

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)

PFS最終解析時点の臨床成績



ヒト体細胞加工製品

再生医療等製品

薬価基準収載

アベクマ® 点滴静注

Abecma

イデカブタゲン ビクルユーセル

【警告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分にを行い、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)¹⁻³⁾

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

3) Ailawadhi S et al.: Blood. 2024; blood.2024024582. doi: 10.1182/blood.2024024582. Online ahead of print.
Reprinted from Blood, Ailawadhi S et al., Ide-cel vs standard regimens in triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa-3 analyses, Online ahead of print., Copyright 2024, with permission from Elsevier.

【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。

※ PFSの2回目の中間解析 (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。PFSの最終解析 (2023年4月28日データカットオフ) は、PFSイベントが約289件集積した時点で実施した。

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)

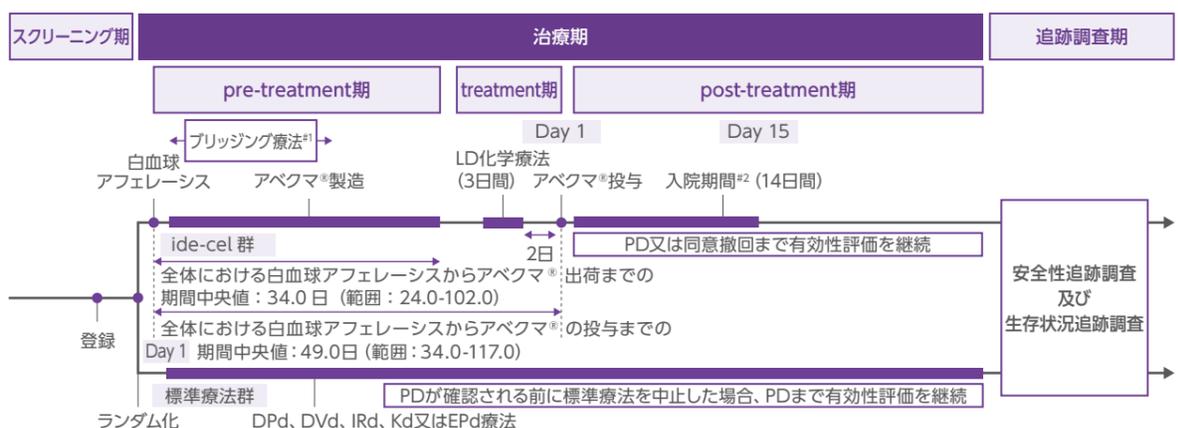
投与方法: 本試験はスクリーニング期、治療期 (pre-treatment期、treatment期及びpost-treatment期)、追跡調査期の3期間で構成された。

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)
※ PFSの2回目の中間解析時点における検証的な解析項目

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/日のイキサゾミブを各Cycle (28日間) のDay 1、8及び15に経口投与する。
- 25mg/日のレナリドミドを各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/日のボマリドミドを各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450×10⁶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

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) で層別したロジック検定を用いて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。なお、標準療法群の患者は、病勢進行が確認された場合にアベクマ®の投与を受けことができ、交絡が生じる可能性があるため、OSの感度分析として2段階Weibullモデルによる解析が事前に規定されていた。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、共通レイト差及び共通オッズ比、並びに95%CI (両側Waldに基づく) を算出した。

