

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Ⅲ相試験

(BB2121-MM-003試験/KarMMa-3試験)



【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。

国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験 / KarMMa-3試験)^{1,2)}

1) 社内資料 (承認時評価資料) : 国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) (再発又は難治性の多発性骨髄腫)
 2) Rodriguez-Otero P et al.: N Engl J Med 2023; 388 (11) : 1002-1014

(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。

※ 本中間解析 (2022年4月18日データカットオフ) は、情報分数84%時点 (無増悪生存期間 [PFS] イベントが242件集積した時点) で実施した。追加の情報として、PFSイベントが約289件集積した時点 (2023年4月28日データカットオフ) で実施したPFSの最終解析の結果を示す。

試験概要

目的 : 再発又は難治性の多発性骨髄腫 (MM) 患者を対象に、アベクマの有効性を標準療法と比較する。また、アベクマ及び標準療法の安全性を検討する。

試験デザイン : オープンラベル、ランダム化、多施設共同、第Ⅲ相試験

対象 : 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びダラツムマブを含む2~4レジメンの前治療歴を有し、直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行を認めたMM患者386例 (日本人患者9例を含む)

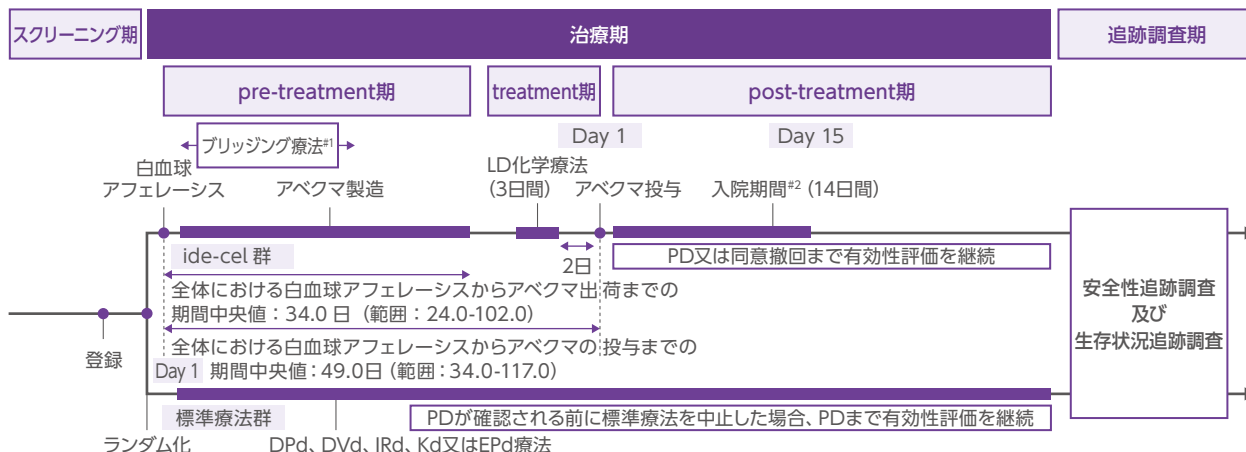
投与方法 : 本試験はスクリーニング期、治療期 (pre-treatment期、treatment期及びpost-treatment期)、追跡調査期の3期間で構成された。

スクリーニングで適格性が確認された患者をide-cel群又は標準療法群に2:1の比でランダム化した。ランダム化の層別因子は、年齢 (65歳未満又は65歳以上)、MMに対する前治療レジメン数 (2レジメン又は3~4レジメン)、高リスクの細胞遺伝学的異常 (t (4;14)、t (14;16) 又は del 17p) の有無 (異常あり又は異常なし/不明) とした。

・ide-cel群 : 白血球アフェレーシスを実施した後、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 (1サイクルまでのDPd^{*1}、DVd^{*2}、IRd^{*3}、Kd^{*4}又はEPd^{*5}療法)^{*6}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日前までに終了することとした。アベクマの製造が成功した場合には、LD化学療法としてアベクマ投与開始5日前からフルダラビン (30mg/m²/日) 及びシクロホスファミド (300mg/m²/日) を3日間投与し、LD化学療法終了後3日目にアベクマをCAR発現T細胞として150~450×10⁶個 (450×10⁶個の+20%である540×10⁶個まで許容) の用量範囲内で単回静脈内投与した。サイトカイン放出症候群 (CRS) 及び神経系事象発現のリスクがあるため、アベクマ投与後Day 15まで入院下でモニタリングを行うこととした。有効性評価は、病勢進行 (PD) 又は同意撤回まで継続することとした。

・標準療法群 : 患者の直近のMM治療レジメンに基づき、DPd、DVd、IRd、Kd又はEPd療法のいずれかを治験責任医師等の決定により実施した。PD、許容できない毒性発現又は同意撤回まで標準療法を継続し、PDが確認される前に標準療法を中止した患者はPDまで有効性評価を継続することとした。

有効性評価終了後は追跡調査期に移行し、安全性追跡調査 (有効性評価終了時又は治療終了時の来院後28日間)、生存状況追跡調査 (最後の患者のランダム化後最長5年間) を実施することとした。なお、治験責任医師から依頼があった場合、標準療法群の患者は独立治療効果判定委員会 (IRC) によりPDが評価され、かつ適格性が確認された時点でアベクマの投与を選択可能とした。アベクマが投与された標準療法群の患者は、アベクマ投与後3ヵ月間の安全性追跡調査及び生存状況追跡調査 (最後の患者のランダム化後最長5年間) を実施することとした。



#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14日前までに終了することとした。

#2 Day 1からDay 15まで入院とした。退院後Month 1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。

評価項目

有効性

主要評価項目:無増悪生存期間 (PFS)

副次評価項目:全奏効割合 (ORR)、全生存期間 (OS)、完全奏効割合 (CRR)、奏効持続期間 (DOR)、奏効までの期間 (TTR)、無イベント生存期間 (EFS)、ランダム化から2次治療後の無増悪生存期間 (PFS2)、骨髄腫に対する次治療までの期間、微小残存病変 (MRD)

判定基準:PFS、ORR、CRR、DOR、TTR、EFS、PFS2は、国際骨髄腫ワーキンググループ (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) 及び補助的な解析として治験責任医師が判定した。MRDは次世代シーケンシング (NGS) を用いて評価した。

安全性

有害事象、重篤な有害事象、Grade 3/4の有害事象、特に注目すべき有害事象、サイトカイン放出症候群、神経毒性、感染症、臨床検査値など

標準療法群で選択可能であったMM治療レジメン

DPd療法:

- 開始用量16mg/kgのダラツムマブを以下のスケジュールで静脈内投与する。
 - Cycle1及びCycle2 (各Cycle28日間) のDay 1、8、15及び22
 - Cycle3~6 (各Cycle28日間) のDay 1及び15
 - Cycle7以降 (各Cycle28日間) のDay 1
- 4mg/日のボマリドミドを各Cycle (28日間) のDay 1~21に経口投与する。
- 40mg (75歳超は20mg) のデキサメタゾン各Cycle (28日間) のDay 1、8、15及び22に投与する。ダラツムマブ投与日の投与スケジュールは以下のとおりである。
 - 75歳以下の患者には、ダラツムマブ投与前に20mgのデキサメタゾンを静脈内投与し、ダラツムマブ投与後に20mgを経口投与する。
 - 75歳超の患者には、ダラツムマブ投与前に20mgのデキサメタゾンを静脈内投与する。

DVd療法:

- 開始用量16mg/kgのダラツムマブを以下のスケジュールで静脈内投与する。
 - Cycle1~3 (各Cycle21日間) のDay 1、8及び15
 - Cycle4~8 (各Cycle21日間) のDay 1
 - Cycle9以降 (各Cycle28日間) のDay 1
- 開始用量1.3mg/m²のボルテゾミブを以下のスケジュールで皮下投与する。
 - Cycle1~8 (各Cycle21日間) のDay 1、4、8及び11
 - Cycle9以降はボルテゾミブ投与を中止しなければならない。
- 開始用量20mgのデキサメタゾンを以下のスケジュールで投与する。
 - Cycle1~8 (各Cycle21日間) のDay 1、2、4、5、8、9、11及び12
 - 75歳以下の患者には、ダラツムマブ投与前に20mgのデキサメタゾンを静脈内投与し、ダラツムマブ投与翌日に20mgを経口投与する。ダラツムマブ投与を行わない日は、20mgのデキサメタゾンを経口投与する。
 - 75歳超、低体重 (BMI 18.5未満)、コントロール不良の糖尿病を有する、又は過去にステロイド療法に対して不耐性や有害事象のみられた患者には、20mgのデキサメタゾンを週1回投与する。
 - Cycle9以降はデキサメタゾン投与を中止しなければならない。

