

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する
アベクマの安全性と有効性

海外第I相試験 (CRB-401試験)



新発売

【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。観察を十分にを行い、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、観察を十分にを行い、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。

製造販売元(輸入)

 プリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507
販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口 TEL:0120-487-200

海外第I相試験 (CRB-401試験) (海外データ) 試験概要^{1,2)}

1) 社内資料 (承認時評価資料) : 海外第I相試験 (CRB-401試験) (再発又は難治性の多発性骨髄腫)
2) Raje N et al.: N Engl J Med 2019; 380 (18) : 1726-1737

[利益相反] 本研究はBristol-Myers Squibbと関連会社の資金・支援により行われた。

※本試験は、Part A (用量漸増期) とPart B (用量拡大期) で構成されています。Part Aでアベクマの推奨用量が決定された後にPart Bが開始されました。

目的: (Part A) 再発又は難治性の多発性骨髄腫 (MM) 患者を対象に、アベクマの最大耐量 (MTD) 及び推奨用量を検討する。
(Part B) Part Aで決定した推奨用量における安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン: 2期、非ランダム化、オープンラベル、多施設共同、第I相試験

対象: (Part A) 以下に該当する再発又は難治性のMM患者24例 (登録時) のうちのアベクマ投与例21例 (50×10⁶個投与: 3例、150×10⁶個投与: 6例、450×10⁶個投与: 9例、800×10⁶個投与: 3例)
・免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又は免疫調節薬とプロテアソーム阻害剤の両剤に対して難治性^{*1)}の患者
・骨髄形質細胞でのB細胞成熟抗原 (BCMA) 発現割合50%以上の患者
(Part B) 以下に該当する再発又は難治性のMM患者43例 (登録時) のうちのアベクマ投与例41例 (150×10⁶個投与: 12例、450×10⁶個投与: 29例)
・免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びダラツムマブによる前治療歴を有する患者
・直近の前治療に対して難治性^{*2)}の患者

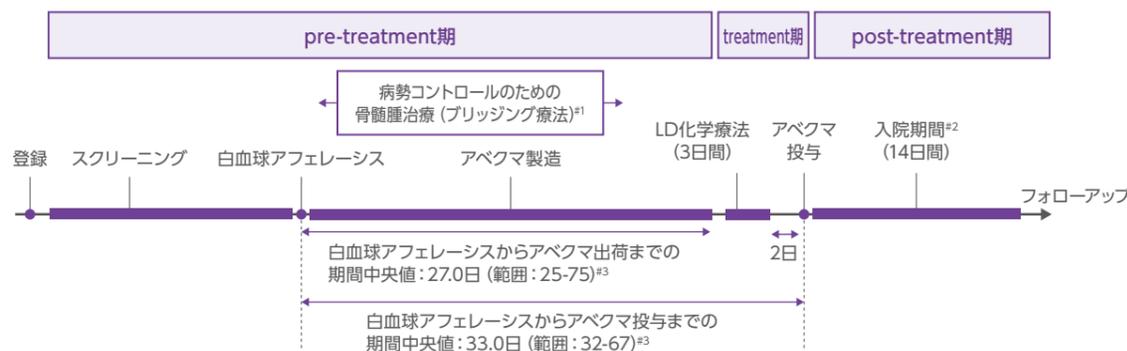
投与方法: (Part A) 骨髄中の形質細胞でのBCMA発現割合50%以上の患者に対しアベクマをCAR発現T細胞として50、150、450又は800×10⁶個のいずれかの目標用量で投与した (単回投与)。実際の投与量は各目標用量の±20%を許容範囲とし、CAR発現T細胞として40~960×10⁶個の範囲であった。投与量ごとの用量制限毒性 (DLT) の発現状況を3+3用量漸増デザインを用いて評価し、MTD及び推奨用量を決定した。

(Part B) Part Aの結果に基づき選択した推奨用量投与時の安全性及び有効性を検討するため、患者を下記3つのコホートに分け、それぞれPart Aで決定した推奨用量 (CAR発現T細胞として150~450×10⁶個) を投与した (単回投与)。なお、実際の投与量は目標用量の±20%を許容範囲とした。

- ・コホート1: 骨髄中の形質細胞でのBCMA発現割合50%未満の患者
- ・コホート2: 骨髄中の形質細胞でのBCMA発現割合50%以上の患者
- ・コホート3: BCMA発現割合にかかわらず組入れ可能

(Part A・Part B共通) 患者の同意取得後、スクリーニングで適格性が確認された患者に白血球アフェレーシスを実施した。白血球アフェレーシス後からリンパ球除去 (LD) 化学療法の開始14日前までの期間では、必要に応じてMMの病勢コントロールを目的としたブリッジング療法を実施してよいこととした。アベクマ投与5日前からは、LD化学療法としてフルダラビン (30mg/m²/日) 及びシクロホスファミド (300mg/m²/日) を3日間静脈内投与し、LD化学療法終了3日後にアベクマを静脈内投与した。最良治療効果が病勢安定 (SD) 以上であった患者で、その後病勢進行 (PD) となり、規定した適格性基準を満たす場合には、LD化学療法を含むアベクマの再投与を可能とした。DLTが発現した患者は再投与不適格とした。

アベクマ投与後最長60ヵ月又はPDのいずれか早い時点まで有効性及び安全性の追跡調査を行うこととした。また、6ヵ月以内にPDが確認された患者は6ヵ月後まで追跡調査を行うこととした。



#1 必要な場合に実施した。ブリッジング療法はLD化学療法開始の14日前までに終了することとした。

#2 アベクマ投与後14日まで入院とした。退院後 (15日目から1ヵ月まで) は治験実施医療機関まで30分以内の場所に滞在し、介護者が必要であった。

#3 Part AとPart Bのアベクマ投与集団における値

主要評価項目: 用量制限毒性 [DLT] を含む有害事象及び臨床検査値異常の発現割合

副次評価項目: 全奏効割合 (ORR)、VGPR以上の患者の割合、完全奏効割合 (CRR)

探索的評価項目: 奏効までの期間 (TTR)、奏効持続期間 (DOR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、次世代シーケンシング (NGS) を用いて評価した微小残存病変 (MRD) など

判定基準: ORR、CRR、TTR、DOR、PFSは、IMWG統一効果判定基準 (2011) に基づき治験責任医師が判定及びIMWG統一効果判定基準 (2016) を用いた独立治療効果判定委員会 (IRC) 判定に基づく解析を実施した。MRDはNGSを用いて評価した。なおCRRはCR又はsCRを達成した患者の割合と定義した。

解析計画: (主要評価項目・副次評価項目共通) Part A及びPart Bの結果を併合し、目標用量別・推奨用量の解析、及びすべての目標用量の併合解析を実施した。