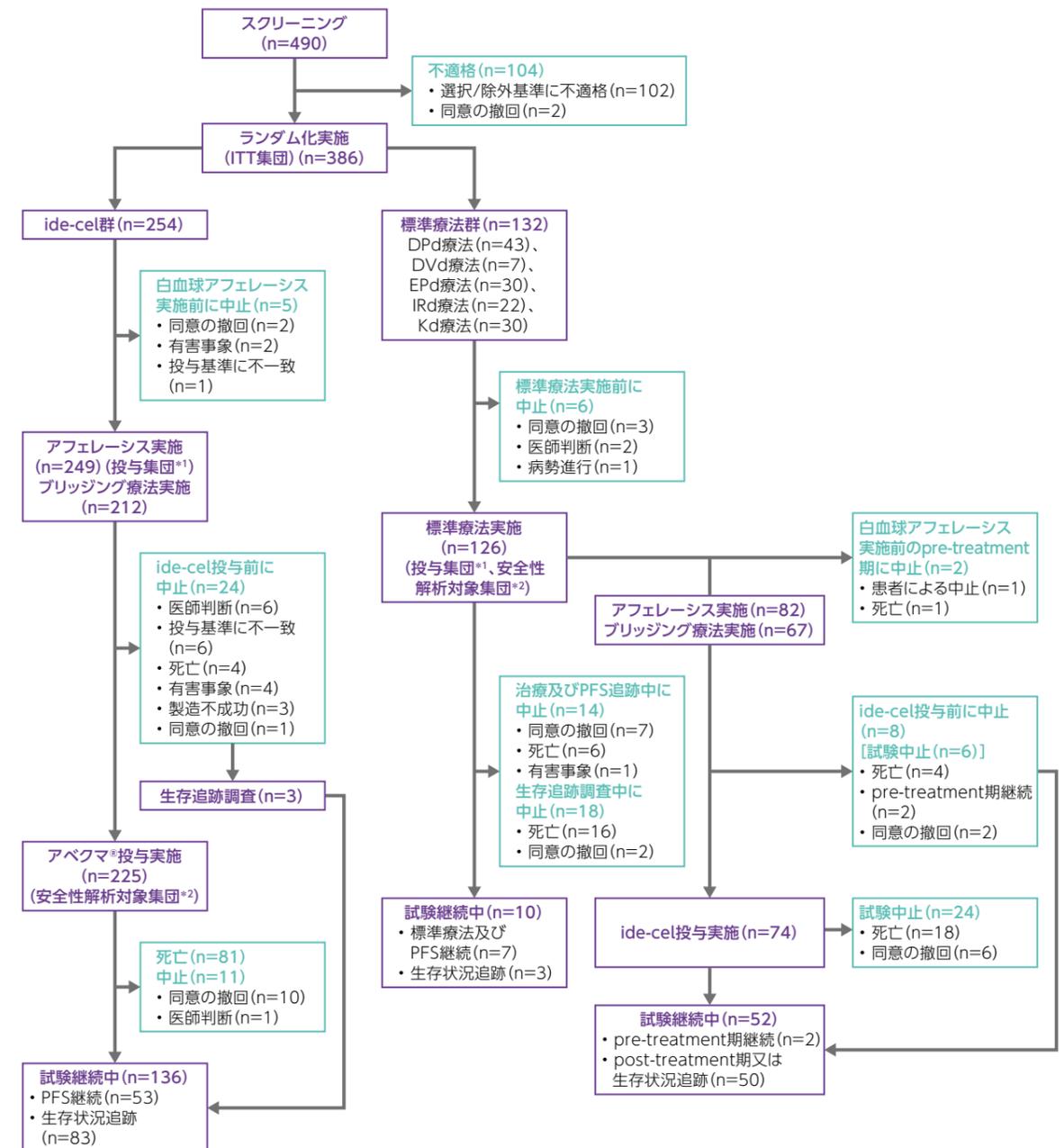
(副次評価項目) CRR、DOR、PFS2、MRDは1回の中間解析 (PFSの2回目の中間解析時点) 及び最終解析 (PFSの最終解析時点) を計画した。DORは、Kaplan-Meier法を用いて中央値を推定し、その95%CIを算出した。CRRは、ORRと同じ検定手法を用いて群間比較を行った。MRDの解析では、CR以上かつMRD陰性を達成した患者の割合 (CR以上を達成する3ヵ月前からPD/死亡に至るまでの期間にMRD陰性 [感度 10^{-5}] を達成した患者の割合) を、95%CI (両側Waldに基づく) とともに示した。

(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: グラツマブ、ポマリドミド、ボルテゾミブ、イキサゾミブ、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: グラツマブ、ポマリドミド、ボルテゾミブ、イキサゾミブ、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、自己免疫障害を解析した。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、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、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、MMI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。

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、2023年4月28日 (PFSの最終解析時点)

- *1 グラツマブ (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MMI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



*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、ポマリドミド、ボルテゾミブ、イキサゾミブ、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、ポマリドミド、ボルテゾミブ、イキサゾミブ、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: 30.9ヵ月 データカットオフ日: 2023年4月28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システムから補充される。
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つ以上のプロープ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 (ボルテゾミド及びカルフィルゾミド) 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。

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

患者背景 (ITT集団)