IRd療法:

- 開始用量4mg/日のイキサゾミブ各Cycle (28日間) のDay 1、8及び15に経口投与する。
- 25mg/日のレナリドミド各Cycle (28日間) のDay 1~21に経口投与する。
- 40mg/日のデキサメタゾンを各Cycle (28日間) のDay 1、8、15及び22に投与する。

Kd療法:

- カルフィルゾミブを以下のスケジュールで静脈内投与する。
 - 20mg/m²をCycle1 (1Cycle28日間) のDay 1及びDay 2
 - 56mg/m²をCycle1のDay 8、9、15及び16、それ以降 (Cycle2以降) は各Cycle (28日間) のDay 1、2、8、9、15及び16
- 20mg/日のデキサメタゾンを各Cycle (28日間) のDay 1、2、8、9、15、16、22及び23に投与する。

EPd療法:

- エロツズマブを以下のスケジュールで静脈内投与する。
 - Cycle1及びCycle2 (各Cycle28日間) : 10mg/kgを各CycleのDay 1、8、15及び22
 - Cycle3以降 : 20mg/kgを各Cycle (28日間) のDay 1
- 4mg/日のボマリドミド各Cycle (28日間) のDay 1~21に経口投与する。
- デキサメタゾンを各CycleのDay 1、8、15及び22に投与する。
 - 75歳以下の患者: エロツズマブ投与の週: 28mg経口投与+8mg静脈内投与及びエロツズマブ投与なしの週: 40mg経口投与
 - 75歳超の患者: エロツズマブ投与の週: 8mg経口投与+8mg静脈内投与及びエロツズマブ投与なしの週: 20mg経口投与

【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。

解析計画:有効性の主要解析は、ITT集団(ランダム化されたすべての患者)を対象に実施した。

(主要評価項目(PFS)・副次評価項目(ORR、OS)) PFSは2回の中間解析(PFS情報量が約33%時点で行う無益性解析、約80%時点で行う優越性解析)及び最終解析(PFSイベントが約289件集積した時点)を計画した。ORRは1回の中間解析(PFSの2回目の中間解析時点)及び最終解析(PFSの最終解析時点)を計画した。OSは2回の中間解析(PFSの2回目の中間解析時点及びPFSの最終解析時点)及び最終解析(OSイベントが約222件集積した時点)を計画した。OSの解析は、PFS及びORRの検定結果が肯定的であるか否かにかかわらず、安全性及び有効性を検討するために実施することとした。PFS、ORR及びOSの解析は、第一種の過誤の確率を制御するためにPFSからORR、さらにOSへと階層順に実施することとした。2回目の中間解析(情報量約80%時点)における標準療法群に対するide-cel群の優越性を証明する境界は、O'Brien-Fleming型の α 消費関数(全体としての片側 $\alpha=0.025$)に基づいて設定した。2022年4月18日データカットオフ時点の実際の情報分数84%に基づき、PFS及びORRの有意水準を片側 $\alpha=0.014$ とした。2023年4月28日データカットオフ時点でのOSの有意水準は、片側 $\alpha=0.01$ とした。

PFS及びOSは、Kaplan-Meier法を用いて中央値を推定し、その95%信頼区間(CI)を算出した。群間比較には、層別因子(年齢、骨髄腫に対する前治療レジメン数、高リスクの細胞遺伝学的異常の有無)で層別したログランク検定を用いてp値を算出し、Cox比例ハザードモデルを用いて両群間のハザード比とその95%CIを推定した。また、各時点(6ヵ月時点など)における無増悪生存率及び全生存率を示した。ORRは層別因子で層別したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて群間比較し、95%CI(両側Waldに基づく)を算出した。

(副次評価項目) DOR、EFS、PFS2、骨髄腫に対する次治療までの期間は、Kaplan-Meier法を用いて中央値を推定し、その95%CIを算出した。EFS及びPFS2は、PFSと同様にハザード比とその95%CIを推定した。また、各時点(6ヵ月時点など)における無イベント生存率及びランダム化から2次治療後の無増悪生存率を示した。CRRは、ORRと同じ検定手法を用いて群間比較を行った。TTRは要約統計量を用いて要約し、評価した。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[感度 10^{-5}]を達成した患者の割合)を、95%CI(両側Waldに基づく)とともに示した。

(安全性) 有害事象は、投与集団(ide-cel群:白血球アフェレーシス、ブリッジング療法、LD化学療法又はアベクマ投与を実施したすべての患者、標準療法群:グラツムマブ、ポマリドミド、ボルテゾミブ、イクサゾミブ、レナリドミド、カルフィルゾミブ、エロツズマブ又はデキサメタゾン投与を実施したすべての患者)及び安全性解析対象集団(ide-cel群:アベクマ投与を実施したすべての患者、標準療法群:グラツムマブ、ポマリドミド、ボルテゾミブ、イクサゾミブ、レナリドミド、カルフィルゾミブ、エロツズマブ又はデキサメタゾン投与を実施したすべての患者)を対象に要約した。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、自己免疫障害が解析された。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。

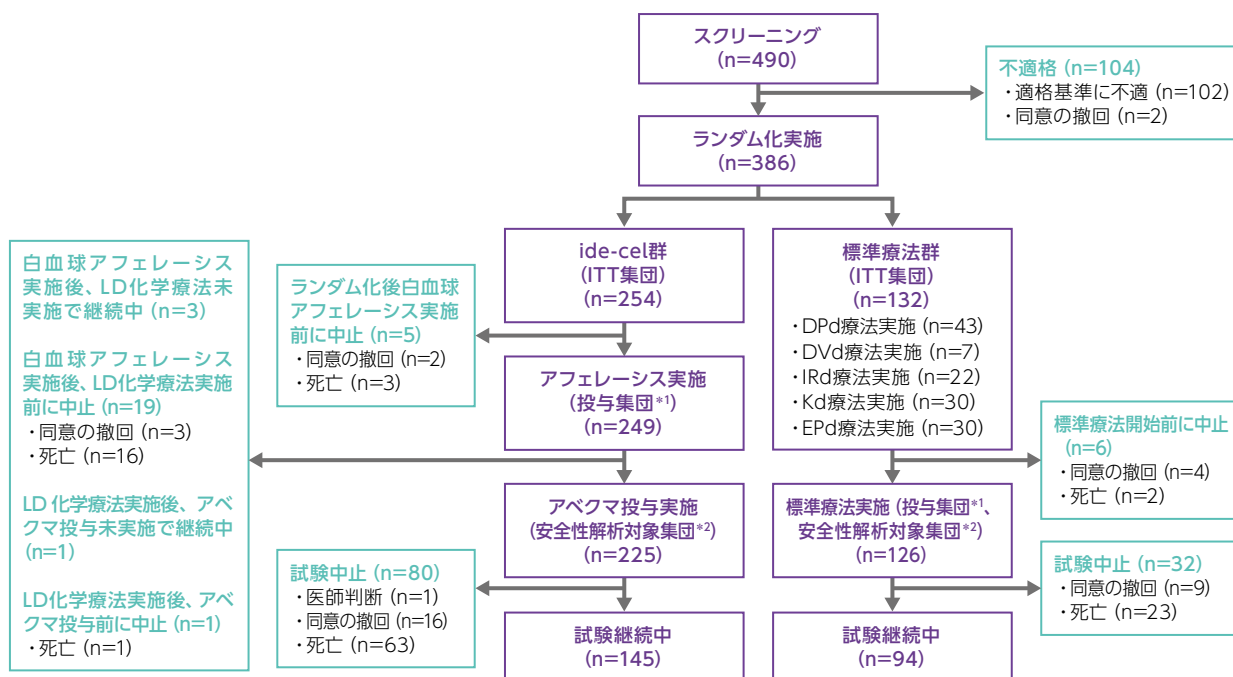
(サブグループ解析) 有効性評価項目について、事前に統計解析計画書に規定したサブグループ(年齢、地域、性別、人種、民族、抗CD38モノクローナル抗体製剤への抵抗性、double-refractory*7、triple-refractory*8、グラツムマブへの抵抗性、ベースラインにおけるR-ISS病期、ベースラインにおける腫瘍量、髄外性形質細胞腫の有無、MMに対する前治療レジメン数、高リスクの細胞遺伝学的異常、アベクマ投与量)を対象に実施した。安全性の評価項目(重篤な有害事象、Grade 3/4の有害事象、特に注目すべき有害事象)について、事前に統計解析計画書に規定したサブグループ(年齢、性別、人種、民族、抗CD38モノクローナル抗体製剤への抵抗性、ベースラインにおける腫瘍量、MMに対する前治療レジメン数、アベクマ投与量)を対象に実施した。日本人患者におけるサブグループ解析は、PFS、ORR、OSについて事前に規定されていた。日本人患者におけるその他の評価項目については事前規定されていないが、承認時評価資料のため結果を示した。