(主要評価項目) 安全性の主解析はアベクマ投与集団^{*3)}を対象として解析を行った。DLTはDLT評価可能集団^{*4)}を対象として解析を行った。特に注目すべき有害事象として、サイトカイン放出症候群、神経毒性、血球減少症、感染症、マクロファージ活性化症候群、二次発がんなどが解析された。サイトカイン放出症候群、神経毒性は、発現数、最大Grade、初回発現までの期間、持続期間、対処法を解析した。血球減少症は1ヵ月以内の臨床検査値の評価でGrade 3又は4であった患者、改善がみられた患者、改善までの期間を解析した。

(副次評価項目) 有効性は組入れ集団とアベクマ投与集団、有効性の主解析はアベクマ投与集団を対象として解析を行った。ORRの算出には、同一あるいはそれ以上の効果カテゴリーで2回以上の連続した評価により確認された奏効のみを含めた。ORR及びClopper-Pearson法による二項分布の95%CIは、アベクマ投与後に実施されたすべての効果判定での最良効果に基づいて算出した。同様に、CRR、VGPR以上を達成した患者の割合も95%CIとともに示した。最良治療効果別の患者の割合は、目標用量別、推奨用量及び全体別に表で示した。

(探索的評価項目) MRDの解析では、奏効 (CR以上、VGPR以上等) を達成してからPD又は死亡までにMRD陰性を示した患者の割合と95%CIを示した。DOR、PFS、OSの解析では、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び95%CIを推定した。また、各時点 (6、12、18、24、30、36、42ヵ月時点など) における無増悪生存率、全生存率を標準誤差 (SE) とともに示した。

(サブグループ解析) ORR、CRR及びDORについて、事前に統計解析計画書に規定したサブグループ (年齢、性別、人種、抗CD38抗体への抵抗性、double-refractory、ベースラインにおける腫瘍細胞でのBCMA発現割合、抗骨髄腫治療薬の前治療レジメン数/年、ベースラインにおける髄外性形質細胞腫の有無、ベースラインにおけるR-ISS病期、ベースラインにおける腫瘍量、抗骨髄腫ブリッジング療法) 別の解析を実施した。

*1 免疫調節薬とプロテアソーム阻害剤の両剤による治療中又は治療後60日以内のPDと定義。

*2 IMWG基準に基づく。

*3 スクリーニング後に白血球アフェレーシスが実施された患者のうち、アベクマが投与されたすべての患者。

*4 予定された最低用量以上のアベクマが投与され、投与後21日間の追跡調査を完了した又はDLTを発現したPart Aのすべての患者。

【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。

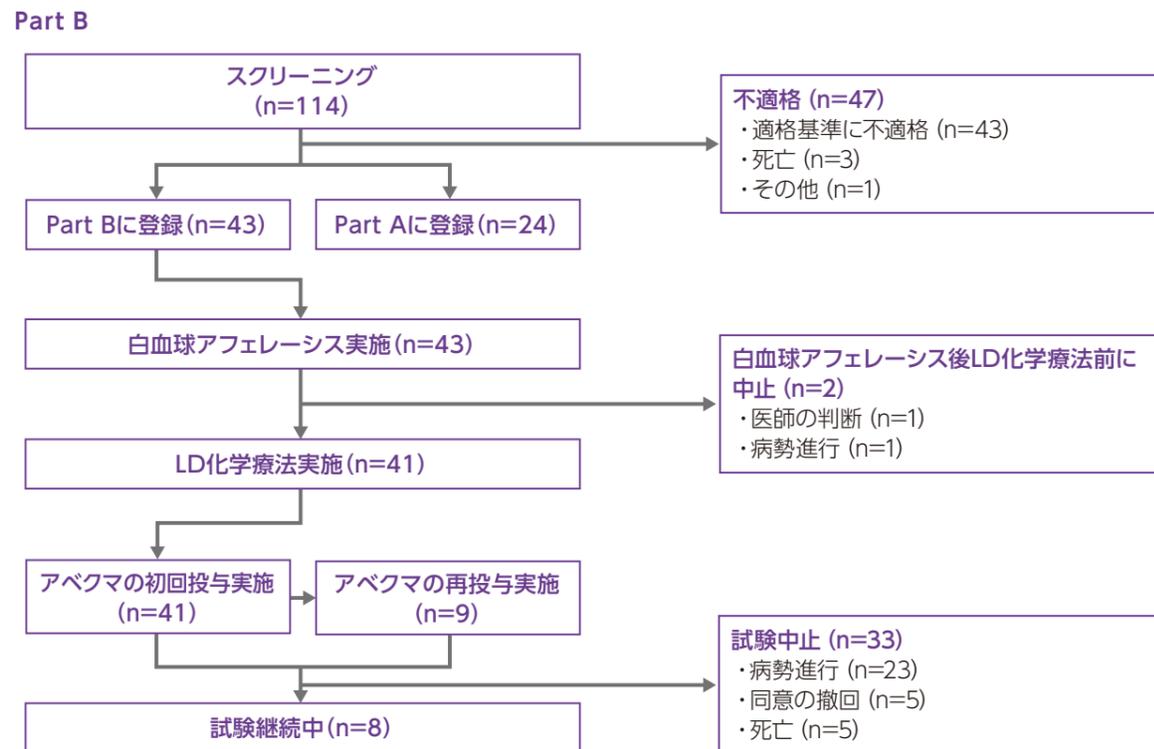
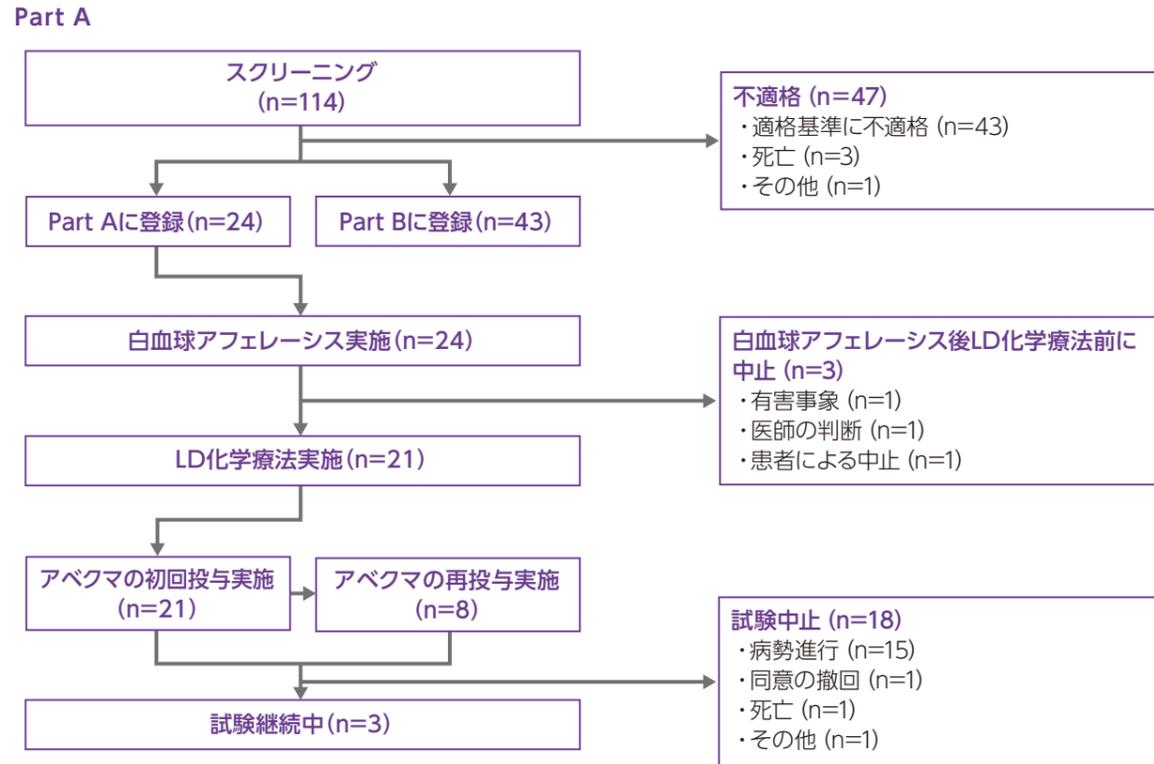
- ・BCMA抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない
- ・免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む3つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した