		治療実施		治療未実施	
		ide-cel群 (n=225)	標準療法群 (n=126)	ランダム化後ide-cel投与未実施群 (n=29)	ランダム化後標準療法未実施群 (n=6)
年齢	中央値、歳 (範囲)	63 (30-81)	63 (42-83)	59 (40-71)	54 (51-63)
男性		141 (63)	75 (60)	15 (52)	4 (67)
診断からスクリーニングまでの期間	中央値、年 (範囲)	4.3 (0.6*1-21.8)	4.1 (0.7-17.7)	3.6 (1.0-8.8)	3.3 (1.2-12.4)
高腫瘍量*2		56(25)	33(26)	15(52)	1(17)
髄外性形質細胞腫あり*3		53(24)	31(25)	8(28)	1(17)
	0	112(50)	63(50)	8(28)	3(50)
ECOG PS*4	1	113(50)	61(48)	20(69)	1(17)
	2以上	0	2(2)	1(3)	2(33)
	I期	49(22)	26(21)	1(3)	0
R-ISS病期*5	II期	134(60)	79(63)	16(55)	3(50)
	III期	20(9)	12(10)	11(38)	2(33)
	不明	22(10)	9(7)	1(3)	1(17)
	高リスクの細胞遺伝学的異常*6	84(37)	56(44)	23(79)	5(83)
	del (17p)	49(22)	39(31)	17(59)	3(50)
t (4;14)	34(15)	17(13)	9(31)	1(17)	
t (14;16)	7(3)	4(3)	1(3)	0	
1q amplification	106(47)	48(38)	19(66)	3(50)	

特に指定のない限り、n (%)

- *1 データベース上では2番目に小さい値である。最小値はデータベースロック後に修正された入力エラーと判断された。該当患者の診断からスクリーニングまでの期間は3.2年であったが、誤って0.2年と報告されていた。
- *2 骨髄穿刺又は骨髄生検でCD138陽性形質細胞の割合が50%以上
- *3 骨髄連の軟部組織の髄外性形質細胞腫と同様に軟部組織のみの形質細胞腫も含む。
- *4 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。
- *5 ISS病期はアルブミン及びβ₂ミクログロブリンのベースライン値を用いて算出した。R-ISS病期はベースライン時のISS病期、細胞遺伝学的異常及び血清乳酸脱水素酵素を用いて算出した。
- *6 del (17p)、t (14;16) 又はt (4;14) を含む。

追跡調査期間中央値：30.9ヵ月 データカットオフ日：2023年4月28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。

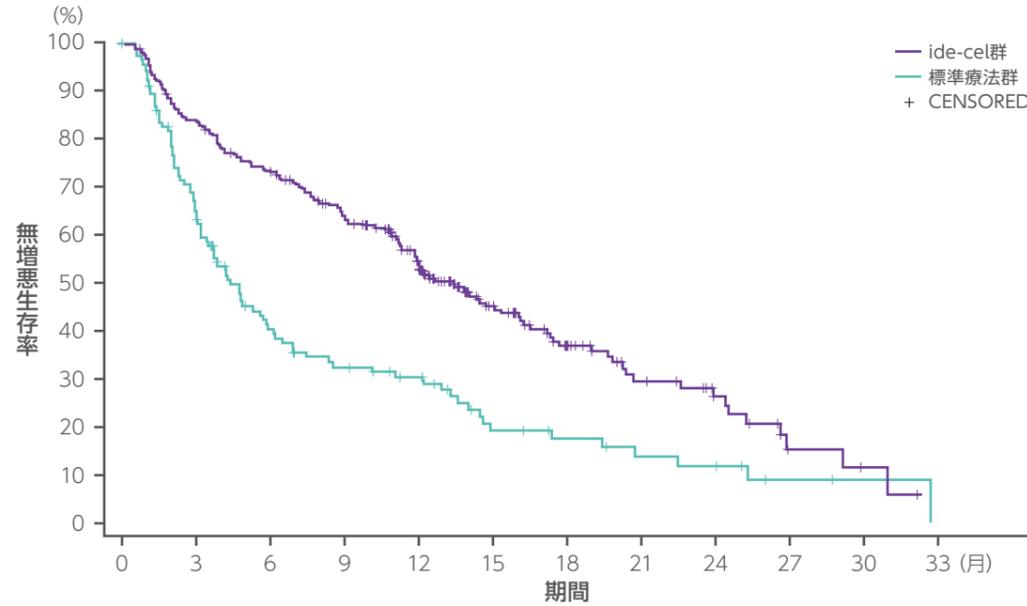


無増悪生存期間 (PFS) (主要評価項目: 検証的な解析項目)

・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]、 $p < 0.0001$ 、層別ログランク検定、有意水準 $\alpha = 0.014$ [片側]、検証的な解析結果)。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。

無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線 (ITT集団)



ide-cel群	254	206	178	149	110	62	40	22	14	4	2	0
標準療法群	132	75	42	32	25	13	10	7	6	2	1	0

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)	
検証的な解析によるp値 (片側)* 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)