データカットオフ日:有効性:2022年4月18日(PFSの2回目の中間解析時点)、2023年4月28日(PFSの最終解析時点)/安全性:2022年10月3日

- *1 グラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤、ポマリドミド、デキサメタゾン併用療法
- *2 グラツムマブ点滴静注製剤、ボルテゾミブ、デキサメタゾン併用療法
- *3 イキサゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法
- *4 カルフィルゾミブ、デキサメタゾン併用療法
- *5 エロツズマブ(遺伝子組換え)、ポマリドミド、デキサメタゾン併用療法
- *6 ブリッジング療法は、患者の直近のMM治療レジメンに基づいて選択した。
- *7 免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤に治療抵抗性
- *8 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治療抵抗性

「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。

患者フロー



ide-cel群で、白血球アフェレーシスが実施された患者249例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は6例（アベクマ製造不成功3例、出荷規格に不適合の治験製品投与3例）でした。

*1 投与集団には、ITT集団のうち以下の患者が含まれる。ide-cel群：白血球アフェレーシス、ブリッジング療法、LD化学療法又はアベクマ投与を実施したすべての患者。標準療法群：グラツマブ、ボマリドミド、ボルテゾミブ、イクサゾミブ、レナリドミド、カルフィルゾミブ、エロツズマブ又はデキサメタゾン投与を実施したすべての患者。

*2 安全性解析対象集団には、投与集団のうち以下の患者が含まれる。ide-cel群：アベクマ投与を実施したすべての患者。標準療法群：グラツマブ、ボマリドミド、ボルテゾミブ、イクサゾミブ、レナリドミド、カルフィルゾミブ、エロツズマブ又はデキサメタゾン投与を実施したすべての患者。

追跡調査期間中央値：24.1ヵ月 データカットオフ日：2022年10月3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。

患者背景 (ITT集団)

		ide-cel群 (n=254)	標準療法群 (n=132)
年齢	中央値、歳(範囲)	63.0(30-81)	63.0(42-83)
年齢分布	65歳未満	150(59.1)	78(59.1)
	65歳以上	104(40.9)	54(40.9)
	65歳以上75歳未満	92(36.2)	45(34.1)
	75歳以上85歳未満	12(4.7)	9(6.8)
性別	男性	156(61.4)	79(59.8)
	女性	98(38.6)	53(40.2)
ECOG PS*1	0	120(47.2)	66(50.0)
	1	133(52.4)	62(47.0)
	2	0	3(2.3)
	3	1(0.4)	1(0.8)
ベースラインにおける細胞遺伝学的異常*2	高リスク	107(42.1)	61(46.2)
	高リスクではない	114(44.9)	55(41.7)
	評価不能/欠測	33(13.0)	16(12.1)
	あり	61(24.0)	32(24.2)
髄外性形質細胞腫の有無	画像所見のみ	6(2.4)	2(1.5)
	画像所見及び臨床所見	55(21.7)	30(22.7)
	なし	192(75.6)	100(75.8)
	欠測/不明	1(0.4)	0
MMに対する自家幹細胞移植歴	あり	214(84.3)	114(86.4)
	1回	167(65.7)	87(65.9)
	2回以上	47(18.5)	27(20.5)
	なし	40(15.7)	18(13.6)
MMの前治療レジメン数*3	中央値(範囲)	3.0(2.0-4.0)	3.0(2.0-4.0)
	2レジメン	78(30.7)	39(29.5)
	3レジメン	95(37.4)	49(37.1)
	4レジメン	81(31.9)	44(33.3)
前治療への抵抗性	免疫調節薬	224(88.2)	124(93.9)
	プロテアソーム阻害剤	189(74.4)	95(72.0)
	抗CD38モノクローナル抗体製剤	242(95.3)	124(93.9)
double-refractory*4	あり	169(66.5)	91(68.9)
	なし	85(33.5)	41(31.1)
triple-refractory*4	あり	164(64.6)	89(67.4)
	なし	90(35.4)	43(32.6)
penta-refractory*4	あり	15(5.9)	5(3.8)
	なし	239(94.1)	127(96.2)

特に指定のない限り、n (%)

注：ベースライン値は、以下のとおり定義した。

・ide-cel群：白血球アフェレーシス日前又は当日の最後の非欠測値とし、白血球アフェレーシスを実施しない場合はランダム化前7日以内の最後の評価とする。

・標準療法群：Day 1前又は当日の最後の非欠測値とし、標準療法を開始しない場合はランダム化前7日以内の最後の評価とする。

*1 すべての患者がスクリーニング時のECOG PSスコアは0又は1であったが、ベースライン時のECOG PSスコアは1を超える場合があった。

*2 細胞遺伝学的リスクの判定において、スクリーニング時の中央検査機関データが最初に考慮されるが、中央検査機関データが利用できない場合は症例報告書 (CRF) で収集された診断時を含む過去の検査の最後の値が使用される。中央検査機関データ及びCRFデータいずれも利用できない場合、データはIRTシステムから補完される。

判定の定義：「高リスク」はdel 17p13、t(14;16)又はt(4;14)のいずれかが存在する場合、「高リスクではない」はこれら3つの異常すべてが存在しない場合、「評価不能/欠測」は1つ以上のプローブのステータスが利用できない場合とした。

*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。

*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 (レナリドミド及びポマリドミド)、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 (ダラツママブ) すべてに対して治療抵抗性を示す患者と定義した。

追跡調査期間中央値：18.6ヵ月 データカットオフ日：2022年4月18日

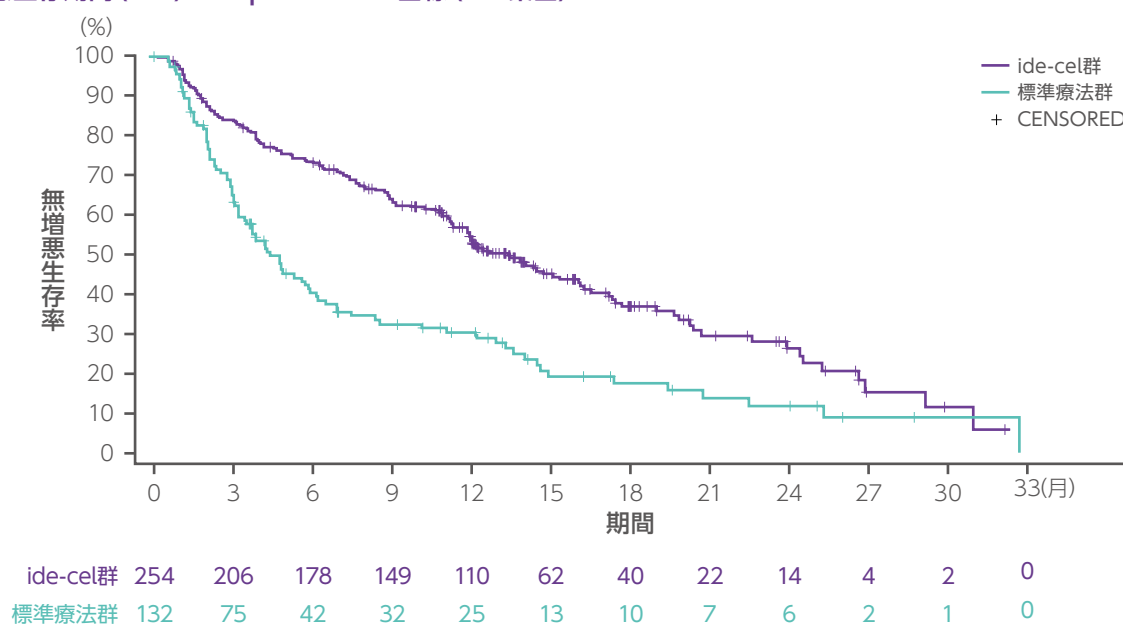
無増悪生存期間 (PFS) [主要評価項目]