【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。

患者フロー

患者背景 (アベクマ投与集団) (Part A+Part B)



データカットオフ日：2020年4月7日

「効能、効果又は性能」、「用法及び用量又は使用方法」に関する詳細は製品情報頁をご参照ください。

	中央値、歳 (範囲)	CAR発現T細胞の目標用量				
		50×10 ⁶ 個 投与 (n=3)	150×10 ⁶ 個 投与 (n=18)	450×10 ⁶ 個 投与 (n=38)	800×10 ⁶ 個 投与 (n=3)	150~450× 10 ⁶ 個投与 (n=56)
年齢		60.0 (58-68)	63.5 (44-75)	61.0 (37-74)	57.0 (41-67)	61.5 (37-75)
年齢分布	65歳未満	2 (66.7)	10 (55.6)	25 (65.8)	2 (66.7)	35 (62.5)
	65歳以上	1 (33.3)	8 (44.4)	13 (34.2)	1 (33.3)	21 (37.5)
	75歳未満	3 (100.0)	17 (94.4)	38 (100.0)	3 (100.0)	55 (98.2)
	75歳以上	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.8)
性別	男性	2 (66.7)	13 (72.2)	23 (60.5)	1 (33.3)	36 (64.3)
	女性	1 (33.3)	5 (27.8)	15 (39.5)	2 (66.7)	20 (35.7)
ECOG PS	0	1 (33.3)	5 (27.8)	9 (23.7)	1 (33.3)	14 (25.0)
	1	1 (33.3)	13 (72.2)	28 (73.7)	2 (66.7)	41 (73.2)
	2以上	1 (33.3)	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
ベースラインにおける細胞遺伝学的異常*1	高リスク	0	6 (33.3)	10 (26.3)	1 (33.3)	16 (28.6)
	高リスクではない	0	7 (38.9)	20 (52.6)	1 (33.3)	27 (48.2)
	不明	3 (100.0)	5 (27.8)	8 (21.1)	1 (33.3)	13 (23.2)
髄外性形質細胞腫の有無*2	あり	2 (66.7)	4 (22.2)	16 (42.1)	1 (33.3)	20 (35.7)
	なし	1 (33.3)	14 (77.8)	22 (57.9)	2 (66.7)	36 (64.3)
MMの前治療レジメン数*3	中央値 (範囲)	4.0 (3-11)	8.0 (4-15)	6.0 (3-18)	6.0 (5-7)	6.0 (3-18)
MMに対する自家幹細胞移植歴 (ASCT)	あり	3 (100.0)	16 (88.9)	35 (92.1)	3 (100.0)	51 (91.1)
	1回	2 (66.7)	11 (61.1)	26 (68.4)	2 (66.7)	37 (66.1)
	1回超	1 (33.3)	5 (27.8)	9 (23.7)	1 (33.3)	14 (25.0)
前治療への抵抗性*4,5	免疫調節薬	1 (33.3)	16 (88.9)	36 (94.7)	2 (66.7)	52 (92.9)
	プロテアソーム阻害剤	1 (33.3)	15 (83.3)	33 (86.8)	3 (100.0)	48 (85.7)
	抗CD38モノクローナル抗体製剤	0	14 (77.8)	35 (92.1)	1 (33.3)	49 (87.5)
	double-refractory*6	1 (33.3)	15 (83.3)	32 (84.2)	2 (66.7)	47 (83.9)
	triple-refractory*7	0	13 (72.2)	29 (76.3)	1 (33.3)	42 (75.0)
MMに対するブリッジング療法*8	あり	1 (33.3)	9 (50.0)	21 (55.3)	1 (33.3)	30 (53.6)
	なし	2 (66.7)	9 (50.0)	17 (44.7)	2 (66.7)	26 (46.4)

特に指定のない限り、n (%)

*1 del 17p13、t(4;14)、又はt(14;16)

*2 髄外性形質細胞腫及び骨病変は、最初のアベクマ投与以前の任意の時点で存在している限り、存在していたとみなされた。

*3 前治療として行われたASCTを含む。

*4 治療抵抗性とは治療中又は治療後60日以内にPDが確認された場合とした。

*5 複数の治療薬が使用されている場合には同じレジメンの必要はない。

*6 免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤に治療抵抗性

*7 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38抗体に治療抵抗性

*8 アベクマ投与のための最初のブリッジング療法は、プロトコルにはないブリッジング療法として定義され、白血球アフェレーシスの実施日、又は白血球アフェレーシスの実施日より前、その実施日を除いて、それ以降も続けられた。

データカットオフ日：2020年4月7日



安全性〔主要評価項目〕

■ 用量制限毒性 (DLT) (Part A) (DLT評価可能集団)

Part AではDLTは認められませんでした。以上から、Part Bの推奨用量は、CAR発現T細胞として150~450×10⁶個と決定されました。

■ 主な有害事象 (Part A及びPart Bの併合解析) (アベクマ投与集団)

有害事象は全体 (CAR発現T細胞の目標用量50~800×10⁶個投与) の62例全例 (100.0%) に認められました。主な有害事象 (発現率30%以上) は、好中球減少症57例 (91.9%)、貧血、サイトカイン放出症候群 各47例 (75.8%)、血小板減少症46例 (74.2%)、白血球減少症40例 (64.5%)、疲労30例 (48.4%)、咳嗽26例 (41.9%)、悪心、下痢、発熱、上気道感染 各24例 (38.7%)、リンパ球減少症23例 (37.1%)、低リン酸血症22例 (35.5%)、関節痛20例 (32.3%)、末梢性浮腫、低カリウム血症 各19例 (30.6%) でした。

