

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する
アベクマの有効性と安全性

国際共同第Ⅱ相試験

(BB2121-MM-001試験/KarMMa試験)



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TM 点滴静注

Abecma

イデカブタゲン ビクルユーセル

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。

国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験 /KarMMa試験)

1) 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)

2) Munshi NC et al.: N Engl J Med 2021; 384 (8) : 705-716

〔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。

目的: 再発又は難治性の多発性骨髄腫 (MM) 患者を対象に、アベクマの有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン: オープンラベル、単群、多施設共同、第Ⅱ相試験

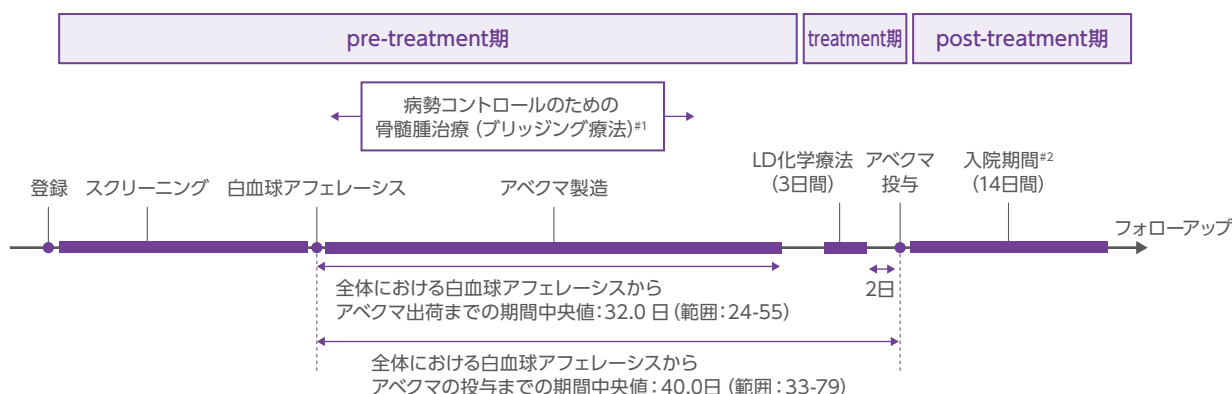
対象: 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤、抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む3レジメン以上のMMに対する前治療歴を有し、直近の治療に対して難治性のMM患者149例 (登録時、日本人患者9例を含む) のうちのアベクマ投与例137例 (日本人患者9例を含む)

投与方法: 本試験はpre-treatment期、treatment期、post-treatment期の3期間で構成された。pre-treatment期では、スクリーニングで適格性が確認された患者に対し、白血球アフェレーシスを実施した。なお、必要に応じてアベクマ製造中のMMの病勢コントロールを目的としたブリッジング療法が実施可能であった。ただし、ブリッジング療法の最終投与は、リンパ球除去 (LD) 化学療法の開始14日前までに終了していなければならなかった。ブリッジング療法は、コルチコステロイド、アルキル化剤、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤若しくは抗CD38抗体の単剤又は併用投与が可能であった。

アベクマの製造が成功した場合はtreatment期に移行し、アベクマ投与開始5日前から、フルダラビン ($30\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$) 及びシクロホスファミド ($300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$) によるLD化学療法を3日間 (1サイクル) 実施し、LD化学療法終了後、アベクマを静脈内投与した (単回投与)*¹。アベクマの目標用量はCAR発現T細胞として $150\sim 450\times 10^6$ 個 (150×10^6 個、 300×10^6 個、 450×10^6 個) の用量範囲であり*²、実際の投与量としては目標用量の上限 450×10^6 個から20%の範囲内である 540×10^6 個までを許容範囲とした。

サイトカイン放出症候群及び神経系事象発現のリスクをモニタリングするため、患者はアベクマ投与日 (Day 0) から投与後Day 14まで入院することとした。

アベクマ投与後はpost-treatment期に移行した。最良治療効果が病勢安定 (SD) 以上であった患者では、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、かつ凍結保存したアベクマが利用可能な場合は、LD化学療法を含むアベクマの再投与を可能とした。post-treatment期では、安全性、本品細胞の増殖及び持続性、HRQoL、骨髄腫に対する治療効果、疾患状態等を規定時点で評価し、アベクマ投与後24ヵ月間以上又はPDが確認されるまでのいずれか長い方まで追跡調査した。なお、アベクマ投与後24ヵ月以内にPDが確認された患者は24ヵ月まで本試験を継続し、必要な評価項目を収集した。無増悪で経過している患者は最長5年間評価データを収集することとした。



#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日目まで入院とした。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。

【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、 $10\text{mL}/\text{分}$ 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。

試験概要^{1,2)}

主要評価項目:全奏効割合 (ORR)

副次評価項目:完全奏効割合 (CRR)、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)、PR 以上の奏効までの期間 (TTR)、奏効持続期間 (DOR)、無増悪生存期間 (PFS)、無増悪期間 (TTP)、全生存期間 (OS)、安全性^{*3}、健康関連QOL (HRQoL) など

判定基準:ORR、CRR、TTR、DOR、PFS、TTPは、IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づき独立治療効果判定委員会 (IRC) が判定した。MRDはNGSを用いて評価した。

解析計画:(主要評価項目 (ORR)・副次評価項目 (CRR)) 有効性の解析はアベクマ投与集団^{*4}を対象に実施した。ORRの解析では、まず、日本人患者を除くアベクマ投与患者128例に対し、①帰無仮説をORR 50%以下として仮説検定 (片側有意水準2.5%) を行い、①が検証された場合には、②帰無仮説をCRR 10%以下として仮説検定 (片側有意水準2.5%) を行った。①及び②が検証された場合には、日本人患者を含む全体を対象に、同一の解析を行うこととした。CAR発現T細胞の目標用量150～450×10⁶個でのORR及びCRRはWald信頼区間 (CI) を用いた。目標用量300×10⁶個、450×10⁶個でのORR及びCRRはClopper-Pearson正確CIを用いた。なおCRRはCR又はsCRを達成した患者の割合と定義した。

(副次評価項目) アベクマ投与集団を対象として解析を行った。MRDの解析では、CR以上かつMRD陰性を達成した患者の割合 (CR達成前3ヵ月以内からPD又は死亡が認められるまでにCR以上かつMRD陰性[感度10⁻⁵]を達成した患者の割合)、VGPR以上かつMRD陰性を達成した患者の割合 (VGPR達成前3ヵ月以内からPD又は死亡が認められるまでにVGPR以上かつMRD陰性を達成した患者の割合) を、95%CIとともに示した。また、MRD陰性かつCR以上を達成した患者の割合を主解析とし、帰無仮説をMRD陰性割合10%以下として仮説検定 (片側有意水準2.5%) を行った。DOR、PFS、TTP、OSはKaplan-Meier法を用いて中央値及び95%CIを推定した。DORの解析では、最良治療効果別 (CR以上、VGPR、PR) の解析も行った。また、MRD、DOR解析では目標用量別の解析も行った。

HRQoLは患者報告アウトカムをEORTC-QLQ-C30、EQ-5D-5L及びEORTC-QLQ-MY20を用いて評価した。

有害事象は、アベクマ投与集団を対象に要約し、白血球アフェレーシスからLD化学療法実施までの期間に発現した有害事象は含めなかった。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。

(サブグループ解析) サブグループ解析は日本人患者が含まれていない2019年10月16日カットオフデータを用いて行った。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、民族、アベクマの目標用量、抗CD38抗体への抵抗性、double-refractory^{*5}、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、penta-refractory^{*6}) での解析を行った。

* 1 アベクマの製造に失敗又は収量が150×10⁶個未満の患者は、2回目のアベクマ製造を行うことが可能であった。また、出荷規格に適合しない場合には、CAR T Material Review Boardが出荷規格に適合しない事象及び患者の臨床状態をレビューした上で例外出荷の可否を提言することとし、治験責任医師が同意した場合には例外出荷を可能とした。当該製品が投与された患者は、アベクマ投与集団に含めた。

* 2 本試験の開始時点ではアベクマの目標用量範囲をCAR発現T細胞150～300×10⁶個としていたが、途中で本試験及び海外第I相試験 (CRB-401試験) の安全性及び有効性の予備的解析結果に基づき治験実施計画書を改訂し、目標用量範囲を150～450×10⁶個に変更した。日本人患者は当該改訂以降に組み入れられ、全例に目標用量450×10⁶個が投与された。