• IRC判定

PFSの中間解析時点(データカットオフ日:2022年4月18日)において、PFS中央値はide-cel群で13.3ヵ月(95%CI:11.8-16.1)、標準療法群で4.4ヵ月(95%CI:3.4-5.9)であり、標準療法群に対するide-cel群の優越性が検証されました(ハザード比[95%CI]:0.493[0.377-0.645]、 $p < 0.0001$ 、層別ロジック検定、有意水準 $\alpha = 0.014$ [片側])。6ヵ月及び12ヵ月時点の無増悪生存率は、ide-cel群でそれぞれ73.4%及び54.5%、標準療法群でそれぞれ40.3%及び30.2%でした。

PFSの最終解析時点(データカットオフ日:2023年4月28日)において、PFS中央値はide-cel群で13.8ヵ月(95%CI:11.8-16.1)、標準療法群で4.4ヵ月(95%CI:3.4-5.8)でした(ハザード比[95%CI]:0.49[0.38-0.63])。

無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線 (ITT集団)



無増悪生存期間 (PFS) (ITT集団)

	ide-cel群 (n=254)	標準療法群 (n=132)
イベント (PD/死亡) 発生例、n (%)	149 (58.7)	93 (70.5)
打ち切り例、n (%)	105 (41.3)	39 (29.5)
PFS* ¹ 中央値、月 (95%CI)* ²	13.3 (11.8-16.1)	4.4 (3.4-5.9)
層別ハザード比 (95%CI)* ³	0.493 (0.377-0.645)	
片側p値* ⁴	$p < 0.0001$	
無増悪生存率、% (標準誤差 [SE])* ⁵		
6ヵ月* ⁶	73.4 (2.8)	40.3 (4.6)
12ヵ月* ⁶	54.5 (3.3)	30.2 (4.4)

IMWG統一効果判定基準(2016)に基づくIRC判定

*1 ランダム化から最初のPDを確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間

*2 中央値及び95%CIはKaplan-Meier法に基づく。

*3 層別ハザード比はCox比例ハザードモデルを用いた単変量解析に基づく。CIは両側に設定。

*4 層別因子(年齢、MMIに対する前治療レジメン数、高リスクの細胞遺伝学的異常の有無)による層別ロジック検定に基づく。有意水準は $\alpha = 0.014$ (片側)とした。

*5 Greenwood式に基づく。

*6 各時点の解析が事前規定されていた。

追跡調査期間中央値:18.6ヵ月 データカットオフ日:2022年4月18日

• 治験責任医師判定

PFS中央値*¹は、ide-cel群で12.0ヵ月(95%CI:10.6-13.6)、標準療法群で4.7ヵ月(95%CI:3.3-5.9)であった(ハザード比[95%CI]*²:0.586[0.451-0.763])。

*1 中央値及び95%CIはKaplan-Meier法に基づく。

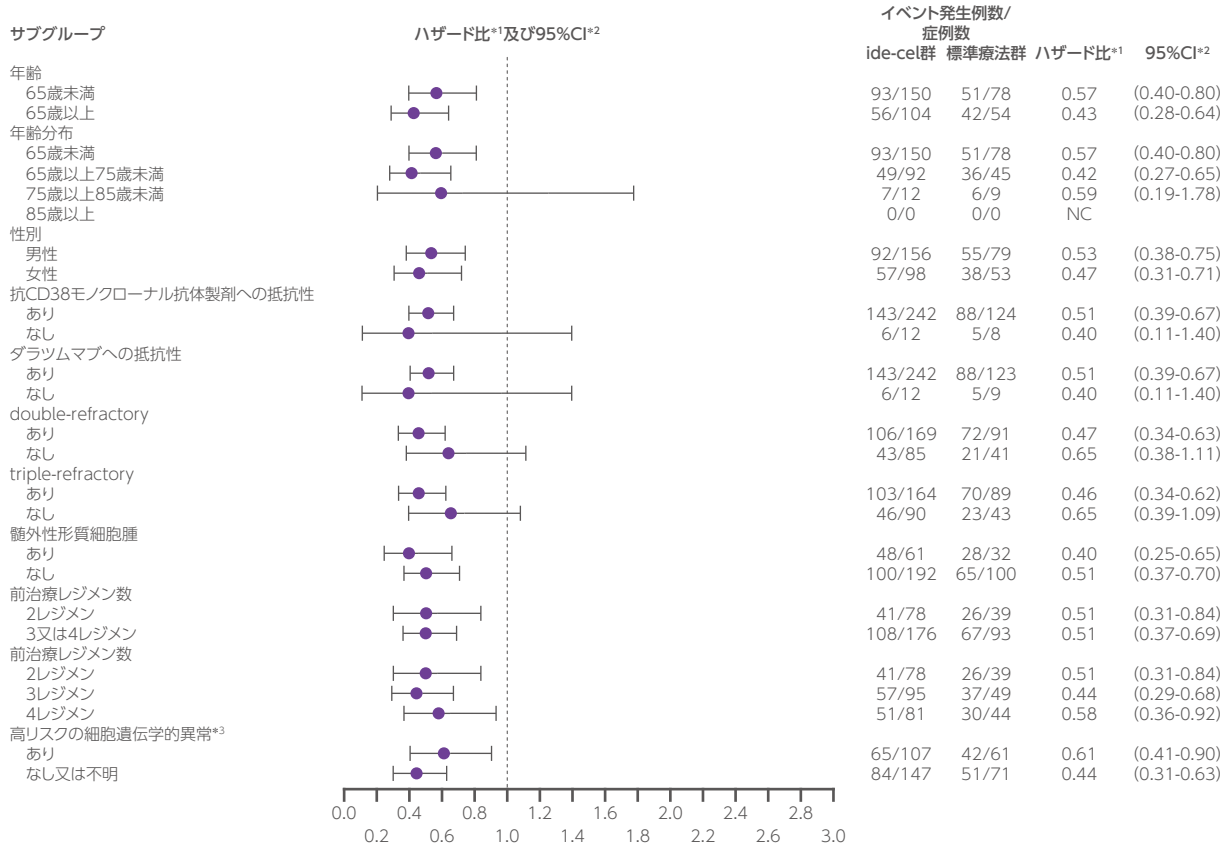
*2 層別ハザード比はCox比例ハザードモデルを用いた単変量解析に基づく。CIは両側に設定。

追跡調査期間中央値:18.6ヵ月 データカットオフ日:2022年4月18日

無増悪生存期間 (PFS)〔主要評価項目のサブグループ解析〕

背景因子別のPFSのサブグループ解析は以下のとおりでした。

サブグループ別のPFS (ITT集団)



*1 標準療法群に対するide-cel群の非層別ハザード比。Cox比例ハザードモデルを用いた単変量解析に基づく。

*2 両側に設定。

*3 t (4;14)、t (14;16) 又はdel 17p

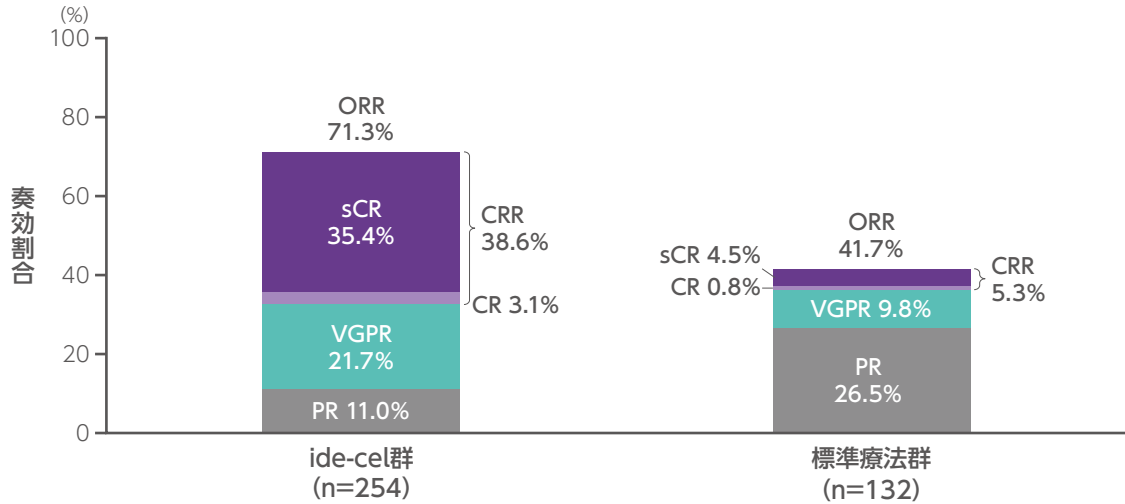
NC：計算不能 (サブグループにおけるide-cel群及び標準療法群両方の患者数が10未満の場合、ハザード比を計算不能とした)