主な有害事象 (150~450×10⁶個投与で発現率30%以上) (アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の目標用量				
	50×10 ⁶ 個 投与 (n=3)	150×10 ⁶ 個 投与 (n=18)	450×10 ⁶ 個 投与 (n=38)	800×10 ⁶ 個 投与 (n=3)	150~450× 10 ⁶ 個投与 (n=56)
全有害事象	3	18(100.0)	38(100.0)	3	56(100.0)
血液およびリンパ系障害	3	17(94.4)	35(92.1)	3	52(92.9)
好中球減少症	3	16(88.9)	35(92.1)	3	51(91.1)
血小板減少症	2	13(72.2)	29(76.3)	2	42(75.0)
貧血	3	11(61.1)	30(78.9)	3	41(73.2)
白血球減少症	3	12(66.7)	23(60.5)	2	35(62.5)
リンパ球減少症	0	7(38.9)	16(42.1)	0	23(41.1)
胃腸障害	2	14(77.8)	35(92.1)	3	49(87.5)
悪心	0	6(33.3)	17(44.7)	1	23(41.1)
下痢	0	4(22.2)	18(47.4)	2	22(39.3)
一般・全身障害および 投与部位の状態	3	15(83.3)	33(86.8)	3	48(85.7)
疲労	0	9(50.0)	20(52.6)	1	29(51.8)
発熱	2	6(33.3)	15(39.5)	1	21(37.5)
末梢性浮腫	0	5(27.8)	13(34.2)	1	18(32.1)
免疫系障害	2	8(44.4)	35(92.1)	3	43(76.8)
サイトカイン放出症候群	2	7(38.9)	35(92.1)	3	42(75.0)
感染症および寄生虫症	2	13(72.2)	29(76.3)	3	42(75.0)
上気道感染	2	8(44.4)	13(34.2)	1	21(37.5)
代謝および栄養障害	1	12(66.7)	31(81.6)	2	43(76.8)
低リン酸血症	0	6(33.3)	16(42.1)	0	22(39.3)
低カリウム血症	0	3(16.7)	15(39.5)	1	18(32.1)
筋骨格系および結合組織障害	2	14(77.8)	29(76.3)	3	43(76.8)
関節痛	0	6(33.3)	14(36.8)	0	20(35.7)
神経系障害	1	11(61.1)	26(68.4)	3	37(66.1)
頭痛	1	5(27.8)	12(31.6)	0	17(30.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	10(55.6)	30(78.9)	3	40(71.4)
咳嗽	2	7(38.9)	17(44.7)	0	24(42.9)

n (%)
MedDRA/J (ver.22.0)
データカットオフ日: 2020年4月7日

■ 重篤な有害事象、死亡に至った有害事象

重篤な有害事象は全体で48例 (77.4%) に認められました。2例以上に認められた重篤な有害事象はサイトカイン放出症候群13例 (21.0%)、全身健康状態悪化8例 (12.9%)、発熱7例 (11.3%)、肺感染3例 (4.8%)、発熱性好中球減少症、好中球減少症、心嚢液貯留、上気道感染、肺炎、大腿骨骨折、ボーエン病、骨髄異形成症候群、低酸素症 各2例 (3.2%) でした。

死亡に至った有害事象は全体で4例 (6.5%) に認められ、内訳は心肺停止、多臓器機能不全症候群、真菌感染、ムコール症 各1例 (1.6%) でした。

重篤な有害事象 (全体で2例以上に発現) (アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の 目標用量
	全体 (n=62)
重篤な有害事象	48(77.4)
サイトカイン放出症候群	13(21.0)
全身健康状態悪化	8(12.9)
発熱	7(11.3)
肺感染	3(4.8)
発熱性好中球減少症	2(3.2)
好中球減少症	2(3.2)
心嚢液貯留	2(3.2)
上気道感染	2(3.2)
肺炎	2(3.2)
大腿骨骨折	2(3.2)
ボーエン病	2(3.2)
骨髄異形成症候群	2(3.2)
低酸素症	2(3.2)

n (%)
MedDRA/J (ver.22.0)
データカットオフ日: 2020年4月7日

死亡に至った有害事象 (アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の 目標用量
	全体 (n=62)
死亡に至った有害事象	4(6.5)
心肺停止	1(1.6)
多臓器機能不全症候群	1(1.6)
真菌感染	1(1.6)
ムコール症	1(1.6)

n (%)
MedDRA/J (ver.22.0)
データカットオフ日: 2020年4月7日

「効能、効果又は性能」、「用法及び用量又は使用方法」に関する詳細は製品情報頁をご参照ください。

安全性〔主要評価項目〕

■ 特に注目すべき有害事象

サイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群の発現状況及び対処法 (アベクマ投与集団)

		CAR発現T細胞の目標用量				
		50×10 ⁶ 個 投与 (n=3)	150×10 ⁶ 個 投与 (n=18)	450×10 ⁶ 個 投与 (n=38)	800×10 ⁶ 個 投与 (n=3)	150~450× 10 ⁶ 個投与 (n=56)
発現状況	全Grade, n (%)	2	7(38.9)	35(92.1)	3	42(75.0)
	Grade 1	2	3(16.7)	20(52.6)	1	23(41.1)
	Grade 2	0	4(22.2)	12(31.6)	1	16(28.6)
	Grade 3	0	0	3(7.9)	1	3(5.4)
	Grade 4	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0
	初回発現までの期間* ¹ 中央値、日(範囲)	10.0 (1-19)	2.0 (1-17)	2.0 (1-11)	1.0 (1-4)	2.0 (1-17)
	事象あたりの持続期間* ² 中央値、日(範囲)	2.0 (1-3)	4.0 (1-22)	5.0 (1-32)	4.5 (3-7)	5.0 (1-32)
対処法、 n (%)	トシリズマブ	0	2(11.1)	14(36.8)	2	16(28.6)
	副腎皮質ステロイド	0	1(5.6)	9(23.7)	0	10(17.9)

* 1 初回発現までの期間：初回発現日-投与日+1

* 2 サイトカイン放出症候群の持続期間は、進行中の事象を除き、[サイトカイン放出症候群がみられなくなった日] - [サイトカイン放出症候群がみられた日]+1とした。

データカットオフ日：2020年4月7日

神経毒性

神経毒性の発現状況及び対処法 (アベクマ投与集団)