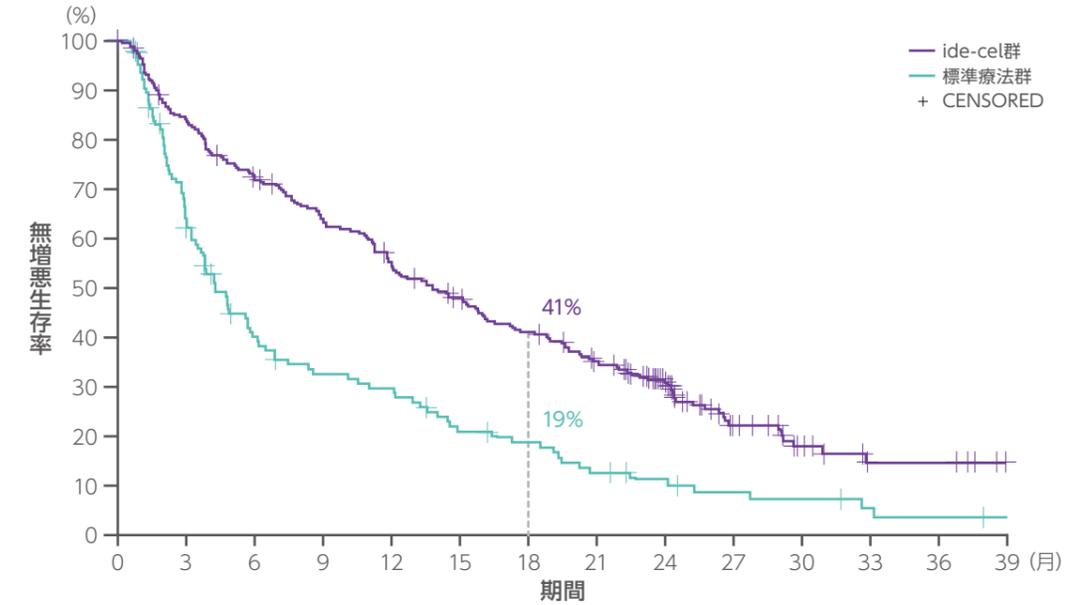
IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定

- *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) による層別ログランク検定に基づく。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

無増悪生存期間 (PFS) (主要評価項目)

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])。18ヵ月時点の無増悪生存率は、ide-cel群で41%、標準療法群で19%でした。

無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線 (ITT集団)



ide-cel群	254	206	177	153	131	111	94	77	54	25	14	7	7	2
標準療法群	132	76	43	34	31	21	18	12	9	6	5	3	2	1

無増悪生存期間 (PFS) (ITT集団)

	ide-cel群 (n=254)	標準療法群 (n=132)
PFS* ¹ 中央値、月 (95%CI)* ²	13.8 (11.8-16.1)	4.4 (3.4-5.8)
層別ハザード比 (95%CI)* ³	0.49 (0.38-0.63)	
無増悪生存率、% (標準誤差 [SE]* ⁴)		
18ヵ月* ⁵	41 (3.2)	19 (3.8)

IMWG統一効果判定基準 (2016) に基づくIRC判定

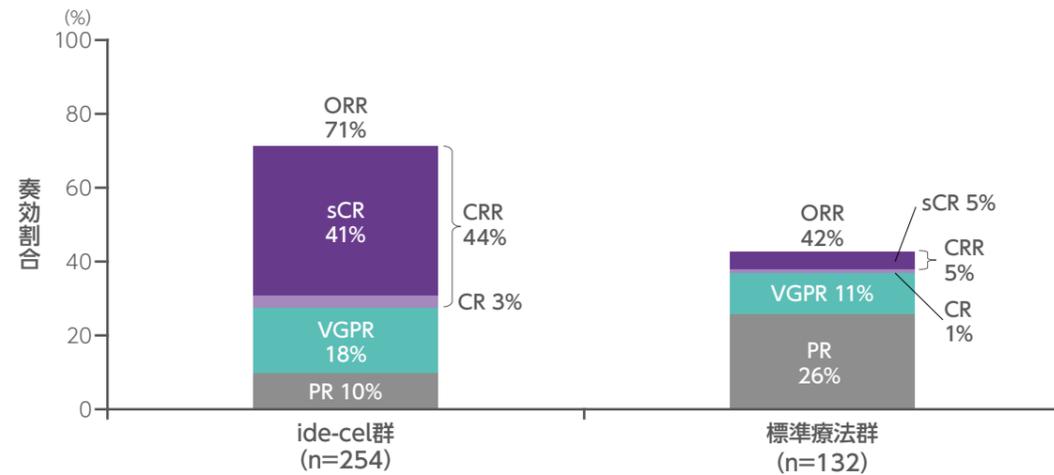
- *1 ランダム化から最初のPDを確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間
 - *2 中央値及び95%CIはKaplan-Meier法に基づく。
 - *3 層別ハザード比はCox比例ハザードモデルを用いた単変量解析に基づく。CIは両側に設定。
 - *4 Greenwood式に基づく。
 - *5 各時点の解析が事前規定されていた。
- 追跡調査期間中央値: 30.9ヵ月 データカットオフ日: 2023年4月28日