追跡調査期間中央値：18.6ヵ月 データカットオフ日：2022年4月18日

全奏効割合 (ORR) [副次評価項目] 及び 完全奏効割合 (CRR) [副次評価項目]

ORRはide-cel群で71.3% (95%CI: 65.7-76.8)、標準療法群で41.7% (95%CI: 33.3-50.1)、オッズ比は3.54 (95%CI: 2.26-5.54) であり、標準療法群に対するide-cel群の優越性が検証されました (p<0.0001、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準 $\alpha=0.014$ [片側])。CRRはide-cel群で38.6% (95%CI: 32.6-44.6)、標準療法群で5.3% (95%CI: 1.5-9.1) でした。

全奏効割合 (ORR) 及び完全奏効割合 (CRR) (ITT集団)



	ide-cel群 (n=254)	標準療法群 (n=132)
ORR*1	n (%)	181 (71.3)
	(95%CI*2)	(65.7-76.8)
	オッズ比 (95%CI)*3	3.54 (2.26-5.54)
	片側p値*3	p<0.0001
CRR*4	n (%)	98 (38.6)
	(95%CI*2)	(32.6-44.6)
最良治療効果、 n (%)	厳密完全寛解 (sCR)	90 (35.4)
	完全寛解 (CR)	8 (3.1)
	最良部分寛解 (VGPR)	55 (21.7)
	部分寛解 (PR)	28 (11.0)
	最小寛解 (MR)	4 (1.6)
	病勢安定 (SD)	31 (12.2)
	病勢進行 (PD)	24 (9.4)
	推定不可 (NE)*5	14 (5.5)
		7 (5.3)
		1 (0.8)
		13 (9.8)
		35 (26.5)
		9 (6.8)
		48 (36.4)
		10 (7.6)
		10 (7.6)

IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定

注: 最初のPD確認前の評価のみが解析に含まれる。新たな抗骨髄腫治療を開始した後の評価は考慮しない。

*1 PR以上 (sCR、CR、VGPR又はPR) の奏効を示した患者の割合

*2 両側Wald信頼区間

*3 層別因子 (年齢、MMに対する前治療レジメン数、高リスクの細胞遺伝学的異常の有無) で層別したCochran-Mantel-Haenszel検定に基づく。有意水準は $\alpha=0.014$ (片側) とした。

*4 CR以上 (sCR又はCR) の奏効を示した患者の割合

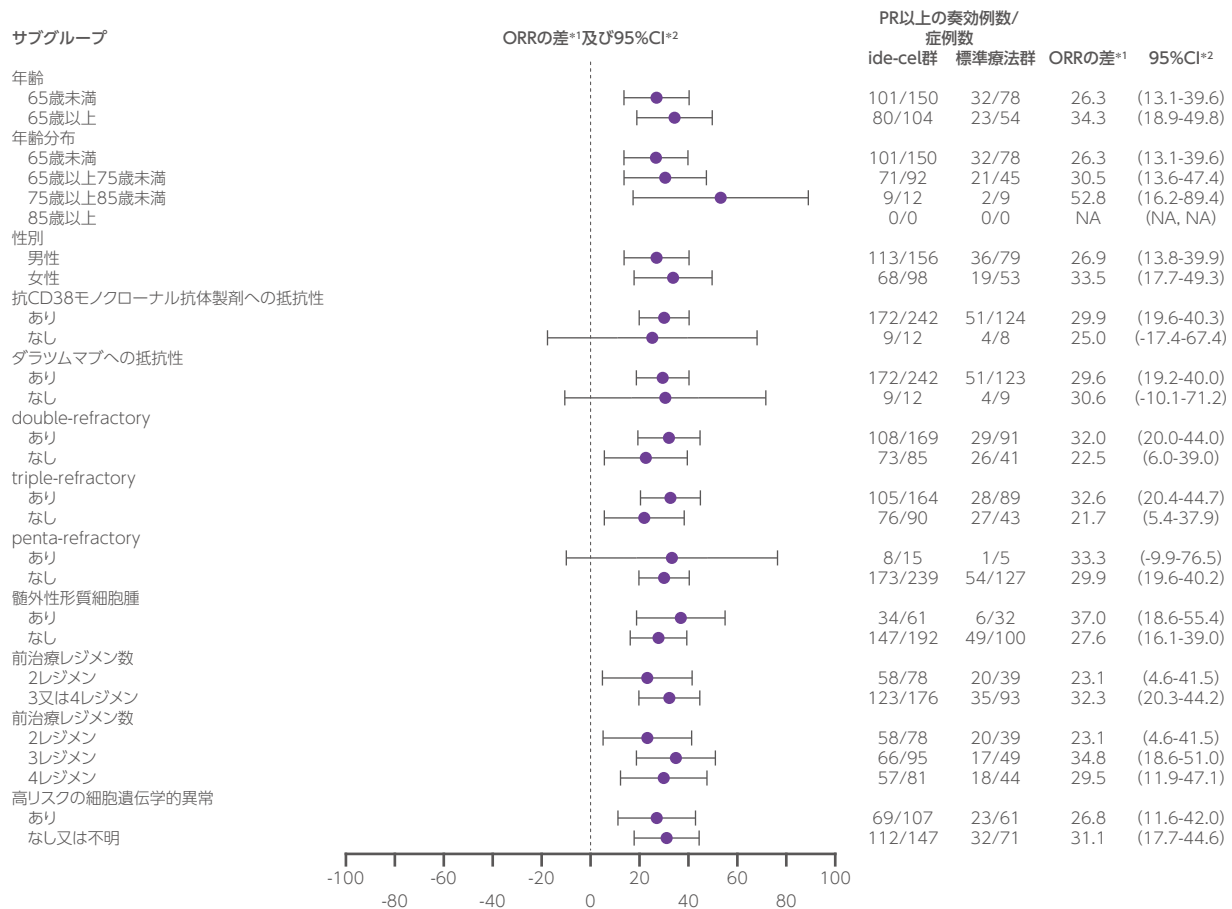
*5 効果判定データがない、又は判定不能であった患者を含む。

追跡調査期間中央値: 18.6ヵ月 データカットオフ日: 2022年4月18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。

全奏効割合 (ORR) [副次評価項目のサブグループ解析]

サブグループ別のORR (ORRの群間差) (ITT集団)



*1 (ide-cel群のORR) - (標準療法群のORR)

*2 両側Wald信頼区間

NA: 該当せず

追跡調査期間中央値: 18.6ヵ月 データカットオフ日: 2022年4月18日

奏効までの期間 (TTR) [副次評価項目]

奏効が得られた患者 (ide-cel群: 181例、標準療法群: 55例) におけるTTR中央値は、ide-cel群で2.9ヵ月 (範囲: 0.5-13.0)、標準療法群で2.1ヵ月 (範囲: 0.9-9.4) でした。

奏効が得られた患者における奏効までの期間 (TTR) (ITT集団)

	ide-cel群 (n=254)	標準療法群 (n=132)
奏効例数、n	181	55
TTR*中央値、月(範囲)	2.9(0.5-13.0)	2.1(0.9-9.4)

IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定

* ランダム化から最初の奏効 (PR以上) を確認した日までの期間

追跡調査期間中央値: 18.6ヵ月 データカットオフ日: 2022年4月18日

安全性

・主な有害事象

有害事象は投与集団において、ide-cel群249例中248例(99.6%)、標準療法群126例中124例(98.4%)に認められました。主な有害事象(発現率30%以上)は、ide-cel群で、サイトカイン放出症候群197例(79.1%)、好中球減少症196例(78.7%)、貧血165例(66.3%)、血小板減少症137例(55.0%)、悪心114例(45.8%)、下痢85例(34.1%)、低カリウム血症79例(31.7%)、低リン血症78例(31.3%)、標準療法群で、好中球減少症57例(45.2%)、貧血46例(36.5%)、疲労44例(34.9%)でした。