* 3 初回投与後に報告された安全性データを示す。

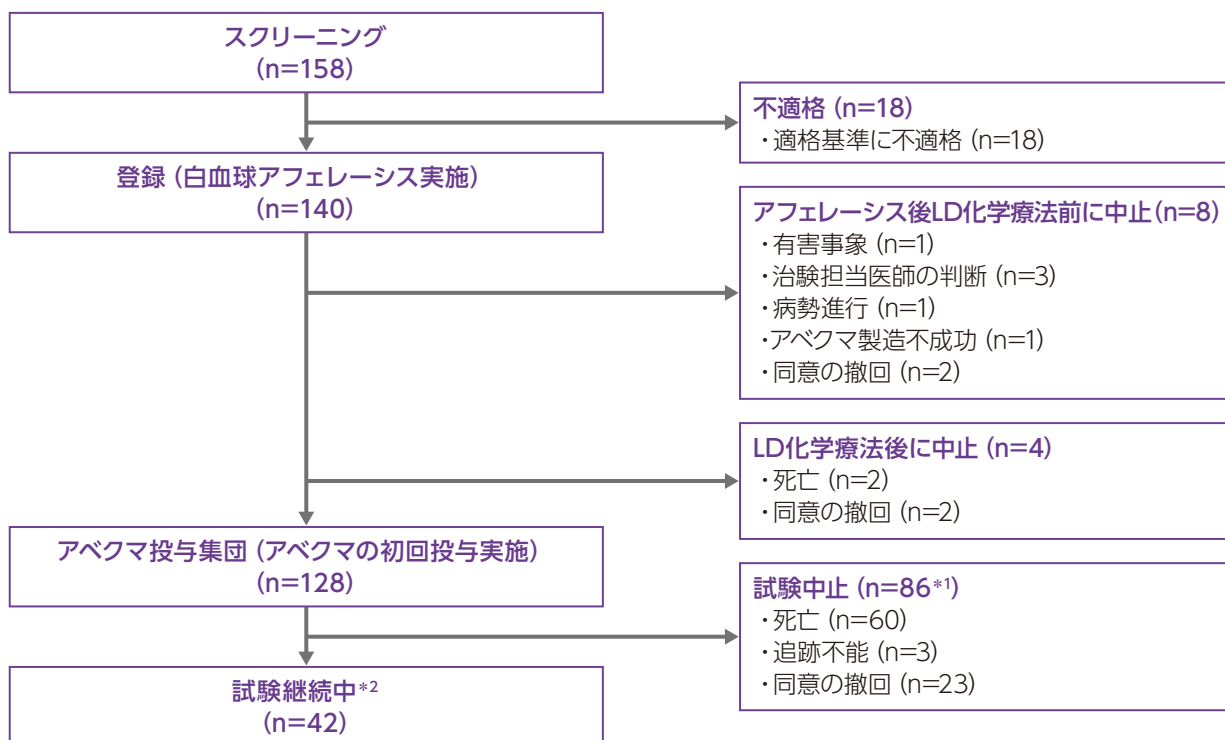
* 4 スクリーニング後に白血球アフェレーシスが実施された患者のうち、アベクマが投与されたすべての患者。

* 5 免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤に治療抵抗性

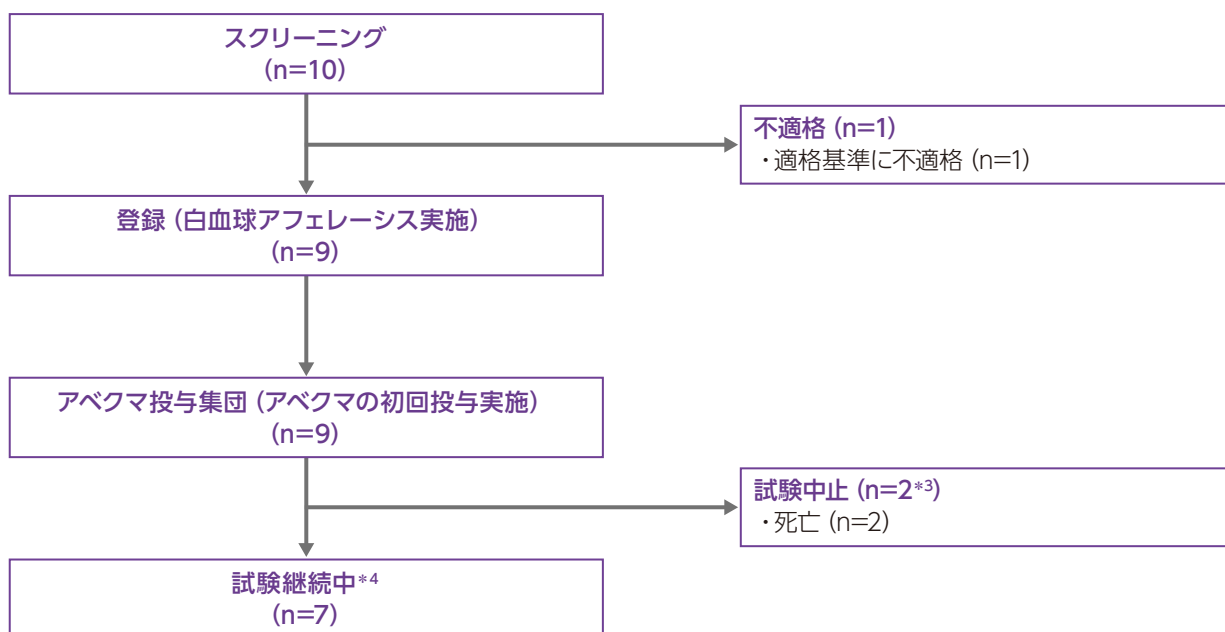
* 6 2種類の免疫調節薬 [レナリドミド、ポマリドミド]、2種類のプロテアソーム阻害剤 [ボルテゾミド、カルフィルゾミド]、及び1種類の抗CD38抗体 [ダラツマブ] に治療抵抗性

患者フロー

外国人患者



日本人患者



*1 アベクマの初回投与後、再投与期に入ることなく中止した62例及び再投与期間中に中止した24例を含む。

*2 アベクマの初回投与後、再投与期に入ることなく継続している33例及び再投与期に入って継続中の9例を含む。再投与後の追跡調査中の患者には、再投与のためのスクリーニングを受け、データカットオフ時点で中止していない患者が含まれ、実際に再投与を受けたか否かは問わない。

*3 アベクマの初回投与後、再投与期に入ることなく試験を中止した。再投与期はスクリーニング、ベースライン検査、再投与、再投与後の追跡調査で構成される。

*4 7例全例がアベクマの初回投与後、再投与期に入ることなく継続している。

データカットオフ日：2020年12月21日

「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。

外国人患者 患者背景 (アベクマ投与集団)

		CAR発現T細胞の目標用量			
		150×10 ⁶ 個 (n=4)	300×10 ⁶ 個 (n=70)	450×10 ⁶ 個 (n=54)	150~450×10 ⁶ 個 (n=128)
年齢	中央値、歳(範囲)	54.0(49-69)	60.5(33-76)	62.0(43-78)	60.5(33-78)
年齢分布	65歳未満	3(75.0)	47(67.1)	33(61.1)	83(64.8)
	65歳以上	1(25.0)	23(32.9)	21(38.9)	45(35.2)
	75歳未満	4(100.0)	69(98.6)	51(94.4)	124(96.9)
	75歳以上	0	1(1.4)	3(5.6)	4(3.1)
性別	男性	4(100.0)	38(54.3)	34(63.0)	76(59.4)
	女性	0	32(45.7)	20(37.0)	52(40.6)
ECOG PS	0	3(75.0)	31(44.3)	23(42.6)	57(44.5)
	1	1(25.0)	38(54.3)	29(53.7)	68(53.1)
	2 ^{*1}	0	1(1.4)	2(3.7)	3(2.3)
ベースラインに おける細胞遺伝学的 異常	高リスク ^{*2}	1(25.0)	20(28.6)	24(44.4)	45(35.2)
	高リスクではない	3(75.0)	38(54.3)	25(46.3)	66(51.6)
	評価不能/不明	0	12(17.1)	5(9.3)	17(13.3)
MMに対する ブリッジング療法	あり	4(100.0)	61(87.1)	47(87.0)	112(87.5)
	なし	0	9(12.9)	7(13.0)	16(12.5)
MMの前治療 レジメン数 ^{*3}	中央値(範囲)	8.5(4-12)	6.0(3-16)	5.0(3-13)	6.0(3-16)
	3レジメン	0	8(11.4)	7(13.0)	15(11.7)
	4レジメン	1(25.0)	8(11.4)	10(18.5)	19(14.8)
	5レジメン	0	11(15.7)	11(20.4)	22(17.2)
	6レジメン	1(25.0)	12(17.1)	10(18.5)	23(18.0)
	7レジメン以上	2(50.0)	31(44.3)	16(29.6)	49(38.3)
MMに対する 幹細胞移植歴	あり	4(100.0)	67(95.7)	49(90.7)	120(93.8)
	1回	1(25.0)	44(62.9)	31(57.4)	76(59.4)
	2回以上	3(75.0)	23(32.9)	18(33.3)	44(34.4)
前治療への 抵抗性 ^{*4}	免疫調節薬	4(100.0)	70(100.0)	52(96.3)	126(98.4)
	プロテアソーム阻害剤	4(100.0)	63(90.0)	49(90.7)	116(90.6)
	抗CD38モノクローナル 抗体製剤	4(100.0)	66(94.3)	50(92.6)	120(93.8)
	ダラツマブ	3(75.0)	61(87.1)	45(83.3)	109(85.2)
	double-refractory	4(100.0)	63(90.0)	47(87.0)	114(89.1)
	triple-refractory	4(100.0)	60(85.7)	44(81.5)	108(84.4)
	penta-refractory	1(25.0)	24(34.3)	8(14.8)	33(25.8)
髄外性形質細胞腫 の有無	あり	0	34(48.6)	16(29.6)	50(39.1)
	なし	4(100.0)	36(51.4)	38(70.4)	78(60.9)