「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]、完全奏効割合 (CRR) [副次評価項目]、奏効持続期間 (DOR) [副次評価項目]、微小残存病変 (MRD) [副次評価項目]

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、ORRはide-cel群で71% (95%CI: 66-77)、標準療法群で42% (95%CI: 34-51)、オッズ比は3.44 (95%CI: 2.20-5.40) でした。
 CRRはide-cel群で44% (95%CI: 38-50)、標準療法群で5% (95%CI: 2-9) でした。
 DOR中央値は、ide-cel群で16.6ヵ月 (95%CI: 12.1-19.6)、標準療法群で9.7ヵ月 (95%CI: 5.5-16.1) でした。
 MRD評価可能集団 (ide-cel群: 163例、標準療法群: 54例) におけるMRD陰性かつCR以上を達成した患者の割合は、ide-cel群で35% (95%CI: 27.6-42.3)、標準療法群で2% (95%CI: 0.0-5.4) でした。

全奏効割合 (ORR) 及び完全奏効割合 (CRR) (ITT集団)



全奏効割合 (ORR)、完全奏効割合 (CRR)、奏効持続期間 (DOR)、微小残存病変 (MRD) (ITT集団)

	ide-cel群 (n=254)	標準療法群 (n=132)
ORR*1	n (%)	181 (71)
	(95%CI*2)	(66-77)
	共通レイト差 (95%CI)*3	29 (19-39)
	共通オッズ比 (95%CI)*3	3.44 (2.20-5.40)
CRR*4	n (%)	111 (44)
	(95%CI*2)	(38-50)
	共通レイト差 (95%CI)*3	38 (31-45)
	24ヵ月時点の完全寛解 (CR)、n (%)	50 (20)

(続き)

	ide-cel群 (n=254)	標準療法群 (n=132)
最良治療効果、n (%)	厳密完全寛解 (sCR)	103 (41)
	完全寛解 (CR)	8 (3)
	最良部分寛解 (VGPR)	45 (18)
	部分寛解 (PR)	25 (10)
	最小寛解 (MR)	4 (2)
	病勢安定 (SD)	31 (12)
	病勢進行 (PD)	24 (9)
	推定不可 (NE)*5	14 (6)
ランダム化から奏効までの期間の中央値、月(範囲)*6	2.8 (1.1-13.0)	2.1 (0.8-9.4)
	中央値*8 (95%CI)	16.6 (12.1-19.6)
DOR*7	18ヵ月時点の奏効持続率、% (標準誤差 [SE*9])	46 (3.8)
	MRD陰性かつCR以上*10、n/N (%)	57/163 (35)
MRD (95%CI)	(27.6-42.3)	(0.0-5.4)

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。

*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。

*6 アベクマ®投与を実施した患者 (n=225) における最初のPR以上 (sCR、CR、VGPR又はPR) の奏効までの期間の中央値は1.0ヵ月 (範囲: 0.9-10.4) であった。

*7 最初のPR以上の奏効を示した患者を確認した日から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

*8 中央値はKaplan-Meier法に基づく。

*9 Greenwood式に基づく。

*10 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 (有核細胞10⁵個当たり1個未満) を達成した患者