		CAR発現T細胞の目標用量				
		50×10 ⁶ 個 投与 (n=3)	150×10 ⁶ 個 投与 (n=18)	450×10 ⁶ 個 投与 (n=38)	800×10 ⁶ 個 投与 (n=3)	150~450× 10 ⁶ 個投与 (n=56)
発現状況	全Grade, n (%)	0	5(27.8)	20(52.6)	2	25(44.6)
	Grade 1	0	3(16.7)	15(39.5)	2	18(32.1)
	Grade 2	0	2(11.1)	3(7.9)	0	5(8.9)
	Grade 3	0	0	1(2.6)	0	1(1.8)
	Grade 4	0	0	1(2.6)	0	1(1.8)
	Grade 5	0	0	0	0	0
	初回発現までの期間 中央値、日(範囲)	NA(NA)	22.0 (5-481)	5.0 (1-740)	209.0 (4-414)	5.0 (1-740)
	事象あたりの持続期間* ¹ 中央値、日(範囲)	NA(NA)	4.0(4-251)	3.0(1-360)	2.0(2-2)	4.0(1-360)
対処法、 n (%)	副腎皮質ステロイド* ²	0	1(5.6)	4(10.5)	0	5(8.9)

* 1 神経毒性の持続期間は、進行中の事象を除き、[神経毒性がみられなくなった日] - [神経毒性がみられた日]+1とした。

* 2 少なくとも神経毒性の1事象に対して投与された副腎皮質ステロイド

データカットオフ日：2020年4月7日

■ その他の特に注目すべき有害事象

血球減少症

・血球減少症は150~450×10⁶個投与の56例中52例(92.9%)に認められました。

感染症

・感染症は150~450×10⁶個投与の56例中42例(75.0%)に認められました。

マクロファージ活性化症候群

・本試験において、マクロファージ活性化症候群は認められませんでした。

低γグロブリン血症

・低γグロブリン血症は150~450×10⁶個投与の56例中9例(16.1%)に認められました。

※低γグロブリン血症の解析は事前規定されていませんでしたが、特に使用にあたって注意を要する有害事象であるため紹介します。

二次発がん

・二次発がんはアベクマが投与された患者62例中8例(12.9%)に認められました。報告された事象は、ボーエン病、骨髄異形成症候群 各2例、基底細胞癌、膀胱癌、乳癌、悪性黒色腫、結腸腺癌 各1例でした。

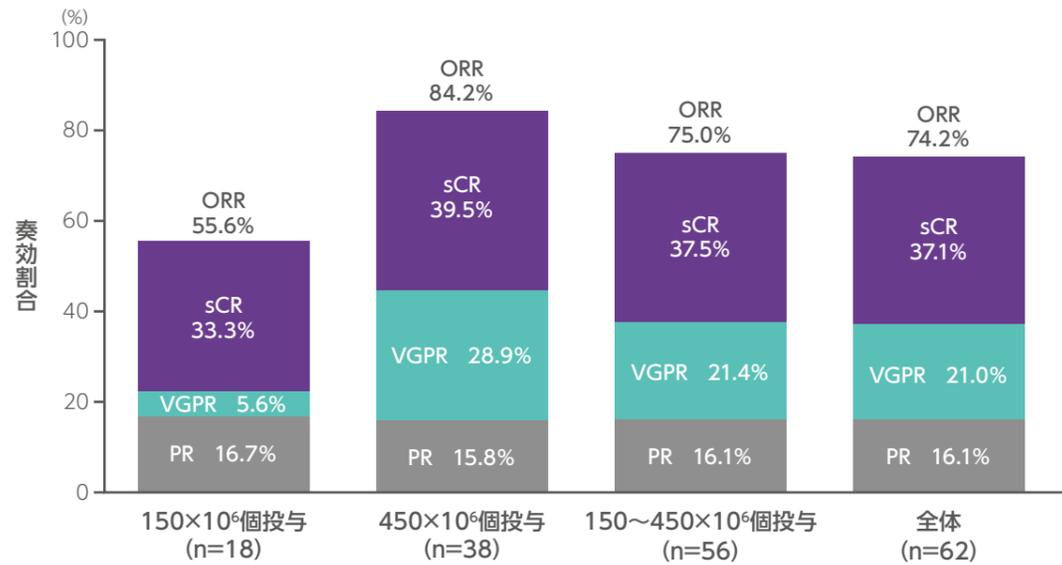
「効能、効果又は性能」、「用法及び用量又は使用方法」に関する詳細は製品情報頁をご参照ください。

ORR (副次評価項目)、VGPR以上の患者の割合 (副次評価項目) 及びCRR (副次評価項目) (Part A及びPart Bの併合解析)

IRC判定

Part AとPart Bを併合した全体におけるORRは74.2% (95%CI: 61.5-84.5) でした。VGPR以上の患者の割合は58.1% (95%CI: 44.8-70.5)、CRRは37.1% (95%CI: 25.2-50.3) でした。
 CAR発現T細胞の目標用量450×10⁶個投与におけるORRは84.2% (95%CI: 68.7-94.0) でした。VGPR以上の患者の割合は68.4% (95%CI: 51.3-82.5)、CRRは39.5% (95%CI: 24.0-56.6) でした。
 その他の目標用量別のORR、VGPR以上の患者の割合、CRR及び最良治療効果は以下のとおりでした。

全奏効割合 (ORR)、VGPR以上の患者の割合及び完全奏効割合 (CRR) (いずれも副次評価項目) (アベクマ投与集団)