重篤な有害事象は、ide-cel群134例(53.8%)、標準療法群52例(41.3%)に認められました。2%以上に認められた重篤な有害事象は、ide-cel群で、肺炎、全身健康状態悪化 各17例(6.8%)、発熱12例(4.8%)、サイトカイン放出症候群、発熱性好中球減少症 各10例(4.0%)、急性腎障害8例(3.2%)、COVID-19、病的骨折、錯乱状態 各6例(2.4%)、インフルエンザ、敗血症、好中球減少症、血球貪食性リンパ組織球症、高カルシウム血症 各5例(2.0%)、標準療法群で、肺炎6例(4.8%)、COVID-19肺炎、全身健康状態悪化 各4例(3.2%)、インフルエンザ、心房細動 各3例(2.4%)でした。投与中止に至った有害事象は、標準療法群6例(4.8%)に認められました。内訳は、高カルシウム血症、血小板減少症、悪寒、うつ血性心不全、下痢、白血球減少症、好中球減少症 各1例(0.8%)でした。

死亡に至った有害事象は、ide-cel群36例(14.5%)、標準療法群9例(7.1%)に認められました。内訳は、ide-cel群で全身健康状態悪化14例(5.6%)、敗血症3例(1.2%)、肺炎、サイトカイン放出症候群、呼吸不全 各2例(0.8%)、突然死、気管支肺炎アスペルギルス症、COVID-19、COVID-19肺炎、カンジダ性敗血症、クレブシエラ性敗血症、肺敗血症、白血病、形質細胞性白血病、形質細胞性骨髄腫、小腸腺癌、筋萎縮性側索硬化症、脳血管発作、腎不全 各1例(0.4%)、標準療法群で全身健康状態悪化3例(2.4%)、突然死、多臓器機能不全症候群、COVID-19、大腸菌性敗血症、好中球減少性敗血症、呼吸不全 各1例(0.8%)でした。

主な有害事象(いずれかの投与群で発現率30%以上)(投与集団)(ランダム化後全期間)

	ide-cel群 (n=249)		標準療法群 (n=126)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	248(99.6)	234(94.0)	124(98.4)	96(76.2)
血液およびリンパ系障害	224(90.0)	218(87.6)	92(73.0)	77(61.1)
好中球減少症	196(78.7)	190(76.3)	57(45.2)	51(40.5)
貧血	165(66.3)	127(51.0)	46(36.5)	24(19.0)
血小板減少症	137(55.0)	107(43.0)	37(29.4)	23(18.3)
免疫系障害	201(80.7)	14(5.6)	3(2.4)	0
サイトカイン放出症候群	197(79.1)	10(4.0)	0	0
胃腸障害	184(73.9)	13(5.2)	67(53.2)	5(4.0)
悪心	114(45.8)	4(1.6)	34(27.0)	0
下痢	85(34.1)	4(1.6)	31(24.6)	4(3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	169(67.9)	23(9.2)	81(64.3)	12(9.5)
疲労	69(27.7)	3(1.2)	44(34.9)	3(2.4)
代謝および栄養障害	169(67.9)	89(35.7)	49(38.9)	16(12.7)
低カリウム血症	79(31.7)	12(4.8)	15(11.9)	1(0.8)
低リン血症	78(31.3)	50(20.1)	10(7.9)	3(2.4)

n (%)

MedDRA/J (ver.25.1)

注：標準療法群では白血球アフェレーシス未実施の患者の全有害事象が含まれるが、アベクマ投与実施予定の患者については白血球アフェレーシス前の有害事象のみが含まれる。同一の基本語(PT)又は器官別大分類(SOC)で発現した複数の事象は1回のみカウントした。有害事象はide-cel群で報告されたSOCの発現率の降順に並べ、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：2022年10月3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。

主な重篤な有害事象 (いずれかで発現率が3%以上) (投与集団) (ランダム化後全期間)

	ide-cel群 (n=249)	標準療法群 (n=126)
重篤な有害事象	134(53.8)	52(41.3)
肺炎	17(6.8)	6(4.8)
全身健康状態悪化	17(6.8)	4(3.2)
発熱	12(4.8)	1(0.8)
サイトカイン放出症候群	10(4.0)	0
発熱性好中球減少症	10(4.0)	2(1.6)
急性腎障害	8(3.2)	2(1.6)
COVID-19肺炎	4(1.6)	4(3.2)

n (%)

MedDRA/J (ver.25.1)

データカットオフ日: 2022年10月3日

死亡に至った有害事象 (投与集団) (ランダム化後全期間)

	ide-cel群 (n=249)	標準療法群 (n=126)
死亡に至った有害事象	36(14.5)	9(7.1)
全身健康状態悪化	14(5.6)	3(2.4)
敗血症	3(1.2)	0
肺炎	2(0.8)	0
サイトカイン放出症候群	2(0.8)	0
呼吸不全	2(0.8)	1(0.8)
突然死	1(0.4)	1(0.8)
気管支肺炎	1(0.4)	0
COVID-19	1(0.4)	1(0.8)
COVID-19肺炎	1(0.4)	0
カンジダ性敗血症	1(0.4)	0
クレブシエラ性敗血症	1(0.4)	0
肺敗血症	1(0.4)	0
白血病	1(0.4)	0
形質細胞性白血病	1(0.4)	0
形質細胞性骨髄腫	1(0.4)	0
小腸腺癌	1(0.4)	0
筋萎縮性側索硬化症	1(0.4)	0
脳血管発作	1(0.4)	0
腎不全	1(0.4)	0
多臓器機能不全症候群	0	1(0.8)
大腸菌性敗血症	0	1(0.8)
好中球減少性敗血症	0	1(0.8)

n (%)

MedDRA/J (ver.25.1)

データカットオフ日: 2022年10月3日

特に注目すべき有害事象

安全性解析対象集団のide-cel群におけるサイトカイン放出症候群、神経毒性、その他の特に注目すべき有害事象の発現状況及び対処法は以下のとおりでした。

サイトカイン放出症候群の発現状況及び対処法 (安全性解析対象集団)

		ide-cel群 (n=225)	
発現状況	全Grade、n (%)	197(87.6)	
	Grade、n (%)	Grade 1	123(54.7)
		Grade 2	63(28.0)
		Grade 3	6(2.7)
		Grade 4	3(1.3)
		Grade 5	2(0.9)
	初回発現までの期間*1	n	197
		中央値、日 (範囲)	1.0(1.0-14.0)
	持続期間別の事象数、n (%)	事象の総数、n	209
		1-5日	155(74.2)
6-10日		44(21.1)	
10日超		9(4.3)	
継続中*2		1(0.5)	
事象あたりの持続期間*3	n	208	
	中央値、日 (範囲)	4.0(1.0-51.0)	
対処法	トシリズマブ投与例、n (%)	161(71.6)	
	トシリズマブ投与回数、n (%)	1回	92(40.9)
		2回以上	69(30.7)
		2回	46(20.4)
		3回以上	23(10.2)
	siltuximab*4投与例、n (%)	3(1.3)	
	siltuximab*4投与回数、n (%)	1回	3(1.3)
	anakinra*4投与例、n (%)	7(3.1)	
anakinra*4投与回数、n (%)	3回以上	7(3.1)	
副腎皮質ステロイド投与例、n (%)	64(28.4)		

GradeはLee基準に従い分類した

*1 初回発現までの期間：初回発現日－投与日+1

*2 継続中の事象は持続期間の算出から除外した。

*3 期間の間隔が1日以内の2事象は、Grade、関連性、重症度の変化にかかわらず1件の事象とした。

*4 国内未承認

データカットオフ日：2022年10月3日

その他の特に注目すべき有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	ide-cel群 (n=225)	
	全Grade	Grade 3/4
感染症	141(62.7)	58(25.8)
血球減少症	206(91.6)	202(89.8)
好中球減少症	193(85.8)	189(84.0)
血小板減少症	127(56.4)	100(44.4)
二次発がん	15(6.7)	－
マクロファージ活性化症候群	5(2.2)	5(2.2)
自己免疫障害	1(0.4)	－

n (%)

データカットオフ日：2022年10月3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。

神経毒性の発現状況及び対処法 (安全性解析対象集団)

		ide-cel群 (n=225)		
発現状況	全Grade、n (%)	34 (15.1)		
	Grade、n (%)	Grade 1	13 (5.8)	
		Grade 2	14 (6.2)	
		Grade 3	5 (2.2)	
		Grade 4	2 (0.9)	
		Grade 5	0	
	1%以上に認められた神経毒性、n (%)	錯乱状態	18 (8.0)	
		傾眠	8 (3.6)	
		意識レベルの低下	6 (2.7)	
		注意力障害	6 (2.7)	
		書字障害	5 (2.2)	
		脳症	5 (2.2)	
		記憶障害	5 (2.2)	
		振戦	5 (2.2)	
		失語症	3 (1.3)	
		失見当識	3 (1.3)	
		頭痛	3 (1.3)	
		嗜眠	3 (1.3)	
		尿失禁	3 (1.3)	
		1%以上に認められたGrade 3以上の神経毒性、n (%)	錯乱状態	3 (1.3)
			意識レベルの低下	3 (1.3)
	初回発現までの期間*1	n	34	
中央値、日 (範囲)		3.0 (1.0-317.0)		
事象の総数、n		40		
持続期間別の事象数、n (%)	1-5日	27 (67.5)		
	6-10日	5 (12.5)		
	10日超	4 (10.0)		
	継続中*2	4 (10.0)		
事象あたりの持続期間*3	n	36		
	中央値、日 (範囲)	2.5 (1.0-252.0)		
対処法	トシリズマブ投与例、n (%)	0		
	siltuximab*4投与例、n (%)	0		
	anakinra*4投与例、n (%)	0		
	副腎皮質ステロイド投与例、n (%)	15 (6.7)		