追跡調査期間中央値: 30.9ヵ月

データカットオフ日: 2023年4月28日

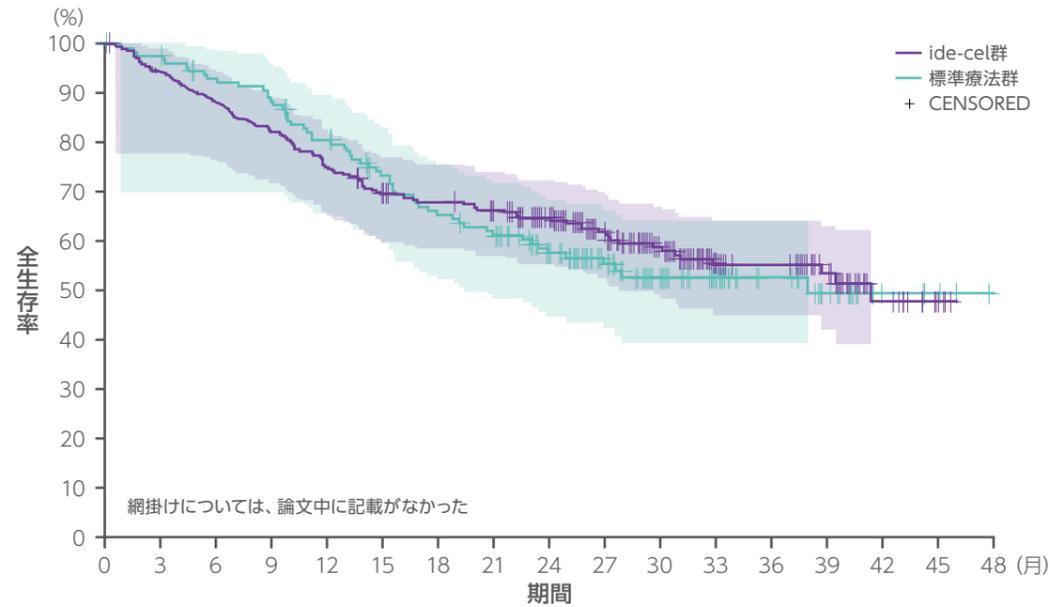
全体

PFS最終解析時点

全生存期間 (OS) [副次評価項目]

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、OS中央値はide-cel群で41.4ヵ月(95%CI: 30.9-NA)、標準療法群で37.9ヵ月(95%CI: 23.4-NA)でした(ハザード比[95%CI]: 1.012[0.731-1.400]、 $p=0.5287$ [名目上のp値]、層別ログランク検定、有意水準 $\alpha=0.01$ [片側])。なお、データ カットオフ時点で、標準療法群の56.1% (132例中74例) が、ランダム化から8.1ヵ月(中央値[範囲: 2.9-36.7])で病勢進行が確認され、後治療としてアベクマ®の投与を受けたため、交絡が生じています。

全生存期間 (OS) のKaplan-Meier曲線 (ITT集団)



ide-cel群	254	240	223	208	190	175	169	161	143	103	75	48	44	30	13	4	0
標準療法群	132	128	120	114	91	91	81	75	59	45	32	24	18	11	4	3	0

全生存期間 (OS) (ITT集団)

	ide-cel群 (n=254)	標準療法群 (n=132)
イベント (死亡) 発生例*1、n (%)	106(42)	58(44)
6ヵ月以下	30(12)	9(7)
6ヵ月超12ヵ月以下	33(13)	16(12)
12ヵ月超	43(17)	33(25)
OS*2中央値、月 (95%CI)*3	41.4(30.9-NA)	37.9(23.4-NA)
層別ハザード比 (95%CI)*4	1.012(0.731-1.400)	
名目上のp値 (片側)*5	$p=0.5287$	

*1 ランダム化時点及びランダム化後のすべての死亡例を含む
 *2 ランダム化から死因を問わない死亡日までの期間
 *3 中央値及び95%CIはKaplan-Meier法に基づく。
 *4 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。
 *5 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)による層別ログランク検定に基づく。有意水準は $\alpha=0.01$ (片側)とした。

NA: 該当せず
 追跡調査期間中央値: 30.9ヵ月 データカットオフ日: 2023年4月28日
 ※OSに関しては、PFSの最終解析時点で十分なイベント数は得られていない。