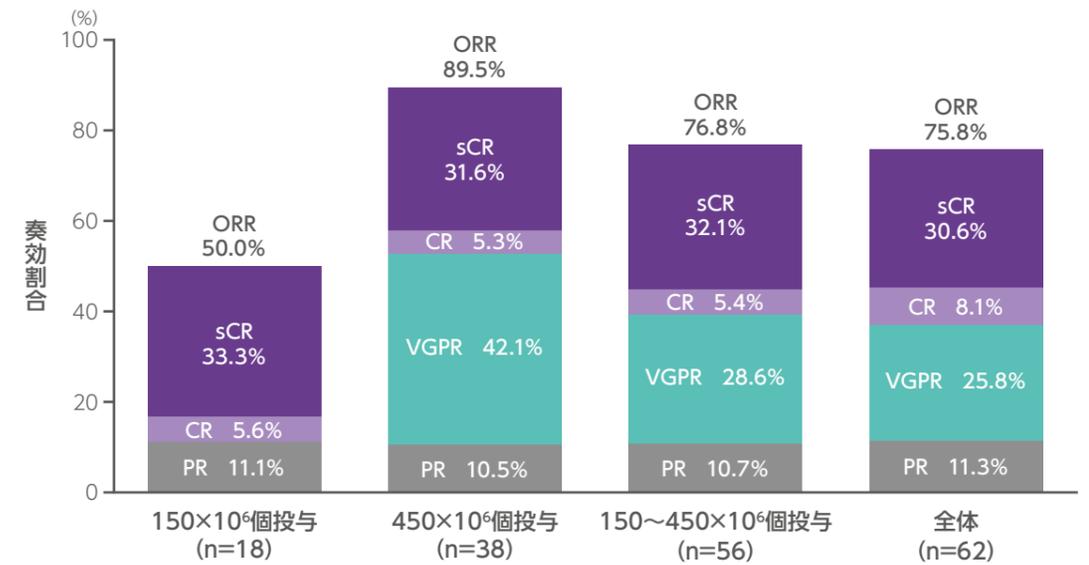
	CAR発現T細胞の目標用量	CAR発現T細胞の目標用量					
		50×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150×10 ⁶ 個投与 (n=18)	450×10 ⁶ 個投与 (n=38)	800×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150~450×10 ⁶ 個投与 (n=56)	全体 (n=62)
ORR	n (%)	1	10(55.6)	32(84.2)	3	42(75.0)	46(74.2)
	(95%CI*)	-	(30.8-78.5)	(68.7-94.0)	-	(61.6-85.6)	(61.5-84.5)
VGPR以上の患者の割合	n (%)	0	7(38.9)	26(68.4)	3	33(58.9)	36(58.1)
	(95%CI*)	-	(17.3-64.3)	(51.3-82.5)	-	(45.0-71.9)	(44.8-70.5)
CRR	n (%)	0	6(33.3)	15(39.5)	2	21(37.5)	23(37.1)
	(95%CI*)	-	(13.3-59.0)	(24.0-56.6)	-	(24.9-51.5)	(25.2-50.3)
最良治療効果、n (%)	厳密完全寛解 (sCR)	0	6(33.3)	15(39.5)	2	21(37.5)	23(37.1)
	完全寛解 (CR)	0	0	0	0	0	0
	最良部分寛解 (VGPR)	0	1(5.6)	11(28.9)	1	12(21.4)	13(21.0)
	部分寛解 (PR)	1	3(16.7)	6(15.8)	0	9(16.1)	10(16.1)
	最小寛解 (MR)	0	1(5.6)	1(2.6)	0	2(3.6)	2(3.2)
	病勢安定 (SD)	2	4(22.2)	3(7.9)	0	7(12.5)	9(14.5)
	病勢進行 (PD)	0	3(16.7)	2(5.3)	0	5(8.9)	5(8.1)

IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定
 * Clopper-Pearson正確CI
 データカットオフ日: 2020年4月7日

治験責任医師判定

Part AとPart Bを併合した全体におけるORRは75.8% (95%CI: 63.3-85.8) でした。VGPR以上の患者の割合は64.5% (95%CI: 51.3-76.3)、CRRは38.7% (95%CI: 26.6-51.9) でした。
 CAR発現T細胞の目標用量450×10⁶個投与におけるORRは89.5% (95%CI: 75.2-97.1) でした。VGPR以上の患者の割合は78.9% (95%CI: 62.7-90.4)、CRRは36.8% (95%CI: 21.8-54.0) でした。
 その他の目標用量別のORR、VGPR以上の患者の割合、CRR及び最良治療効果は以下のとおりでした。

全奏効割合 (ORR)、VGPR以上の患者の割合及び完全奏効割合 (CRR) (いずれも副次評価項目) (アベクマ投与集団)



	CAR発現T細胞の目標用量	CAR発現T細胞の目標用量					
		50×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150×10 ⁶ 個投与 (n=18)	450×10 ⁶ 個投与 (n=38)	800×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150~450×10 ⁶ 個投与 (n=56)	全体 (n=62)
ORR	n (%)	1	9(50.0)	34(89.5)	3	43(76.8)	47(75.8)
	(95%CI*)	-	(26.0-74.0)	(75.2-97.1)	-	(63.6-87.0)	(63.3-85.8)
VGPR以上の患者の割合	n (%)	0	7(38.9)	30(78.9)	3	37(66.1)	40(64.5)
	(95%CI*)	-	(17.3-64.3)	(62.7-90.4)	-	(52.2-78.2)	(51.3-76.3)
CRR	n (%)	0	7(38.9)	14(36.8)	3	21(37.5)	24(38.7)
	(95%CI*)	-	(17.3-64.3)	(21.8-54.0)	-	(24.9-51.5)	(26.6-51.9)
最良治療効果*2、n (%)	厳密完全寛解 (sCR)	0	6(33.3)	12(31.6)	1	18(32.1)	19(30.6)
	完全寛解 (CR)	0	1(5.6)	2(5.3)	2	3(5.4)	5(8.1)
	最良部分寛解 (VGPR)	0	0	16(42.1)	0	16(28.6)	16(25.8)
	部分寛解 (PR)	1	2(11.1)	4(10.5)	0	6(10.7)	7(11.3)

IMWG統一効果判定基準 (2011) に基づく治験責任医師判定
 * 1 Clopper-Pearson正確CI
 * 2 同一あるいはそれ以上の効果カテゴリーで2回以上の連続した評価により確認された奏効のみを含めた。
 データカットオフ日: 2020年4月7日

「効能、効果又は性能」、「用法及び用量又は使用方法」に関する詳細は製品情報頁をご参照ください。

TTR〔探索的評価項目〕(Part A及びPart Bの併合解析)

■ IRC判定

Part AとPart Bを併合したTTR中央値は、CAR発現T細胞の目標用量150~450×10⁶個投与において1.02ヵ月(範囲:0.7-3.1)、450×10⁶個投与において1.02ヵ月(範囲:1.0-3.0)でした。

■ 治験責任医師判定

Part AとPart Bを併合したTTR中央値は、CAR発現T細胞の目標用量150~450×10⁶個投与において1.02ヵ月(範囲:0.5-3.0)、450×10⁶個投与において1.02ヵ月(範囲:0.5-3.0)でした。

その他の目標用量別のTTR中央値は以下のとおりでした。

奏効までの期間 (TTR)〔探索的評価項目〕(アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の目標用量				
	50×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150×10 ⁶ 個投与 (n=18)	450×10 ⁶ 個投与 (n=38)	800×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150~450×10 ⁶ 個投与 (n=56)
奏効例数*	1	9	34	3	43
TTR中央値、月(範囲)	1.02(1.0-1.0)	0.99(0.5-2.0)	1.02(0.5-3.0)	1.02(1.0-2.8)	1.02(0.5-3.0)

IMWG統一効果判定基準(2011)に基づく治験責任医師判定

* 同一あるいはそれ以上の効果カテゴリーで2回以上の連続した評価により確認された奏効のみが考慮された。
データカットオフ日: 2020年4月7日

DOR〔探索的評価項目〕(Part A及びPart Bの併合解析)

