.7%）、嗜眠（2.1%）、振戦（3.1%）、傾眠（3.1%）、意識レベルの低下（1.4%）、注意力障害（1.9%）、書字障害（1.9%）、記憶障害（1.9%）等の神経系事象があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。
- (3) **感染症**（16.7%）：細菌、真菌及びウイルス等による重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。また、発熱性好中球減少症（5.9%）があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- (4) **血球減少**（62.5%）：重度の好中球減少（55.2%）、血小板減少（31.1%）、貧血（26.4%）、リンパ球減少（13.7%）等があらわれることがあり、投与後1ヵ月までに回復しないことがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (5) **低γグロブリン血症**（7.3%）：形質細胞形成不全及び低γグロブリン血症があらわれることがある。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。
- (6) **Infusion reaction**（0.7%）、**ショック**（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）：infusion reaction、ショック、アナフィラキシー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を行うこと。
- (7) **腫瘍崩壊症候群**（0.9%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。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（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うこと。

** 2) その他の副作用^{*)}

	10%以上	1～10%	1%未満
血液及びリンパ系障害	白血球減少症	低フィブリノゲン血症、播種性血管内凝固	
代謝及び栄養障害		食欲減退、低リン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症	高カリウム血症、代謝性アシドーシス
精神障害		失見当識	不眠症、不安
神経系障害		頭痛、浮動性めまい	構語障害、認知障害、錯覚、失神、運動失調、不全片麻痺、運動機能障害、痙攣発作
心臓障害		頻脈、洞性頻脈	心房細動、動悸
血管障害		低血圧、高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、低酸素症、呼吸困難	胸水、湿性咳嗽、肺水腫
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	便秘、胃腸出血
肝胆道系障害		高ビリルビン血症	

	10%以上	1～10%	1%未満
皮膚障害		発疹、脱毛症	そう痒症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、骨痛、筋肉痛	背部痛、筋骨格痛
全身障害	疲労	発熱、悪寒、無力症、末梢性浮腫	倦怠感、歩行障害、疼痛、浮腫
臨床検査		C-反応性蛋白増加、ALT増加、AST増加、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、フィブリンDダイマー増加、血清フェリチン増加、血中フィブリノゲン減少、体重減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中クレアチニン増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、CD4リンパ球減少、血中ブドウ糖増加
その他		免疫抑制	霧視

注)副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験、国際共同第Ⅱ相試験及び海外第Ⅰ相試験のすべての用量で認められた事象を併合した結果に基づき記載した。これらの臨床試験で認められなかった副作用については、頻度不明とした。

5. 高齢者への適用

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
- 2)授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 3)小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清学的検査への影響
本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターにはHIV-1の遺伝子配列(RNA)が一部含まれるため、HIV核酸増幅検査(NAT)で偽陽性になるおそれがある。

8. その他の注意

- 1)本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。
- 2)臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

承認条件及び期限

- 1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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。