特に指定のない限り、n (%)

*1 適格性確認時のECOG PSスコアは2未満であったが、LD化学療法開始前のベースライン時のECOG PSスコアは2に悪化していた。

*2 del 17p、t(4;14)、又はt(14;16)

*3 導入療法は、造血幹細胞移植及び維持療法の有無を問わず1レジメンとした。ブリッジング療法は前治療には含まれない。

*4 double-refractoryは免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤に対して、triple-refractoryは免疫調節薬、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に対して、penta-refractoryは免疫調節薬(レナリドミド及びボマリドミド)、プロテアソーム阻害剤(ボルテゾミブ及びカルフィルゾミブ)及び抗CD38モノクローナル抗体製剤(ダラツマブ)すべてに対して治療抵抗性を示す患者と定義した。

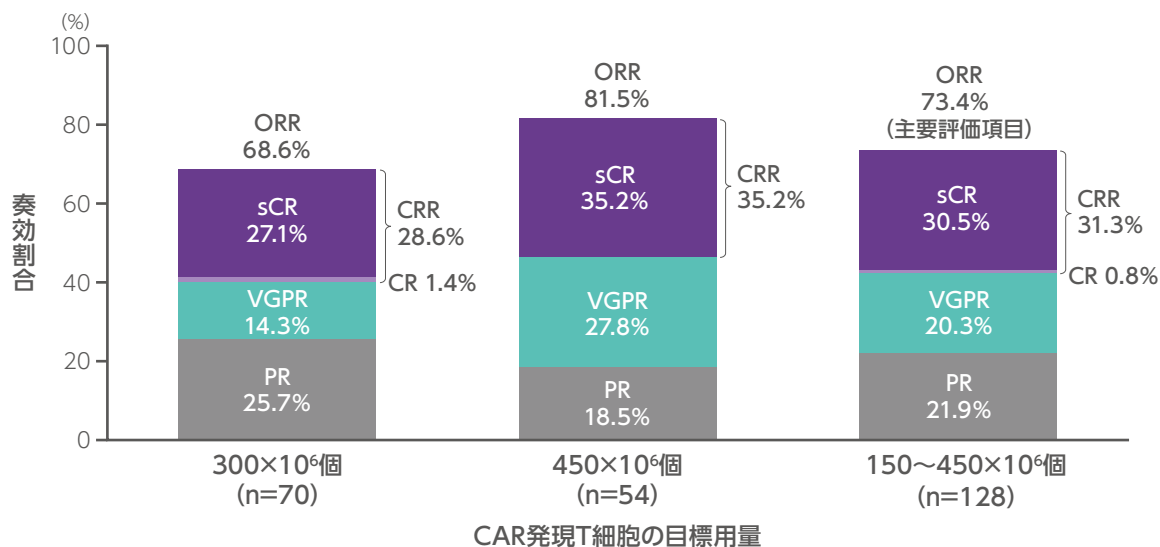
データカットオフ日: 2020年12月21日

ORR〔主要評価項目〕及びCRR〔副次評価項目〕

CAR発現T細胞の目標用量が150～450×10⁶個投与の外国人患者におけるORRは73.4% (95%CI: 65.8-81.1)であり、ORRに対する片側検定の結果、帰無仮説 ($H_0 \leq 50\%$) は棄却されました ($p < 0.0001$ 、片側検定、有意水準 $\alpha = 0.025$)。同様に、CRRは31.3% (95%CI: 23.2-39.3) であり、CRRに対する片側検定の結果、帰無仮説 ($H_0 \leq 10\%$) は棄却されました ($p < 0.0001$ 、片側検定、有意水準 $\alpha = 0.025$)。

また、目標用量が300×10⁶個、450×10⁶個投与の外国人患者におけるORRは68.6% (95%CI: 56.4-79.1)、81.5% (95%CI: 68.6-90.7)、CRRは28.6%、35.2%でした。

全奏効割合 (ORR) (主要評価項目) 及び完全奏効割合 (CRR) (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			
		150×10 ⁶ 個 (n=4)	300×10 ⁶ 個 (n=70)	450×10 ⁶ 個 (n=54)	150～450×10 ⁶ 個 (n=128)
ORR	n (%) ^{*1}	2	48 (68.6)	44 (81.5)	94 (73.4)
	(95%CI) ^{*2}	-	(56.4-79.1)	(68.6-90.7)	(65.8-81.1)
	p値 ^{*3}	-	-	-	p<0.0001
CRR	n (%) ^{*1}	1	20 (28.6)	19 (35.2)	40 (31.3)
	(95%CI) ^{*2}	-	-	-	(23.2-39.3)
	p値 ^{*3}	-	-	-	p<0.0001
最良治療効果、 n (%)	厳密完全寛解 (sCR)	1	19 (27.1)	19 (35.2)	39 (30.5)
	完全寛解 (CR)	0	1 (1.4)	0	1 (0.8)
	最良部分寛解 (VGPR)	1	10 (14.3)	15 (27.8)	26 (20.3)
	部分寛解 (PR)	0	18 (25.7)	10 (18.5)	28 (21.9)
	最小寛解 (MR)	0	2 (2.9)	0	2 (1.6)
	病勢安定 (SD)	1	14 (20.0)	7 (13.0)	22 (17.2)
	病勢進行 (PD)	1	6 (8.6)	1 (1.9)	8 (6.3)
	推定不可 (NE) ^{*4}	0	0	2 (3.7)	2 (1.6)

※ 150、300及び450×10⁶個の各用量別のデータはサブグループ解析である。

IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定

※ 1 ORRはPR以上の奏効を示した患者の割合、CRRはCR以上の奏効を示した患者の割合とした。

※ 2 300×10⁶個、450×10⁶個ではClopper-Pearson正確CI、150～450×10⁶個ではWald CIを用いた。

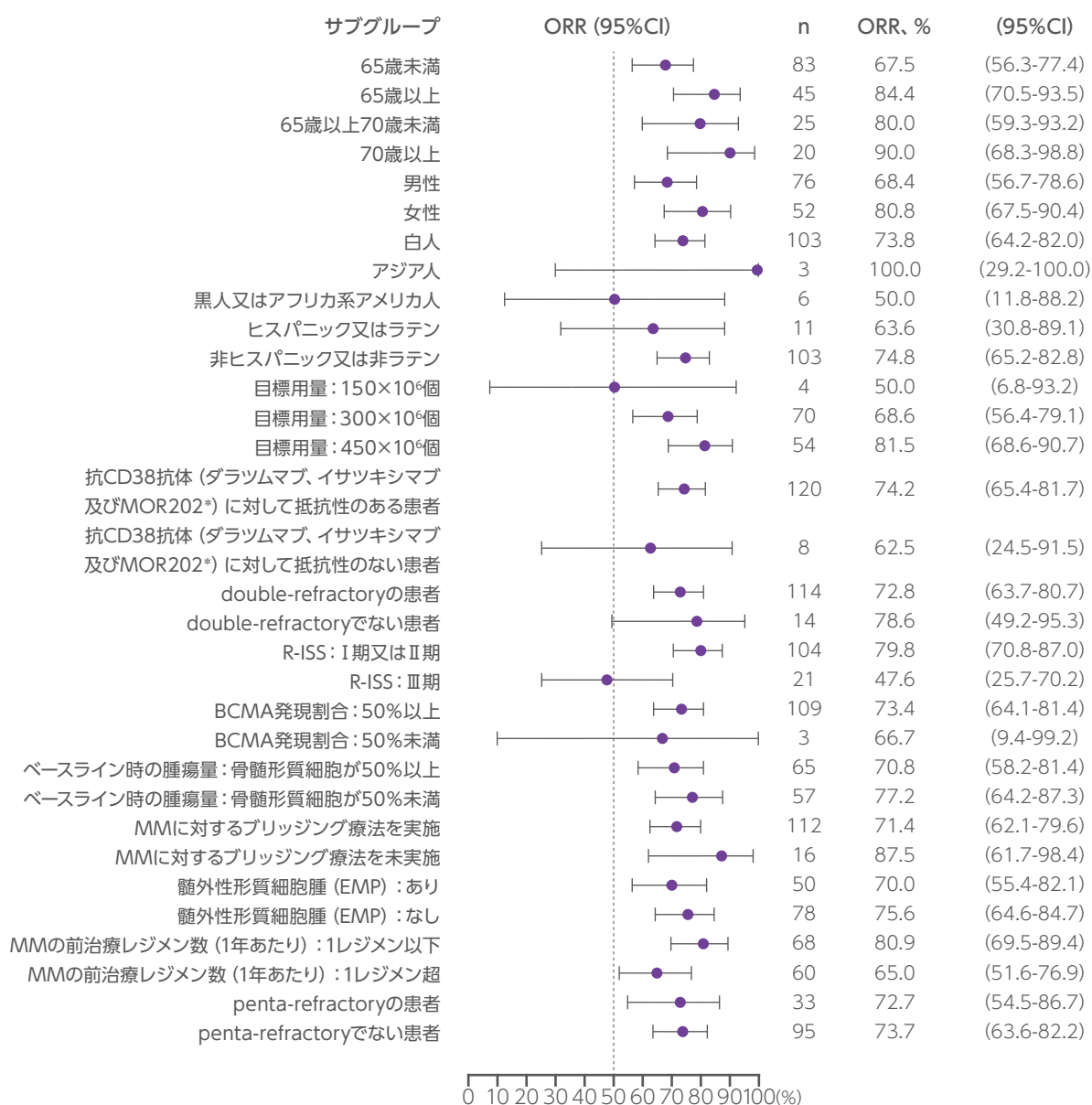
※ 3 一標本二項検定による片側p値 (正規近似)