治験責任医師によって特定された神経毒性を集計した。GradeはNCI CTCAE V4.03に従い分類した。

*1 初回発現までの期間：初回発現日-投与日+1

*2 継続中の事象は持続期間の算出から除外した。

*3 期間の間隔が1日以内の2事象は、Grade、関連性、重症度の変化にかかわらず1件の事象とした。

*4 国内未承認

データカットオフ日：2022年10月3日

年齢別の有害事象〔サブグループ解析〕

・年齢別のGrade 3/4の有害事象

Grade 3/4の有害事象は、ide-cel群及び標準療法群においてそれぞれ、65歳未満で138例(93.9%)、49例(68.1%)、65歳以上75歳未満で86例(95.6%)、39例(86.7%)、75歳以上85歳未満で10例(83.3%)、8例(88.9%)でした。

年齢別のGrade 3/4の有害事象(いずれかの投与群の全体で発現率10%以上)(投与集団)(ランダム化後全期間)

	ide-cel群				標準療法群			
	全体 (n=249)	65歳未満 (n=147)	65歳以上 75歳未満 (n=90)	75歳以上 85歳未満 (n=12)	全体 (n=126)	65歳未満 (n=72)	65歳以上 75歳未満 (n=45)	75歳以上 85歳未満 (n=9)
全Grade 3/4 の有害事象	234(94.0)	138(93.9)	86(95.6)	10(83.3)	96(76.2)	49(68.1)	39(86.7)	8(88.9)
血液および リンパ系障害	218(87.6)	127(86.4)	81(90.0)	10(83.3)	77(61.1)	40(55.6)	29(64.4)	8(88.9)
好中球減少症	190(76.3)	112(76.2)	70(77.8)	8(66.7)	51(40.5)	30(41.7)	19(42.2)	2(22.2)
貧血	127(51.0)	80(54.4)	39(43.3)	8(66.7)	24(19.0)	10(13.9)	10(22.2)	4(44.4)
血小板減少症	107(43.0)	72(49.0)	30(33.3)	5(41.7)	23(18.3)	10(13.9)	12(26.7)	1(11.1)
白血球 減少症	72(28.9)	48(32.7)	23(25.6)	4(33.3)	13(10.3)	8(11.1)	10(22.2)	1(11.1)
リンパ球 減少症	70(28.1)	43(29.3)	20(22.2)	4(33.3)	24(19.0)	12(16.7)	4(8.9)	2(22.2)
代謝および 栄養障害	89(35.7)	55(37.4)	29(32.2)	5(41.7)	16(12.7)	7(9.7)	6(13.3)	3(33.3)
低リン血症	50(20.1)	30(20.4)	19(21.1)	1(8.3)	3(2.4)	2(2.8)	1(2.2)	0

n (%)

MedDRA/J (ver.25.1)

データカットオフ日：2022年10月3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。

・年齢別の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、ide-cel群及び標準療法群においてそれぞれ、65歳未満で78例(53.1%)、26例(36.1%)、65歳以上75歳未満で48例(53.3%)、19例(42.2%)、75歳以上85歳未満で8例(66.7%)、7例(77.8%)でした。

年齢別の重篤な有害事象(いずれかの投与群の全体で発現率3%以上)(投与集団)(ランダム化後全期間)

	ide-cel群				標準療法群			
	全体 (n=249)	65歳未満 (n=147)	65歳以上 75歳未満 (n=90)	75歳以上 85歳未満 (n=12)	全体 (n=126)	65歳未満 (n=72)	65歳以上 75歳未満 (n=45)	75歳以上 85歳未満 (n=9)
全重篤な有害事象	134(53.8)	78(53.1)	48(53.3)	8(66.7)	52(41.3)	26(36.1)	19(42.2)	7(77.8)
感染症および 寄生虫症	64(25.7)	31(21.1)	31(34.4)	2(16.7)	27(21.4)	16(22.2)	9(20.0)	2(22.2)
肺炎	17(6.8)	8(5.4)	8(8.9)	1(8.3)	6(4.8)	5(6.9)	1(2.2)	0
COVID-19肺炎	4(1.6)	2(1.4)	2(2.2)	0	4(3.2)	3(4.2)	1(2.2)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	34(13.7)	25(17.0)	6(6.7)	3(25.0)	10(7.9)	5(6.9)	4(8.9)	1(11.1)
全身健康状態悪化	17(6.8)	13(8.8)	4(4.4)	0	4(3.2)	2(2.8)	1(2.2)	1(11.1)
発熱	12(4.8)	9(6.1)	2(2.2)	1(8.3)	1(0.8)	0	1(2.2)	0
血液およびリンパ系 障害	20(8.0)	15(10.2)	4(4.4)	1(8.3)	4(3.2)	1(1.4)	3(6.7)	0
発熱性好中球 減少症	10(4.0)	7(4.8)	2(2.2)	1(8.3)	2(1.6)	1(1.4)	1(2.2)	0
腎および尿路障害	14(5.6)	9(6.1)	3(3.3)	2(16.7)	3(2.4)	0	2(4.4)	1(11.1)
急性腎障害	8(3.2)	5(3.4)	2(2.2)	1(8.3)	2(1.6)	0	1(2.2)	1(11.1)
免疫系障害	12(4.8)	8(5.4)	3(3.3)	1(8.3)	0	0	0	0
サイトカイン放出 症候群	10(4.0)	6(4.1)	3(3.3)	1(8.3)	0	0	0	0

n (%)

MedDRA/J (ver.25.1)

データカットオフ日：2022年10月3日

・年齢別の特に注目すべき有害事象

サイトカイン放出症候群は、ide-cel群において、65歳未満で115例(89.8%)、65歳以上75歳未満で73例(85.9%)、75歳以上85歳未満で9例(75.0%)でした。

年齢別の特に注目すべき有害事象(安全性解析対象集団)

	ide-cel群			
	全体 (n=225)	65歳未満 (n=128)	65歳以上75歳未満 (n=85)	75歳以上85歳未満 (n=12)
サイトカイン放出症候群	197(87.6)	115(89.8)	73(85.9)	9(75.0)
感染症	141(62.7)	82(64.1)	49(57.6)	10(83.3)
血球減少症	206(91.6)	117(91.4)	79(92.9)	10(83.3)
好中球減少症	193(85.8)	111(86.7)	72(84.7)	10(83.3)
血小板減少症	127(56.4)	80(62.5)	41(48.2)	6(50.0)
マクロファージ活性化症候群	5(2.2)	2(1.6)	2(2.4)	1(8.3)
自己免疫障害	1(0.4)	1(0.8)	0	0

n (%)

MedDRA/J (ver.25.1)

データカットオフ日：2022年10月3日



患者背景 (ITT集団)

		ide-cel群 (n=4)	標準療法群 (n=5)
年齢	中央値、歳(範囲)	54.0(49.0-71.0)	56.0(52.0-72.0)
年齢分布	65歳未満	3(75.0)	3(60.0)
	65歳以上	1(25.0)	2(40.0)
性別	男性	3(75.0)	2(40.0)
	女性	1(25.0)	3(60.0)
ECOG PS*1	0	3(75.0)	5(100.0)
	1	1(25.0)	0
	2	0	0
	3	0	0
ベースラインにおける細胞遺伝学的異常*2	高リスク	2(50.0)	2(40.0)
	高リスクではない	2(50.0)	3(60.0)
髄外性形質細胞腫の有無	あり	1(25.0)	0
	画像所見のみ	0	0
	画像所見及び臨床所見	1(25.0)	0
	なし	3(75.0)	5(100.0)
MMに対する自家幹細胞移植歴	あり	2(50.0)	3(60.0)
	1回	2(50.0)	2(40.0)
	2回以上	0	1(20.0)
MMの前治療レジメン数*3	なし	2(50.0)	2(40.0)
	中央値(範囲)	3.5(3.0-4.0)	3.0(2.0-4.0)
	2レジメン	0	1(20.0)
	3レジメン	2(50.0)	2(40.0)
前治療への抵抗性	4レジメン	2(50.0)	2(40.0)
	免疫調節薬	4(100.0)	5(100.0)
	プロテアソーム阻害剤	4(100.0)	4(80.0)
double-refractory*4	抗CD38モノクローナル抗体製剤	4(100.0)	4(80.0)
	あり	4(100.0)	4(80.0)
	なし	0	1(20.0)
triple-refractory*4	あり	4(100.0)	4(80.0)
	なし	0	1(20.0)
penta-refractory*4	あり	0	0
	なし	4(100.0)	5(100.0)