■ IRC判定

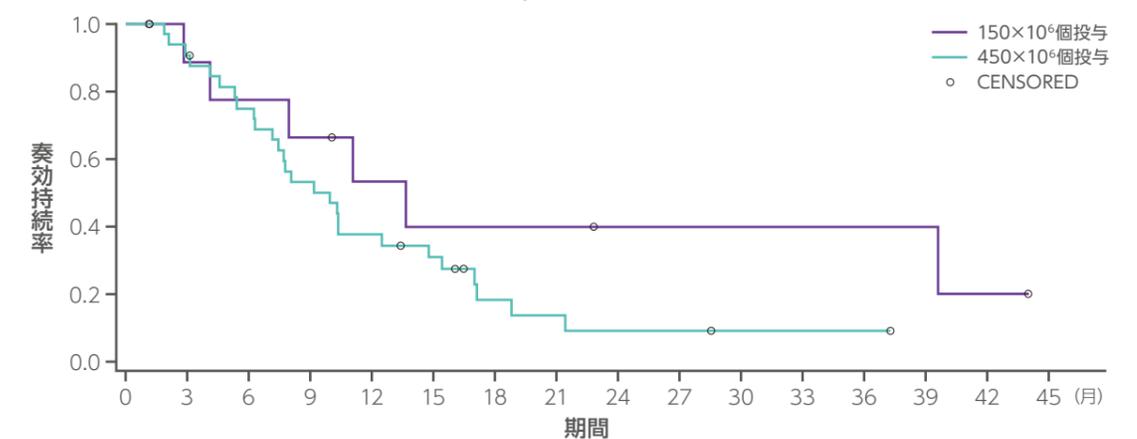
Part AとPart Bを併合したDOR中央値は、CAR発現T細胞の目標用量150~450×10⁶個投与において10.3ヵ月(95%CI:7.4-13.6)、450×10⁶個投与において10.0ヵ月(95%CI:7.2-14.8)でした。

■ 治験責任医師判定

Part AとPart Bを併合したDOR中央値は、CAR発現T細胞の目標用量150~450×10⁶個投与において10.3ヵ月(95%CI:7.5-14.8)、450×10⁶個投与において10.0ヵ月(95%CI:6.3-14.8)でした。

その他の目標用量別のDOR中央値は以下のとおりでした。

奏効が得られた患者における奏効持続期間 (DOR)のKaplan-Meier曲線〔探索的評価項目〕(アベクマ投与集団)



150×10 ⁶ 個投与	9	8	7	6	4	3	3	3	2	2	2	2	2	1	0
450×10 ⁶ 個投与	34	30	24	17	12	9	4	3	2	2	1	1	1	0	

奏効が得られた患者における奏効持続期間 (DOR)〔探索的評価項目〕(アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の目標用量				
	50×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150×10 ⁶ 個投与 (n=18)	450×10 ⁶ 個投与 (n=38)	800×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150~450×10 ⁶ 個投与 (n=56)
奏効例数* ¹	1	9	34	3	43
DOR中央値* ² 、月(95%CI)	1.9(NE-NE)	13.7(2.9-NE)	10.0(6.3-14.8)	12.9(10.9-NE)	10.3(7.5-14.8)

IMWG統一効果判定基準(2011)に基づく治験責任医師判定

* 1 同一あるいはそれ以上の効果カテゴリーで2回以上の連続した評価により確認された奏効(PR以上)のみが考慮された。

* 2 中央値はKaplan-Meier推定に基づく。

データカットオフ日: 2020年4月7日

「効能、効果又は性能」、「用法及び用量又は使用方法」に関する詳細は製品情報頁をご参照ください。

PFS (探索的評価項目) (Part A及びPart Bの併合解析)

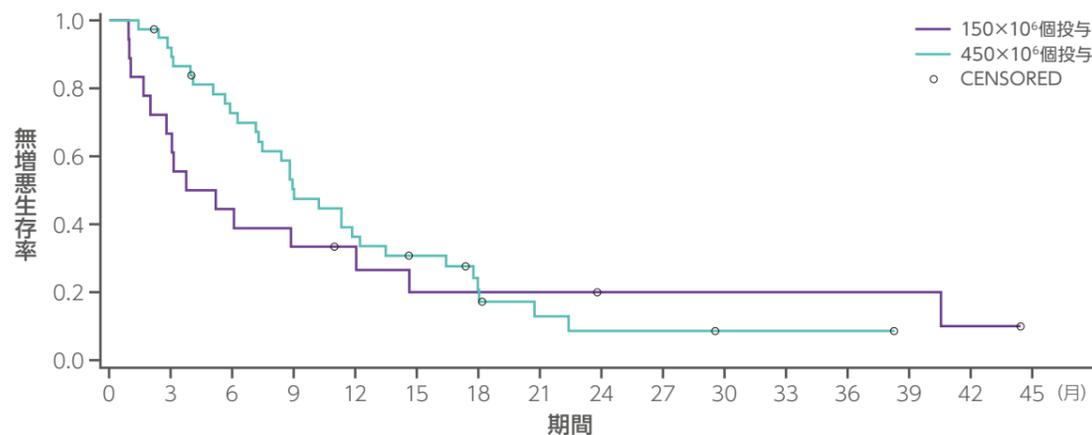
IRC判定

Part AとPart Bを併合したPFS中央値は、CAR発現T細胞の目標用量150~450×10⁶個投与において8.8ヵ月(95%CI: 5.9-11.3)、450×10⁶個投与において9.0ヵ月(95%CI: 7.2-12.2)でした。

治験責任医師判定

Part AとPart Bを併合したPFS中央値は、CAR発現T細胞の目標用量150~450×10⁶個投与において8.8ヵ月(95%CI: 5.9-11.3)、450×10⁶個投与において9.0ヵ月(95%CI: 7.2-12.2)でした。
その他の目標用量別のPFS中央値は以下のとおりでした。

無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線 (探索的評価項目) (アベクマ投与集団)



150×10 ⁶ 個投与	18	12	8	6	5	3	3	2	2	2	2	2	1	0
450×10 ⁶ 個投与	38	34	26	18	13	10	6	3	2	2	1	1	1	0

無増悪生存期間 (PFS) (探索的評価項目) (アベクマ投与集団)