※ 4 効果判定データがない、又は判定不能であった患者を含む。

データカットオフ日: 2019年10月16日

外国人患者 ORR〔主要評価項目のサブグループ解析〕

サブグループ別のORR (アベクマ対象集団)



* 国内未承認

データカットオフ日：2019年10月16日

「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。

外国人患者 NGSを用いて評価したMRD〔副次評価項目〕

外国人患者でCR以上かつMRD陰性を達成した患者の割合は、CAR発現T細胞の目標用量が150～450×10⁶個投与で25.0% (95%CI: 17.8-33.4)、300×10⁶個投与で24.3% (95%CI: 14.8-36.0)、450×10⁶個投与では25.9% (95%CI: 15.0-39.7) でした。

CR以上かつMRD陰性を達成した患者の割合 (アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の目標用量		
	150×10 ⁶ 個 (n=4)	300×10 ⁶ 個 (n=70)	450×10 ⁶ 個 (n=54)
CR以上の患者数、n	1	20	21
CR以上かつMRD陰性 (検出感度10 ⁻⁵ のNGS) を達成した患者数* ¹ 、n (%)	1	17 (24.3)	14 (25.9)
(95%CI* ²)	-	(14.8-36.0)	(15.0-39.7)

IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定

* 1 IRC判定によりCR以上の奏効を達成し、かつCR以上を達成する3ヵ月前からPD/死亡に至るまでの期間にMRD陰性を達成した患者と定義した。

* 2 Clopper-Pearson正確CI

データカットオフ日: 2020年12月21日

外国人患者 TTR〔副次評価項目〕

奏効が得られた外国人患者におけるTTR中央値は、CAR発現T細胞の目標用量が150～450×10⁶個投与で1.0ヵ月 (範囲: 0.5-8.8)、300×10⁶個投与で1.0ヵ月 (範囲: 0.5-8.8)、450×10⁶個投与で1.0ヵ月 (範囲: 0.9-2.0) でした。

奏効が得られた患者における奏効までの期間 (TTR) (アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の目標用量		
	150×10 ⁶ 個 (n=4)	300×10 ⁶ 個 (n=70)	450×10 ⁶ 個 (n=54)
奏効例数*	2	48	44
TTR中央値、月 (範囲)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (0.5-8.8)	1.0 (0.9-2.0)

※ 150、300及び450×10⁶個の各用量別のデータはサブグループ解析である。

IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定

* 奏効はsCR、CR、VGPR又はPRの達成と定義。

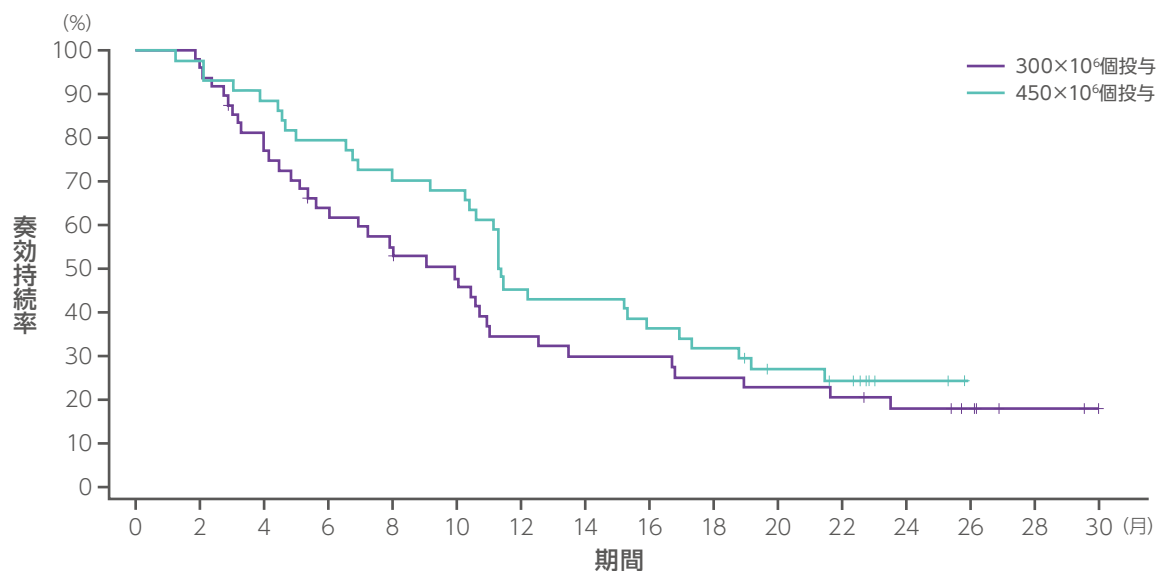
データカットオフ日: 2020年12月21日

「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。

外国人患者 DOR〔副次評価項目〕

奏効が得られた外国人患者におけるDOR中央値は、CAR発現T細胞の目標用量が $150 \sim 450 \times 10^6$ 個投与で10.94ヵ月(95%CI: 9.03-11.43)、 300×10^6 個投与で9.92ヵ月(95%CI: 5.62-11.04)、 450×10^6 個投与で11.33ヵ月(95%CI: 10.25-16.92)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(アベクマ投与集団)



300×10 ⁶ 個投与	48	46	36	29	24	21	15	13	13	11	10	9	7	5	2	0
450×10 ⁶ 個投与	44	42	39	35	31	30	20	19	16	14	10	8	2	0	0	

奏効が得られた患者における奏効持続期間(DOR) (アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の目標用量		
	150×10 ⁶ 個 (n=4)	300×10 ⁶ 個 (n=70)	450×10 ⁶ 個 (n=54)
奏効例数 ^{*1}	2	48	44
DOR中央値 ^{*2} 、月(95%CI)	15.79(2.79-28.78)	9.92(5.62-11.04)	11.33(10.25-16.92)

IMWG統一効果判定基準(2016)に基づくIRC判定

*1 奏効はsCR、CR、VGPR又はPRの達成と定義。

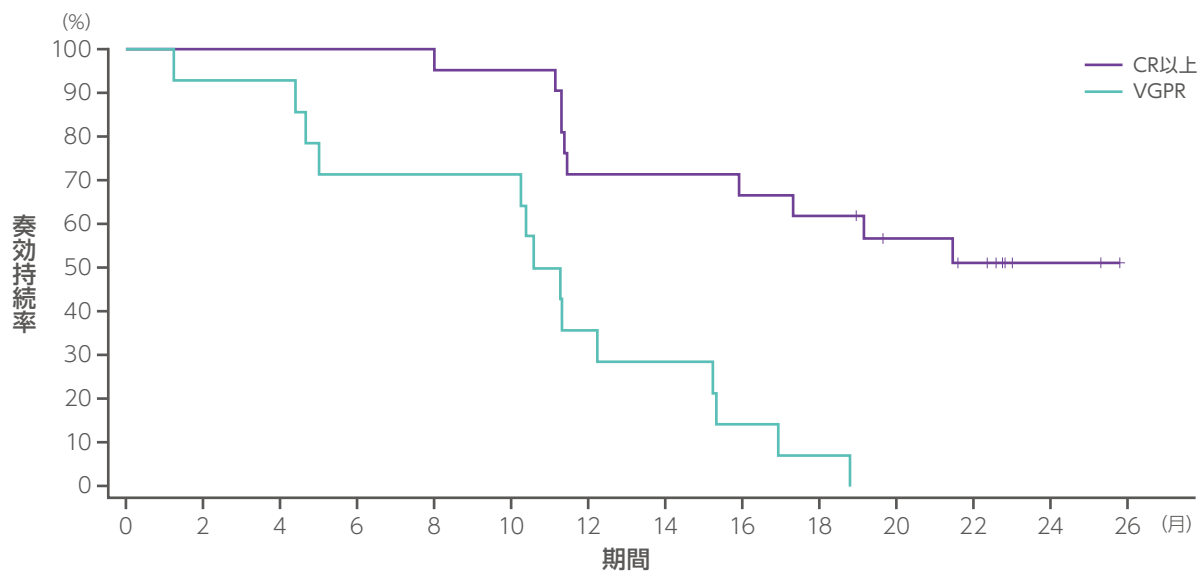
*2 中央値はKaplan-Meier法に基づく。

データカットオフ日: 2020年12月21日

最良治療効果別のDOR〔副次評価項目〕

CAR発現T細胞の目標用量が 450×10^6 個投与の外国人患者における最良治療効果別のDOR中央値は、CR以上の患者でNE (95%CI: 11.43-NE)、VGPRの患者で10.92ヵ月 (95%CI: 4.67-15.21)、PRの患者で4.53ヵ月 (95%CI: 1.94-6.90) でした。