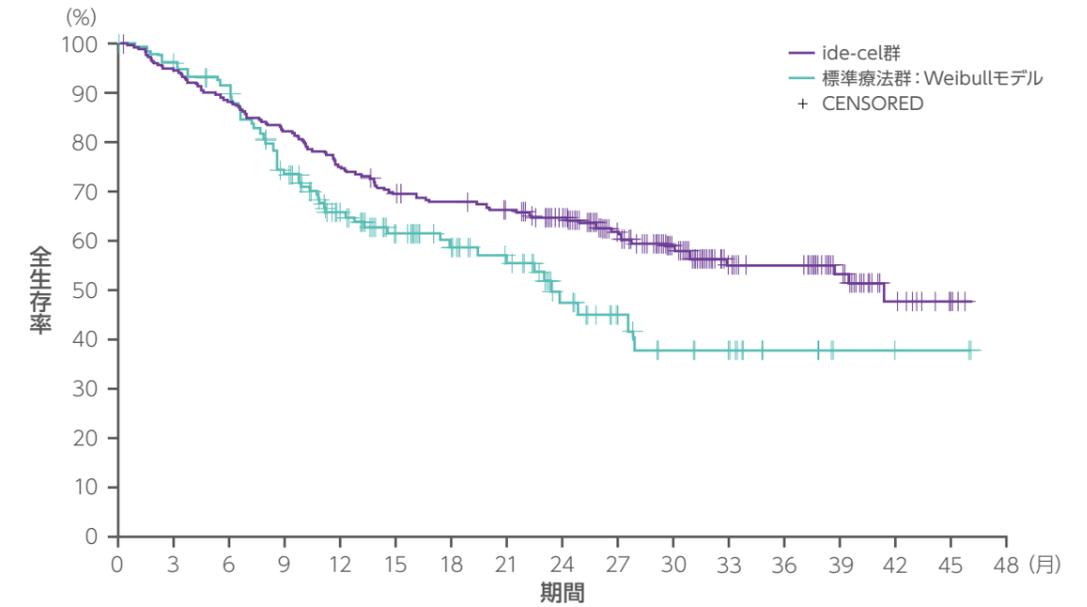
全体

PFS最終解析時点

全生存期間 (OS) (2段階Weibullモデル) [副次評価項目の感度分析]

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、2段階WeibullモデルによるOS中央値はide-cel群で41.4ヵ月(95%CI: 30.9-NA)、標準療法群で23.4ヵ月(95%CI: 17.9-NA)でした(ハザード比[95%CI]: 0.72[0.49-1.01])。

全生存期間 (OS) のKaplan-Meier曲線 (ITT集団)



ide-cel群	254	240	223	208	190	175	169	161	143	103	75	48	44	30	13	4	0
標準療法群: Weibullモデル	132	126	118	93	67	50	42	34	21	14	9	8	4	2	1	1	0

全生存期間 (OS) (ITT集団)

	ide-cel群 (n=254)	標準療法群: Weibullモデル (n=132)
OS*1中央値、月 (95%CI)*2	41.4(30.9-NA)	23.4(17.9-NA)
層別ハザード比 (95%CI)*3	0.72(0.49-1.01)	

*1 ランダム化から死因を問わない死亡日までの期間
 *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。
 NA: 該当せず
 追跡調査期間中央値: 30.9ヵ月 データカットオフ日: 2023年4月28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。



安全性：PFSの中間解析時点

・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、うっ血性心不全、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

主な重篤な有害事象(いずれかの投与群で発現率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)
気管支肺炎アスペルギルス症	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

「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：PFSの中間解析時点

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)		
		44 (21.1)		
		9 (4.3)		
		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		
		27 (67.5)		
		5 (12.5)		
4 (10.0)				
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〕：PFSの中間解析時点

・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

・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

「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：PFSの最終解析時点

・主な有害事象

有害事象は安全性解析対象集団において、ide-cel群225例中225例(100%)、標準療法群126例中124例(98%)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(88%)、好中球減少症182例(81%)、貧血131例(58%)、血小板減少症121例(54%)、低リン血症76例(34%)、下痢、低カリウム血症 各68例(30%)、リンパ球減少症67例(30%)、標準療法群で、好中球減少症58例(46%)、貧血47例(37%)、疲労44例(35%)でした。

重篤な有害事象は安全性解析対象集団において、ide-cel群105例(47%)、標準療法群52例(41%)に認められました。死亡に至った有害事象は、ide-cel群17例(7%)、標準療法群8例(6%)に認められました。内訳は、ide-cel群で敗血症4例、COVID-19、敗血症性ショック 各2例、気管支肺炎アスペルギルス症、カンジダ性敗血症、サイトメガロウイルス感染、肺炎、肺敗血症、筋委縮性側索硬化症、脳血管発作、サイトカイン放出症候群、呼吸不全 各1例、標準療法群で敗血症、COVID-19 各2例、大腸菌性敗血症、好中球減少性敗血症、多臓器機能不全症候群、呼吸不全 各1例でした。

なお、重篤な有害事象の事象名、並びに投与中止に至った有害事象の発現例数(発現割合)及び事象名は論文中に記載がありませんでした。安全性の詳細につきましては、製品情報頁の「不具合・副作用」の項をご参照ください。