特に指定のない限り、n (%)

注：ベースライン値は、以下のとおり定義した。

・ide-cel群：白血球アフェレーシス日前又は当日の最後の非欠測値とし、白血球アフェレーシスを実施しない場合はランダム化前7日以内の最後の評価とする。

・標準療法群：Day 1前又は当日の最後の非欠測値とし、標準療法を開始しない場合はランダム化前7日以内の最後の評価とする。

*1 すべての患者がスクリーニング時のECOG PSスコアは0又は1であったが、ベースライン時のECOG PSスコアは1を超える場合があった。

*2 細胞遺伝学的リスクの判定において、スクリーニング時の中央検査機関検査データが最初に考慮されるが、中央検査機関データが利用できない場合は症例報告書(CRF)で収集された診断時を含む過去の検査の最後の値が使用される。中央検査機関データ及びCRFデータいずれも利用できない場合、データはIRTシステムから補完される。

判定の定義：「高リスク」はdel 17p13、t(14;16)又はt(4;14)のいずれかが存在する場合、「高リスクではない」はこれら3つの異常すべてが存在しない場合、「評価不能/欠測」は1つ以上のプローブのステータスが利用できない場合とした。

*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。

*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。

追跡調査期間中央値：11.9ヵ月 データカットオフ日：2022年4月18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。

無増悪生存期間 (PFS) [主要評価項目の日本人サブグループ解析]

日本人患者におけるPFS中央値は、ide-cel群でNA (95%CI: 2.0-NA)、標準療法群で20.7ヵ月 (95%CI: NA-NA) でした。

無増悪生存期間 (PFS) (ITT集団)

	ide-cel群 (n=4)	標準療法群 (n=5)
イベント (PD/死亡) 発生例、n	2	1
打ち切り例、n	2	4
PFS* ¹ 中央値、月 (95%CI)* ²	NA (2.0-NA)	20.7 (NA-NA)
非層別ハザード比 (95%CI)* ³	5.21E7 (0.000-NA)	

IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定

*1 ランダム化から最初のPDを確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間 *2 中央値及び95%CIはKaplan-Meier法に基づく。 *3 非層別ハザード比はCox比例ハザードモデルを用いた単変量解析に基づく。CIは両側に設定。

NA: 該当せず

追跡調査期間中央値: 11.9ヵ月 データカットオフ日: 2022年4月18日

全奏効割合 (ORR) [副次評価項目の日本人サブグループ解析] 及び
完全奏効割合 (CRR) [副次評価項目の日本人サブグループ解析]

日本人患者における奏効は、ide-cel群で4例中2例、標準療法群で5例中2例に認められました。また、完全奏効は、ide-cel群で4例中1例に認められ、標準療法群では認められませんでした。

奏効例数及び完全奏効例数 (ITT集団)

	ide-cel群 (n=4)	標準療法群 (n=5)
奏効例数* ¹ 、n	2	2
完全奏効例数* ² 、n	1	0
最良治療効果、n	厳密完全寛解 (sCR)	0
	完全寛解 (CR)	0
	最良部分寛解 (VGPR)	1
	部分寛解 (PR)	0
	最小寛解 (MR)	0
	病勢安定 (SD)	1
	病勢進行 (PD)	1
推定不可 (NE)* ³	0	1

IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定

注: 最初のPD確認前の評価のみが解析に含まれる。新たな抗骨髄腫治療を開始した後の評価は考慮しない。

*1 sCR、CR、VGPR又はPRの奏効を示した患者 *2 sCR又はCRの奏効を示した患者 *3 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。

追跡調査期間中央値: 11.9ヵ月 データカットオフ日: 2022年4月18日

奏効までの期間 (TTR) [副次評価項目の日本人サブグループ解析]

奏効が得られた日本人患者 (ide-cel群: 2例、標準療法群: 2例) におけるTTR中央値は、ide-cel群で2.8ヵ月 (範囲: 2.5-3.2)、標準療法群で3.9ヵ月 (範囲: 2.1-5.8) でした。

奏効が得られた患者における奏効までの期間 (TTR) (ITT集団)

	ide-cel群 (n=4)	標準療法群 (n=5)
奏効例数、n	2	2
TTR*中央値、月 (範囲)	2.8 (2.5-3.2)	3.9 (2.1-5.8)

IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定

* ランダム化から最初の奏効 (PR以上) を確認した日までの期間

追跡調査期間中央値: 11.9ヵ月 データカットオフ日: 2022年4月18日

*日本人患者におけるTTRについては事前規定されていませんでしたが、承認時評価資料のため紹介します

安全性〔日本人サブグループ解析〕

・主な有害事象

有害事象は日本人患者において、ide-cel群4例全例、標準療法群5例全例に認められました。主な有害事象（2例以上に発現）は、ide-cel群で、貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、サイトカイン放出症候群 各4例、白血球減少症、血小板減少症、便秘 各3例、発熱性好中球減少症、悪心、嘔吐、高血糖、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、不眠症 各2例、標準療法群で好中球減少症3例でした。

重篤な有害事象は、ide-cel群で1例に上室性頻脈、心室性頻脈、サイトカイン放出症候群、真菌感染、敗血症、意識レベルの低下及び振戦が認められました。本試験において、標準療法群で重篤な有害事象は認められませんでした。本試験の日本人患者において、標準療法群で投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

死亡に至った有害事象は、ide-cel群で敗血症が1例に認められました。本試験において、標準療法群で死亡に至った有害事象は認められませんでした。

主な有害事象（いずれかの投与群で2例以上に発現）（投与集団）（ランダム化後全期間）

	ide-cel群 (n=4)		標準療法群 (n=5)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	4	4	5	4
血液およびリンパ系障害	4	4	3	3
貧血	4	4	0	0
リンパ球減少症	4	4	1	1
好中球減少症	4	4	3	3
白血球減少症	3	3	1	1
血小板減少症	3	3	0	0
発熱性好中球減少症	2	2	0	0
胃腸障害	4	0	1	0
便秘	3	0	1	0
悪心	2	0	0	0
嘔吐	2	0	0	0
免疫系障害	4	1	0	0
サイトカイン放出症候群	4	1	0	0
代謝および栄養障害	3	1	1	1
高血糖	2	0	0	0
臨床検査	2	2	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	0	0
精神障害	2	1	0	0
不眠症	2	0	0	0

n

MedDRA/J (ver.25.1)

注：標準療法群では白血球アフェレーシス未実施の患者の全有害事象が含まれるが、アベクマ投与実施予定の患者については白血球アフェレーシス前の有害事象のみが含まれる。同一の基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）で発現した複数の事象は1回のみカウントした。有害事象はide-cel群で報告されたSOCの発現率の降順に並べ、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：2022年10月3日

・特に注目すべき有害事象

日本人患者における特に注目すべき有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

特に注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	ide-cel群 (n=4)
サイトカイン放出症候群	4
神経毒性*	1
感染症	1
血球減少症	4
好中球減少症	4
血小板減少症	3

n

* 治験責任医師によって特定された神経毒性を集計した。

データカットオフ日：2022年10月3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。

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

- 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 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 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。
- 本品の投与
投与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。

《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。

- 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。
- 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。
- 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)

- 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)
- 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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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)
- 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)
- 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)
- 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。
- 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)
- 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)
- 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。
- 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(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)を含む)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		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ため、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

- 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。
- 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。
- 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

- 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。
- 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。
- ** 3) CAR発現T細胞を含有する他の再生医療等製品において、製品投与後にCAR陽性のT細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現が報告されている。

承認条件及び期限

- 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。
- 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。

●その他の詳細につきましては、製品電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。

**2024年3月改訂(第5版)
*2023年12月改訂

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

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

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

製造販売元(輸入)



ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

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