最良治療効果別の奏効持続期間 (DOR) のKaplan-Meier曲線 (アベクマ投与集団)



CR以上	21	21	21	21	20	20	15	15	14	13	10	8	2	0
VGPR	14	13	13	10	10	10	5	4	2	1	0	0	0	0

奏効が得られた患者における奏効持続期間 (DOR) (アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の目標用量: 450×10^6 個			
	奏効患者*1 (n=44)	CR以上の患者 (n=21)	VGPRの患者 (n=14)	PRの患者 (n=9)
DOR中央値*2、 月 (95%CI)	11.33 (10.25-16.92)	NE (11.43-NE)	10.92 (4.67-15.21)	4.53 (1.94-6.90)

IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定

*1 奏効はsCR、CR、VGPR又はPRの達成と定義。

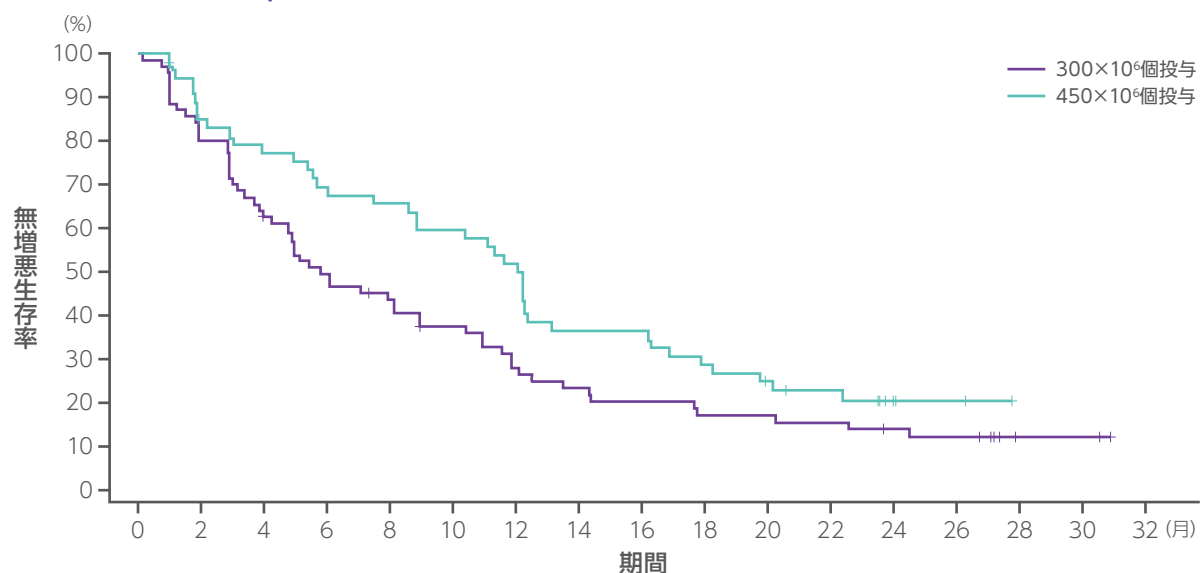
*2 中央値はKaplan-Meier法に基づく。

データカットオフ日: 2020年12月21日

外国人患者 PFS〔副次評価項目〕

外国人患者におけるPFS中央値は、CAR発現T細胞の目標用量が $150 \sim 450 \times 10^6$ 個投与で8.57ヵ月(95%CI: 5.55-11.56)、 300×10^6 個投与で5.78ヵ月(95%CI: 4.21-8.94)、 450×10^6 個投与で12.22ヵ月(95%CI: 8.57-13.14)でした。

無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線 (アベクマ投与集団)



300×10 ⁶ 個投与	70	56	43	34	29	24	18	15	13	11	11	10	8	7	2	2	0
450×10 ⁶ 個投与	54	44	40	36	34	31	27	19	19	15	12	10	3	2	0	0	

無増悪生存期間 (PFS) (アベクマ投与集団)

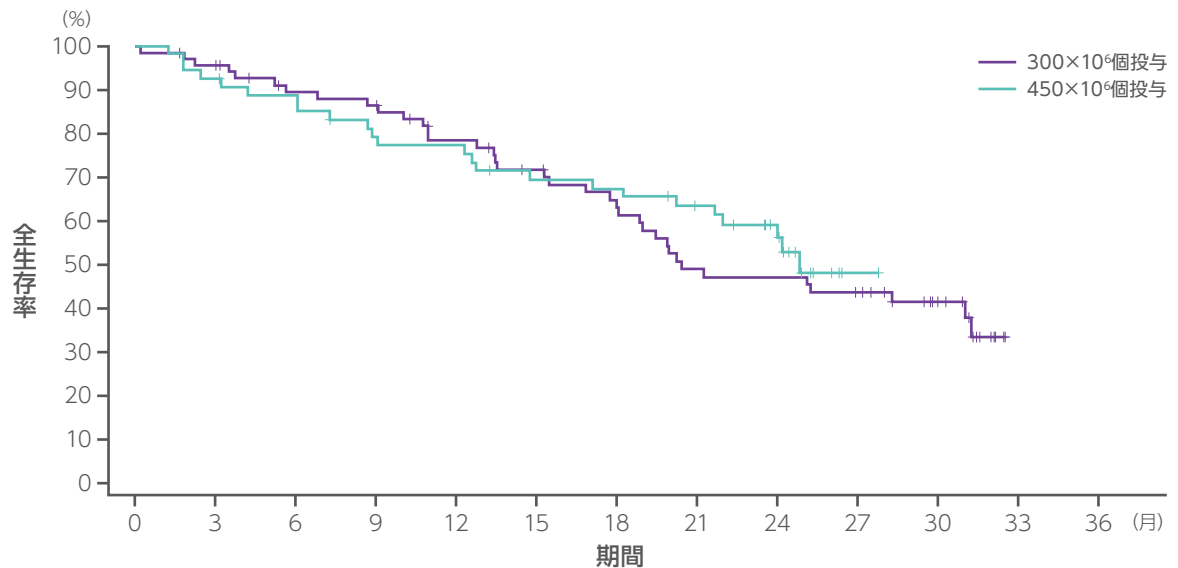
	CAR発現T細胞の目標用量		
	150×10 ⁶ 個 (n=4)	300×10 ⁶ 個 (n=70)	450×10 ⁶ 個 (n=54)
PFS中央値*、月(95%CI)	2.83(0.99-29.70)	5.78(4.21-8.94)	12.22(8.57-13.14)

※ 150、300及び450×10⁶個の各用量別のデータはサブグループ解析である。

IMWG統一効果判定基準(2016)に基づくIRC判定
 * 中央値及び95%CIはKaplan-Meier法に基づく。
 データカットオフ日: 2020年12月21日

外国人患者におけるOS中央値は、CAR発現T細胞の目標用量が $150 \sim 450 \times 10^6$ 個投与で24.80ヵ月(95%CI: 19.88-31.24)、 300×10^6 個投与で20.40ヵ月(95%CI: 17.97-31.24)、 450×10^6 個投与で24.80ヵ月(95%CI: 20.21-NE)でした。

全生存期間(OS)のKaplan-Meier曲線(アベクマ投与集団)



300×10 ⁶ 個投与	70	66	58	56	48	42	36	28	27	24	13	0
450×10 ⁶ 個投与	54	50	46	41	40	35	34	30	20	1	0	0

全生存期間(OS) (アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の目標用量		
	150×10 ⁶ 個 (n=4)	300×10 ⁶ 個 (n=70)	450×10 ⁶ 個 (n=54)
OS中央値*、月(95%CI)	18.17(9.36-NE)	20.40(17.97-31.24)	24.80(20.21-NE)

※ 150、300及び450×10⁶個の各用量別のデータはサブグループ解析である。

* 中央値及び95%CIはKaplan-Meier法に基づく
データカットオフ日: 2020年12月21日

「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。

外国人患者 安全性〔副次評価項目〕

■ 主な有害事象

全体

有害事象は全体137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126例(92.0%)、サイトカイン放出症候群116例(84.7%)、貧血95例(69.3%)、血小板減少症88例(64.2%)、白血球減少症62例(45.3%)、低カリウム血症48例(35.0%)、下痢46例(33.6%)、疲労44例(32.1%)、リンパ球減少症、低リン酸血症 各43例(31.4%)でした。