主な有害事象(いずれかの投与群で発現率20%以上の有害事象、発現率5%以上のGrade 3/4の有害事象)(安全性解析対象集団)

	ide-cel群 (n=225)		標準療法群 (n=126)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	225(100)	210(93)	124(98)	97(77)
血液およびリンパ系障害	204(91)	198(88)	92(73)	78(62)
好中球減少症	182(81)	177(79)	58(46)	52(41)
貧血	131(58)	101(45)	47(37)	24(19)
血小板減少症	121(54)	95(42)	37(29)	23(18)
白血球減少症	65(29)	64(28)	17(13)	13(10)
リンパ球減少症	67(30)	65(29)	26(21)	24(19)
発熱性好中球減少症	16(7)	16(7)	3(2)	2(2)
血液およびリンパ系障害以外の有害事象				
感染症および寄生虫症	125(56)	50(22)	72(57)	25(20)
肺炎	22(10)	14(6)	10(8)	5(4)
胃腸障害	143(64)	9(4)	66(52)	5(4)
悪心	55(24)	2(1)	35(28)	0
下痢	68(30)	4(2)	31(25)	4(3)
一般・全身障害および投与部位の状態	131(58)	16(7)	81(64)	12(10)
疲労	49(22)	2(1)	44(35)	3(2)
発熱	49(22)	2(1)	24(19)	1(1)
代謝および栄養障害	141(63)	80(36)	50(40)	16(13)
低カリウム血症	68(30)	12(5)	15(12)	1(1)
低リン血症	76(34)	49(22)	10(8)	3(2)
低マグネシウム血症	46(20)	2(1)	7(6)	1(1)
筋骨格系および結合組織障害	112(50)	14(6)	68(54)	11(9)
神経系障害	104(46)	14(6)	60(48)	9(7)
頭痛	41(18)	0	25(20)	1(1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	93(41)	13(6)	58(46)	7(6)
呼吸困難	27(12)	3(1)	28(22)	2(2)

「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。

(続き)

	ide-cel群 (n=225)		標準療法群 (n=126)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
血管障害	72(32)	20(9)	30(24)	6(5)
高血圧	33(15)	17(8)	15(12)	5(4)
免疫系障害	202(90)	14(6)	3(2)	0
サイトカイン放出症候群*1	197(88)	9(4)	0	0
治験責任医師により特定された神経毒性*2	34(15)	7(3)	0	0
重篤な有害事象	105(47)		52(41)	

n (%)
標準療法群のうち、PD確認後にアベクマ®投与の準備として白血球アフェレーシスを実施した69例は、白血球アフェレーシス実施前の有害事象のみを対象とした。
すべての有害事象は同意取得時点から治療開始後最低6ヵ月間評価された。Grade 3以上の有害事象は治療開始後7ヵ月からPFS追跡中止来院28日後、又はPFS追跡を継続していない患者の場合は治療終了時来院28日後まで記録された。
*1 Gradeは修正Lee基準に従い分類した。最悪グレードの事象が26件報告されており、2件以上の事象を経験した患者が存在する。
*2 治験責任医師により神経毒性の有害事象として報告された免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が含まれる。パーキンソン症候群及びギラン・バレー症候群は報告されていない。
データカットオフ日：2023年4月28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、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)		
	全Grade、n (%)	CRS	神経毒性
発現状況*1	Grade 1	197(88)	34(15)
	Grade 2	123(55)	13(6)
	Grade 3	63(28)	14(6)
	Grade 4	6(3)	5(2)
	Grade 5	3(1)	2(1)
初回発現までの期間*3 中央値、日(範囲)	全Grade	1.0(1.0-14.0)	3.0(1.0-317.0*4)
	Grade 3以上	6.0(2-10)	8.0(2-46)
事象あたりの持続期間*5 中央値、日(範囲)	全Grade	4.0(1.0-51.0)	2.5(1.0-252.0)
	Grade 3以上	8.0(1-51)	12.5(1-136)
対処法	トシリズマブ投与例、n (%)	161(72)	-
	siltuximab*6投与例、n (%)	3(1)	-
	anakinra*6投与例、n (%)	7(3)	-
副腎皮質ステロイド*7投与例、n (%)	64(28)	15(7)	

*1 CRSのGradeは修正Lee基準に従い分類した。2件以上の事象を経験した患者では、最悪グレードの事象を報告した。
*2 1例は臓器機能の低下(貧血と関連のあると考えられる急性心筋梗塞、及び頻脈性心房細動が進行し、6日目に死亡した)の後に発生し、もう1例は同時に発生していたGrade 5のカンジダ性敗血症によるものであった。
*3 初回発現までの期間：初回発現日-投与日+1
*4 1例が317日目に脳症を認めたが、治験責任医師によりide-celとは関連がないとされ、肺炎及びC. difficile大腸炎の悪化と関連していた。次に長い初回発現までの期間は神経毒性事象の46日であった。
*5 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。
*6 国内未承認
*7 プロトコルでは義務付けられておらず、臨床判断に基づいて使用された。
データカットオフ日：2023年4月28日



	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11月改訂(第6版)
*2024年3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