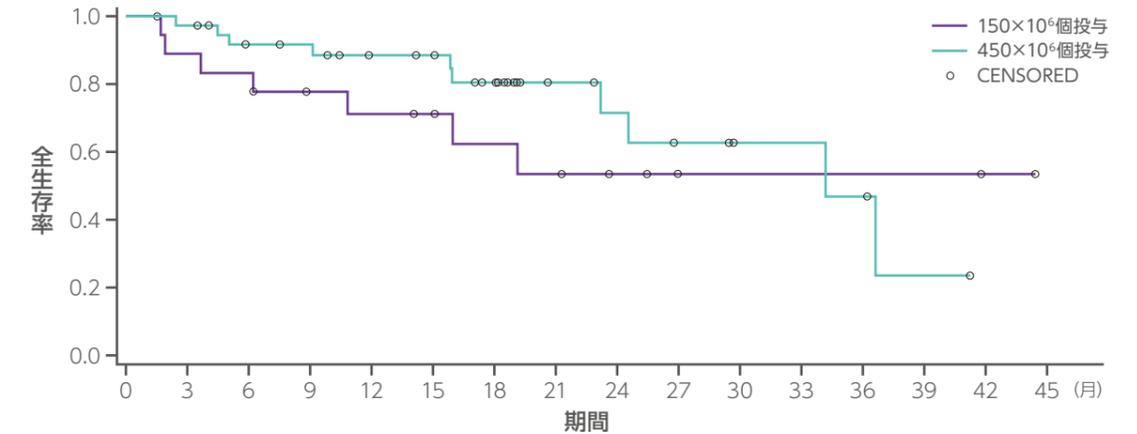
	CAR発現T細胞の目標用量				
	50×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150×10 ⁶ 個投与 (n=18)	450×10 ⁶ 個投与 (n=38)	800×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150~450×10 ⁶ 個投与 (n=56)
PFS中央値*、月(95%CI)	2.1(1.1-2.9)	4.5(2.0-12.0)	9.0(7.2-12.2)	13.9(11.9-NE)	8.8(5.9-11.3)
無増悪生存率*、%(SE)					
6ヵ月	-	44.4(11.7)	72.7(7.4)	-	63.5(6.5)
12ヵ月	-	33.3(11.1)	36.3(8.0)	-	35.2(6.5)
18ヵ月	-	20.0(9.9)	20.8(7.1)	-	20.7(5.7)
24ヵ月	-	20.0(9.9)	8.6(5.5)	-	13.1(5.1)
30ヵ月	-	20.0(9.9)	8.6(5.5)	-	13.1(5.1)
36ヵ月	-	20.0(9.9)	8.6(5.5)	-	13.1(5.1)
42ヵ月	-	10.0(8.6)	NE	-	6.6(5.3)

IMWG統一効果判定基準(2011)に基づく治験責任医師判定
* 中央値及び無増悪生存率はKaplan-Meier推定に基づく。
データカットオフ日: 2020年4月7日

OS (探索的評価項目) (Part A及びPart Bの併合解析)

Part AとPart Bを併合したOS中央値は、CAR発現T細胞の目標用量150~450×10⁶個投与において36.6ヵ月(95%CI: 23.2-NE)、450×10⁶個投与において34.2ヵ月(95%CI: 23.2-NE)でした。
その他の目標用量別のOS中央値は以下のとおりでした。

全生存期間 (OS) のKaplan-Meier曲線 (探索的評価項目) (アベクマ投与集団)



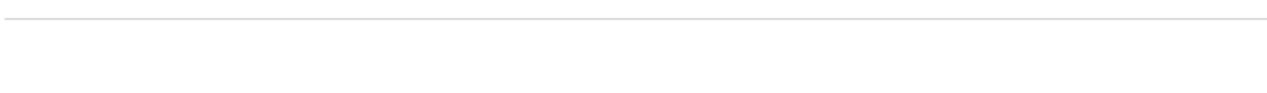
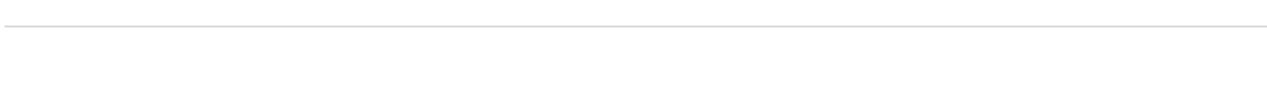
150×10 ⁶ 個投与	18	16	15	12	11	9	7	6	4	2	2	2	2	1	0
450×10 ⁶ 個投与	38	36	31	30	24	23	18	10	8	6	4	4	3	1	0

全生存期間 (OS) (探索的評価項目) (アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の目標用量				
	50×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150×10 ⁶ 個投与 (n=18)	450×10 ⁶ 個投与 (n=38)	800×10 ⁶ 個投与 (n=3)	150~450×10 ⁶ 個投与 (n=56)
OS中央値*、月(95%CI)	6.0(5.1-9.3)	NE(10.8-NE)	34.2(23.2-NE)	21.2(19.2-NE)	36.6(23.2-NE)
全生存率*、%(SE)					
6ヵ月	-	83.3(8.8)	91.6(4.7)	-	88.9(4.3)
12ヵ月	-	71.3(10.9)	88.5(5.4)	-	82.7(5.3)
18ヵ月	-	62.4(12.7)	80.5(7.3)	-	74.5(6.6)
24ヵ月	-	53.5(13.6)	71.5(10.7)	-	65.7(8.3)
30ヵ月	-	53.5(13.6)	62.6(12.5)	-	60.2(9.2)
36ヵ月	-	53.5(13.6)	46.9(16.5)	-	50.2(12.0)
42ヵ月	-	53.5(13.6)	NE	-	37.6(14.1)

* 中央値及び全生存率はKaplan-Meier推定に基づく。
データカットオフ日: 2020年4月7日

「効能、効果又は性能」、「用法及び用量又は使用方法」に関する詳細は製品情報頁をご参照ください。



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】

- 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管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。
- 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）
- 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】

- 再使用禁止
- 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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3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>**

- 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。
 - 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>**
- 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。
 - 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。

- 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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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、当該白血球の用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など、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。

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（乾燥弱毒生麻しんワクチン、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

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）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)}

- (1)**サイトカイン放出症候群**（81.9％）：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（2.5％）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**（32.7％）：錯乱状態（7.0％）、脳症（3.5％）、失語症（4.0％）、幻覚（2.0％）、精神状態変化（2.0％）、譫妄（1.5％）、嗜眠（2.0％）、振戦（3.5％）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**（18.6％）：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（7.0％）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**（61.8％）：重度の好中球減少（54.8％）、血小板減少（37.2％）、貧血（31.2％）、リンパ球減少（13.6％）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**（10.1％）：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**（1.0％）、**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**（0.5％）：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^{※1)}

	10％以上	1～10％	1％未満
血液及びリンパ系障害	白血球減少症		播種性血管内凝固
代謝及び栄養障害		低リン酸血症、食欲減退、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、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、認知障害、注意力障害、書字障害、錯感覚、傾眠、構語障害、不全身麻痺、記憶障害、失神	運動失調、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		下痢、悪心、嘔吐	便秘、胃腸出血
肝胆道系障害		高ビリルビン血症	
皮膚障害		そう痒症、発疹、脱毛症	
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、無力症、悪寒、末梢性浮腫、歩行障害、倦怠感、疼痛	浮腫

	10％以上	1～10％	1％未満
臨床検査		C-反応性蛋白増加、AST増加、ALT増加、血中アルカリホスファターゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、血中フィブリノゲン減少、血中クレアチニン増加、血清フェリチン増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、CD4リンパ球減少、γ-グルトミルトランスフェラーゼ増加	血中ブドウ糖増加
その他		免疫抑制、霧視	

注1)副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅱ相試験及び海外第I相試験のすべての目標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。

<p>●その他の詳細につきましては、製品添付文書をご参照ください。また、添付文書の改訂にご留意ください。</p>	<p>2022年1月作成（第1版）</p>
--	-----------------------