外国人患者

有害事象は外国人患者128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117例(91.4%)、サイトカイン放出症候群107例(83.6%)、貧血90例(70.3%)、血小板減少症82例(64.1%)、白血球減少症54例(42.2%)、低カリウム血症46例(35.9%)、下痢45例(35.2%)、疲労44例(34.4%)でした。

* 外国人128例、日本人9例

主な有害事象(いずれかで発現率30%以上)(アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の目標用量: 150~450×10 ⁶ 個			
	外国人患者 (n=128)		全体 (n=137*)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	128(100.0)	127(99.2)	137(100.0)	136(99.3)
血液およびリンパ系障害	124(96.9)	123(96.1)	133(97.1)	132(96.4)
好中球減少症	117(91.4)	114(89.1)	126(92.0)	123(89.8)
貧血	90(70.3)	78(60.9)	95(69.3)	83(60.6)
血小板減少症	82(64.1)	67(52.3)	88(64.2)	73(53.3)
白血球減少症	54(42.2)	50(39.1)	62(45.3)	58(42.3)
リンパ球減少症	36(28.1)	35(27.3)	43(31.4)	42(30.7)
免疫系障害	112(87.5)	10(7.8)	121(88.3)	11(8.0)
サイトカイン放出症候群	107(83.6)	7(5.5)	116(84.7)	7(5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	104(81.3)	10(7.8)	106(77.4)	12(8.8)
疲労	44(34.4)	3(2.3)	44(32.1)	3(2.2)
代謝および栄養障害	98(76.6)	42(32.8)	105(76.6)	48(35.0)
低カリウム血症	46(35.9)	3(2.3)	48(35.0)	3(2.2)
低リン酸血症	38(29.7)	20(15.6)	43(31.4)	25(18.2)
胃腸障害	96(75.0)	5(3.9)	101(73.7)	6(4.4)
下痢	45(35.2)	2(1.6)	46(33.6)	3(2.2)

n (%)

MedDRA/J (ver.22.0)

* 外国人128例、日本人9例

注：同一の基本語(PT)又は器官大分類(SOC)で発現した複数の事象は1回のみカウントした。アベクマ投与後に目標用量全体(CAR発現T細胞150~450×10⁶個)で10%以上に報告された有害事象をSOCの発現率の降順に並び、各SOC内でPTの発現率の降順に並べた。

データカットオフ日：2020年12月21日

■ 重篤な有害事象、死亡に至った有害事象

全体

重篤な有害事象は94例 (68.6%) に認められ、5%以上に認められた重篤な有害事象は全身健康状態悪化、サイトカイン放出症候群 各22例 (16.1%)、肺炎12例 (8.8%)、発熱性好中球減少症9例 (6.6%)、敗血症、血小板減少症 各7例 (5.1%) でした。

死亡に至った有害事象は35例 (25.5%) に認められ、内訳は全身健康状態悪化21例 (15.3%)、肺炎2例 (1.5%)、気管支肺アスペルギルス症、サイトメガロウイルス性肺炎、敗血症、敗血症性ショック、肺腺癌、形質細胞白血病、脳内血腫、脳出血、胃腸出血、サイトカイン放出症候群、各種物質毒性、呼吸不全 各1例 (0.7%) でした。

外国人患者

重篤な有害事象は90例 (70.3%) に認められ、5%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22例 (17.2%)、全身健康状態悪化20例 (15.6%)、肺炎12例 (9.4%)、発熱性好中球減少症9例 (7.0%)、敗血症7例 (5.5%) でした。

死亡に至った有害事象は34例 (26.6%) に認められ、内訳は全身健康状態悪化20例 (15.6%)、肺炎2例 (1.6%)、気管支肺アスペルギルス症、サイトメガロウイルス性肺炎、敗血症、敗血症性ショック、肺腺癌、形質細胞白血病、脳内血腫、脳出血、胃腸出血、サイトカイン放出症候群、各種物質毒性、呼吸不全 各1例 (0.8%) でした。

主な重篤な有害事象 (いずれかで発現率5%以上) (アベクマ投与集団)

	CAR発現T細胞の目標用量: 150~450×10 ⁶ 個	
	外国人患者 (n=128)	全体 (n=137*)
重篤な有害事象	90 (70.3)	94 (68.6)
全身健康状態悪化	20 (15.6)	22 (16.1)
サイトカイン放出症候群	22 (17.2)	22 (16.1)
肺炎	12 (9.4)	12 (8.8)
発熱性好中球減少症	9 (7.0)	9 (6.6)
敗血症	7 (5.5)	7 (5.1)
血小板減少症	6 (4.7)	7 (5.1)

n (%)

MedDRA/J (ver.22.0)

* 外国人128例、日本人9例

データカットオフ日: 2020年12月21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: 150~450×10 ⁶ 個	
	外国人患者 (n=128)	全体 (n=137*)
死亡に至った有害事象	34 (26.6)	35 (25.5)
全身健康状態悪化	20 (15.6)	21 (15.3)
肺炎	2 (1.6)	2 (1.5)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.8)	1 (0.7)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.8)	1 (0.7)
敗血症	1 (0.8)	1 (0.7)
敗血症性ショック	1 (0.8)	1 (0.7)
肺腺癌	1 (0.8)	1 (0.7)
形質細胞白血病	1 (0.8)	1 (0.7)
脳内血腫	1 (0.8)	1 (0.7)
脳出血	1 (0.8)	1 (0.7)
胃腸出血	1 (0.8)	1 (0.7)
サイトカイン放出症候群	1 (0.8)	1 (0.7)
各種物質毒性	1 (0.8)	1 (0.7)
呼吸不全	1 (0.8)	1 (0.7)

n (%)

MedDRA/J (ver.22.0)

* 外国人128例、日本人9例

データカットオフ日: 2020年12月21日

「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。

■ 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： 150～450×10 ⁶ 個	
		外国人患者 (n=128)	全体 (n=137)
発現状況	全Grade, n (%)	107 (83.6)	116 (84.7)
	Grade 1	61 (47.7)	65 (47.4)
	Grade 2	39 (30.5)	44 (32.1)
	Grade 3	5 (3.9)	5 (3.6)
	Grade 4	1 (0.8)	1 (0.7)
	Grade 5	1 (0.8)	1 (0.7)
	初回発現までの期間* ¹ 中央値、日 (範囲)	1.0 (1-12)	1.0 (1-12)
	事象あたりの持続期間* ² 中央値、日 (範囲)	5.0 (1-63)	5.0 (1-63)
対処法、n (%)	トシリズマブ	67 (52.3)	75 (54.7)
	siltuximab* ³	1 (0.8)	1 (0.7)
	副腎皮質ステロイド	19 (14.8)	22 (16.1)
	anakinra* ³	2 (1.6)	2 (1.5)

* 1 初回発現までの期間：初回発現日－投与日+1

* 2 継続中の事象は期間の算出から除外した。

* 3 国内未承認

データカットオフ日：2020年12月21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： 150～450×10 ⁶ 個	
		外国人患者 (n=128)	全体 (n=137)
発現状況	全Grade, n (%)	23 (18.0)	24 (17.5)
	Grade 1	11 (8.6)	11 (8.0)
	Grade 2	7 (5.5)	8 (5.8)
	Grade 3	5 (3.9)	5 (3.6)
	Grade 4	0	0
	Grade 5	0	0
	錯乱状態	12 (9.4)	12 (8.8)
	脳症	7 (5.5)	7 (5.1)
	失語症	6 (4.7)	6 (4.4)
	幻覚	4 (3.1)	4 (2.9)
	精神状態変化	4 (3.1)	4 (2.9)
	譫妄	3 (2.3)	3 (2.2)
主な神経毒性* ¹	嗜眠	3 (2.3)	3 (2.2)
	振戦	3 (2.3)	3 (2.2)
	初回発現までの期間* ² 中央値、日 (範囲)	2.0 (1-10)	2.0 (1-10)
	事象あたりの持続期間* ³ 中央値、日 (範囲)	3.0 (1-26)	3.0 (1-26)
	トシリズマブ* ⁴	3 (2.3)	3 (2.2)
	副腎皮質ステロイド	10 (7.8)	11 (8.0)
	anakinra* ⁵	1 (0.8)	1 (0.7)
対処法、n (%)			

* 1 治験責任医師によって特定された神経毒性。全体で3例以上にみられた症状を表示。

* 2 初回発現までの期間：初回発現日－投与日+1

* 3 継続中の事象は期間の算出から除外した。

* 4 神経毒性に対するトシリズマブの投与は、国内未承認。トシリズマブの投与にあたっては、適正使用ガイド及びトシリズマブの最新の添付文書等を参照すること。

* 5 国内未承認

データカットオフ日：2020年12月21日

■ その他の特に注目すべき有害事象

血球減少症

- ・血球減少症は全体で133例 (97.1%) に認められ、そのうちGrade 3又は4は132例 (96.4%) でした。外国人患者では血球減少症は124例 (96.9%) に認められ、そのうちGrade 3又は4は123例 (96.1%) でした。
- ・アベクマ投与から1ヵ月以内の臨床検査値の評価でGrade 3又は4の好中球減少症が全体で134例、外国人患者で125例に認められました。投与から1ヵ月以内の臨床検査のうち最後の評価時点までGrade 3又は4の好中球減少症が持続した患者は全体で58例、外国人患者で52例でした。その後、改善がみられた患者は全例で49例、外国人患者で43例であり、改善までの期間中央値はそれぞれ1.9ヵ月 (範囲: 1.2-8.6)、1.9ヵ月 (範囲: 1.2-5.6) でした。
- ・同様に、アベクマ投与から1ヵ月以内の臨床検査値の評価でGrade 3又は4の血小板減少症が全体で89例、外国人患者で83例に認められました。投与から1ヵ月以内の臨床検査のうち最後の評価時点までGrade 3又は4の血小板減少症が持続した患者は全体で68例、外国人患者で62例でした。その後、改善がみられた患者は全体で48例、外国人患者で43例であり、改善までの期間中央値はそれぞれ2.1ヵ月 (範囲: 1.2-13.8)、2.1ヵ月 (範囲: 1.2-13.8) でした。

アベクマ投与から1ヵ月以内のGrade 3又は4の好中球減少症の持続がみられた患者における改善までの期間

	CAR発現T細胞の目標用量: 150~450×10 ⁶ 個	
	外国人患者 (n=128)	全体 (n=137)
アベクマ投与から1ヵ月以内の臨床検査値の評価でGrade 3又は4の好中球減少症がみられた患者	125	134
アベクマ投与から1ヵ月以内にみられたGrade 3又は4の好中球減少症が持続した患者 ^{*1}	52	58
改善がみられた患者 ^{*2}	43	49
改善までの期間中央値、月 (範囲)	1.9 (1.2-5.6)	1.9 (1.2-8.6)
改善がみられなかった患者	9	9
改善がみられなかった理由 ^{*3}		
死亡	7 (77.8)	7 (77.8)
追跡不能	2 (22.2)	2 (22.2)

アベクマ投与から1ヵ月以内のGrade 3又は4の血小板減少症の持続がみられた患者における改善までの期間

	CAR発現T細胞の目標用量: 150~450×10 ⁶ 個	
	外国人患者 (n=128)	全体 (n=137)
アベクマ投与から1ヵ月以内の臨床検査値の評価でGrade 3又は4の血小板減少症がみられた患者	83	89
アベクマ投与から1ヵ月以内にみられたGrade 3又は4の血小板減少症が持続した患者 ^{*1}	62	68
改善がみられた患者 ^{*2}	43	48
改善までの期間中央値、月 (範囲)	2.1 (1.2-13.8)	2.1 (1.2-13.8)
改善がみられなかった患者	19	20
改善がみられなかった理由 ^{*3}		
死亡	13 (68.4)	14 (70.0)
追跡不能	4 (21.1)	4 (20.0)
好中球減少症が持続	2 (10.5)	2 (10.0)

n又はn (%)

* 1 アベクマ投与から1ヵ月以内の臨床検査のうち最後の評価時点でGrade 3又は4の好中球減少症又は血小板減少症がみられた患者。

* 2 アベクマ投与から1ヵ月以降の臨床検査でGrade 2以下に低下した場合を改善と評価した。

* 3 パーセント値は改善がみられなかった患者に対するものである。

データカットオフ日: 2020年12月21日

感染症

・感染症は全体で95例(69.3%)に認められ、そのうちGrade 3以上は35例(25.5%)でした。外国人患者では感染症は90例(70.3%)に認められ、そのうちGrade 3以上は34例(26.6%)でした。

マクロファージ活性化症候群

・マクロファージ活性化症候群は全体で5例(3.6%)に認められ、そのうちGrade 3以上は2例(1.5%)でした。外国人患者では4例(3.1%)に認められ、そのうちGrade 3以上は2例(1.6%)でした。

低γグロブリン血症

・低γグロブリン血症は全体で31例(22.6%)に認められ、そのうちGrade 3以上は2例(1.5%)でした。外国人患者では27例(21.1%)に認められ、そのうちGrade 3以上は1例(0.8%)でした。

※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

・二次発がんは全体で10例(7.3%)に認められました。報告された事象は、基底細胞癌5例、肛門癌、肺腺癌、骨髄異形成症候群、扁平上皮癌、形質芽球性リンパ腫 各1例でした。

データカットオフ日：2020年12月21日

「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。

		CAR発現T細胞の目標用量: 450×10 ⁶ 個 (日本人患者、n=9)
年齢	中央値、歳 (範囲)	54.0 (38-73)
年齢分布	65歳未満	8 (88.9)
	65歳以上	1 (11.1)
	75歳未満	9 (100.0)
	75歳以上	0
性別	男性	7 (77.8)
	女性	2 (22.2)
ECOG PS	0	6 (66.7)
	1	3 (33.3)
	2 ^{*1}	0
ベースラインにおける細胞遺伝学的異常	高リスク ^{*2}	2 (22.2)
	高リスクではない	5 (55.6)
	評価不能／不明	2 (22.2)
MMに対するブリッジング療法	あり	8 (88.9)
	なし	1 (11.1)
MMの前治療レジメン数 ^{*3}	中央値 (範囲)	4.0 (3-15)
	3レジメン	2 (22.2)
	4レジメン	3 (33.3)
	5レジメン	0
	6レジメン	0
	7レジメン以上	4 (44.4)
MMに対する幹細胞移植歴	あり	7 (77.8)
	1回	5 (55.6)
	2回以上	2 (22.2)
前治療への抵抗性 ^{*4}	免疫調節薬	8 (88.9)
	プロテアソーム阻害剤	5 (55.6)
	抗CD38モノクローナル抗体製剤	6 (66.7)
	ダラツムマブ	5 (55.6)
	double-refractory	4 (44.4)
	triple-refractory	3 (33.3)
	penta-refractory	0
髄外性形質細胞腫の有無	あり	5 (55.6)
	なし	4 (44.4)

特に指定のない限り、n (%)

*1 適格性確認時のECOG PSスコアは2未満であったが、LD化学療法開始前のベースライン時のECOG PSスコアは2に悪化していた。

*2 del 17p、t (4;14)、又はt (14;16)

*3 導入療法は、造血幹細胞移植及び維持療法の有無を問わず1レジメンとした。ブリッジング療法は前治療には含まれない。

*4 double-refractoryは免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤に対して、triple-refractoryは免疫調節薬、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に対して、penta-refractoryは免疫調節薬 (レナリドミド及びボマリドミド)、プロテアソーム阻害剤 (ボルテゾミブ及びカルフィルゾミブ) 及び抗CD38モノクローナル抗体製剤 (ダラツムマブ) すべてに対して治療抵抗性を示す患者と定義した。

データカットオフ日: 2020年12月21日

日本人患者 ORR〔主要評価項目〕及びCRR〔副次評価項目〕

CAR発現T細胞の目標用量が 450×10^6 個投与の日本人患者では、奏効は9例中8例、完全奏効は5例に認められました。

奏効例数及び完全奏効例数（アベクマ投与集団）

		CAR発現T細胞の目標用量： 450×10^6 個 (日本人患者、n=9)
奏効例数、n ^{*1}		8
完全奏効例数、n ^{*1}		5
最良治療効果、n	厳密完全寛解 (sCR)	5
	完全寛解 (CR)	0
	最良部分寛解 (VGPR)	3
	部分寛解 (PR)	0
	最小寛解 (MR)	0
	病勢安定 (SD)	1
	病勢進行 (PD)	0
	推定不可 (NE) ^{*2}	0

IMWG統一効果判定基準（2016）に基づくIRC判定

*1 奏効例数はPR以上の奏効を示した患者の例数、完全奏効例数はCR以上の奏効を示した患者の例数とした。

*2 効果判定データがない、又は判定不能であった患者を含む。

データカットオフ日：2020年12月21日

日本人患者 NGSを用いて評価したMRD〔副次評価項目〕

日本人患者でCR以上かつMRD陰性を達成した患者数は、CAR発現T細胞の目標用量が 450×10^6 個投与で3例でした。

CR以上かつMRD陰性を達成した患者の割合（アベクマ投与集団）

		CAR発現T細胞の目標用量： 450×10^6 個 (日本人患者、n=9)
CR以上の患者数、n		5
CR以上かつMRD陰性（検出感度 10^{-5} のNGS）を達成した患者数 [*] 、n		3

IMWG統一効果判定基準（2016）に基づくIRC判定

* IRC判定によりCR以上の奏効を達成し、かつCR以上を達成する3カ月前からPD／死亡に至るまでの期間にMRD陰性を達成した患者と定義した。

データカットオフ日：2020年12月21日

日本人患者 TTR〔副次評価項目〕

奏効が得られた日本人患者におけるTTR中央値は、CAR発現T細胞の目標用量が 450×10^6 個投与で1.0ヵ月（範囲：1.0-3.1）でした。

奏効が得られた患者における奏効までの期間（TTR）（アベクマ投与集団）

	CAR発現T細胞の目標用量： 450×10^6 個 （日本人患者、n=9）
奏効例数*	8
TTR中央値、月（範囲）	1.0（1.0-3.1）

IMWG統一効果判定基準（2016）に基づくIRC判定

* 奏効はsCR、CR、VGPR又はPRの達成と定義。

データカットオフ日：2020年12月21日

日本人患者 DOR〔副次評価項目〕

奏効が得られた日本人患者におけるDOR中央値は、CAR発現T細胞の目標用量が 450×10^6 個投与でNE（95%CI：3.88-NE）でした。

奏効が得られた患者における奏効持続期間（DOR）（アベクマ投与集団）

	CAR発現T細胞の目標用量： 450×10^6 個 （日本人患者、n=9）
奏効例数*	8
DOR中央値、月（95%CI）	NE（3.88-NE）

IMWG統一効果判定基準（2016）に基づくIRC判定

* 奏効はsCR、CR、VGPR又はPRの達成と定義。

データカットオフ日：2020年12月21日

日本人患者 PFS〔副次評価項目〕

日本人患者におけるPFS中央値は、CAR発現T細胞の目標用量が 450×10^6 個投与でNE（95%CI：4.86-NE）でした。

無増悪生存期間（PFS）（アベクマ投与集団）

	CAR発現T細胞の目標用量： 450×10^6 個 （日本人患者、n=9）
PFS中央値*、月（95%CI）	NE（4.86-NE）

IMWG統一効果判定基準（2016）に基づくIRC判定

* 中央値及び95%CIはKaplan-Meier法に基づく。

データカットオフ日：2020年12月21日

日本人患者 OS〔副次評価項目〕

日本人患者におけるOS中央値は、CAR発現T細胞の目標用量が 450×10^6 個投与でNE（95%CI：3.32-NE）でした。

全生存期間（OS）（アベクマ投与集団）

	CAR発現T細胞の目標用量： 450×10^6 個 （日本人患者、n=9）
OS中央値*、月（95%CI）	NE（3.32-NE）

* 中央値及び95%CIはKaplan-Meier法に基づく

データカットオフ日：2020年12月21日

■ 主な有害事象

有害事象は日本人患者9例全例に認められました。主な有害事象（4例以上で発現）は好中球減少症、サイトカイン放出症候群 各9例、白血球減少症8例、リンパ球減少症7例、血小板減少症6例、貧血、低リン酸血症 各5例、低γグロブリン血症4例でした。

重篤な有害事象は4例に認められ、内訳は全身健康状態悪化2例、血小板減少症、インフルエンザ、失見当識 各1例でした。

死亡に至った有害事象は全身健康状態悪化1例でした。

主な有害事象（2例以上で発現）（アベクマ投与集団）

CAR発現T細胞の目標用量： 450×10 ⁶ 個 (日本人患者、n=9)		
	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	9	9
血液およびリンパ系障害	9	9
好中球減少症	9	9
白血球減少症	8	8
リンパ球減少症	7	7
血小板減少症	6	6
貧血	5	5
免疫系障害	9	1
サイトカイン放出症候群	9	0
低γグロブリン血症	4	1
代謝および栄養障害	7	6
低リン酸血症	5	5
食欲減退	2	1
高血糖	2	1
低カリウム血症	2	0
皮膚および皮下組織障害	6	0
そう痒症	2	0
発疹	2	0
感染症および寄生虫症	5	1
インフルエンザ	2	1
筋骨格系および結合組織障害	4	0
背部痛	2	0
骨痛	2	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	0
咳嗽	2	0
胸水	2	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2
全身健康状態悪化	2	2
血管障害	2	1
高血圧	2	1

n

MedDRA/J (ver.22.0)

注：同一の基本語（PT）又は器官大分類（SOC）で発現した複数の事象は1回のみカウントした。アベクマ投与後に日本人患者で2例以上に報告された有害事象をSOCの発現数の降順に並べ、各SOC内でPTの発現数の降順に並べた。

データカットオフ日：2020年12月21日

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： 450×10 ⁶ 個 (日本人患者、n=9)
発現状況	全Grade、n		9
	Grade、n	Grade 1	4
		Grade 2	5
		Grade 3	0
		Grade 4	0
		Grade 5	0
	初回発現までの期間*1 中央値、日 (範囲)		1.0(1-2)
対処法、n	事象あたりの持続期間*2 中央値、日 (範囲)		6.0(3-12)
	トシリズマブ		8
	siltuximab*3		0
	副腎皮質ステロイド		3
	anakinra*3		0

*1 初回発現までの期間：初回発現日ー投与日+1

*2 継続中の事象は期間の算出から除外した。

*3 国内未承認

データカットオフ日：2020年12月21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： 450×10 ⁶ 個 (日本人患者、n=9)
発現状況	全Grade、n		1
	Grade、n	Grade 1	0
		Grade 2	1
		Grade 3	0
		Grade 4	0
		Grade 5	0
	主な神経毒性*1 失見当識		1
対処法、n	初回発現までの期間*2 中央値、日 (範囲)		4.0(4-4)
	事象あたりの持続期間*3 中央値、日 (範囲)		19.0(19-19)
	トシリズマブ*4		0
	副腎皮質ステロイド		1
	anakinra*5		0

*1 治験責任医師によって特定された神経毒性。

*2 初回発現までの期間：初回発現日ー投与日+1

*3 継続中の事象は期間の算出から除外した。

*4 神経毒性に対するトシリズマブの投与は、国内未承認。トシリズマブの投与にあたっては、適正使用ガイド及びトシリズマブの最新の添付文書等を参照すること。

*5 国内未承認

データカットオフ日：2020年12月21日

■ その他の特に注目すべき有害事象

血球減少症

- ・血球減少症は日本人患者で9例に認められ、そのうちGrade 3又は4は9例でした。
- ・アベクマ投与から1ヵ月以内の臨床検査値の評価でGrade 3又は4の好中球減少症が日本人患者で9例に認められました。投与から1ヵ月以内の臨床検査のうち最後の評価時点までGrade 3又は4の好中球減少症が持続した患者は6例でした。その後、改善がみられた患者は6例であり、改善までの期間中央値は1.9ヵ月（範囲：1.9-8.6）でした。
- ・同様に、アベクマ投与から1ヵ月以内の臨床検査値の評価でGrade 3又は4の血小板減少症が日本人患者で6例に認められました。投与から1ヵ月以内の臨床検査のうち最後の評価時点までGrade 3又は4の血小板減少症が持続した患者は6例でした。その後、改善がみられた患者は5例であり、改善までの期間中央値は1.9ヵ月（範囲：1.2-9.3）でした。

アベクマ投与から1ヵ月以内のGrade 3又は4の好中球減少症の持続がみられた患者における改善までの期間

CAR発現T細胞の目標用量： 450×10 ⁶ 個 (日本人患者、n=9)	
アベクマ投与から1ヵ月以内の臨床検査値の評価でGrade 3又は4の好中球減少症がみられた患者	9
アベクマ投与から1ヵ月以内にみられたGrade 3又は4の好中球減少症が持続した患者 ^{*1}	6
改善がみられた患者 ^{*2}	6
改善までの期間中央値、月（範囲）	1.9 (1.9-8.6)
改善がみられなかった患者	0

アベクマ投与から1ヵ月以内のGrade 3又は4の血小板減少症の持続がみられた患者における改善までの期間

CAR発現T細胞の目標用量： 450×10 ⁶ 個 (日本人患者、n=9)	
アベクマ投与から1ヵ月以内の臨床検査値の評価でGrade 3又は4の血小板減少症がみられた患者	6
アベクマ投与から1ヵ月以内にみられたGrade 3又は4の血小板減少症が持続した患者 ^{*1}	6
改善がみられた患者 ^{*2}	5
改善までの期間中央値、月（範囲）	1.9 (1.2-9.3)
改善がみられなかった患者	1
改善がみられなかった理由 ^{*3}	
死亡	1

n

* 1 アベクマ投与から1ヵ月以内の臨床検査のうち最後の評価時点でGrade 3又は4の好中球減少症又は血小板減少症がみられた患者。

* 2 アベクマ投与から1ヵ月以降の臨床検査でGrade 2以下に低下した場合を改善と評価した。

* 3 パーセント値は改善がみられなかった患者に対するものである。

データカットオフ日：2020年12月21日

感染症

- ・感染症は日本人患者で5例に認められ、そのうちGrade 3以上は1例でした。

マクロファージ活性化症候群

- ・マクロファージ活性化症候群は日本人患者で1例に認められましたが、本試験においてGrade 3以上は認められませんでした。

低γグロブリン血症

- ・低γグロブリン血症は日本人患者で4例に認められ、そのうちGrade 3以上は1例でした。

※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

- ・本試験において、二次発がんは日本人患者では認められませんでした。

データカットオフ日：2020年12月21日



memo

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。
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	$280 \times 10^6 \sim 540 \times 10^6$ 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＞

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 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 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T細胞として、体重を問わず目標投与数 450×10^6 個を、 $10\text{mL}/\text{分}$ 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。

《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和ともに、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

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、錯覚、傾眠、構語障害、不全片麻痺、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、胸部及び縦隔障害		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）



ブリストル・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