2026年1月改訂（第9版）

使用の制限あり

再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019更新版）を参考に、独自に作成

ヒト体細胞加工製品
イデカブタゲン　ビクルユーセル
再生医療等製品

アベクマ®点滴静注

剤形	注射剤
規制区分	再生医療等製品
規格・含量	CAR発現T細胞 280×10^6～540×10^6個
一般的名称	和　名：イデカブタゲン　ビクルユーセル 洋　名：idecabtagene vicleucel（INN）
製造販売承認年月日 **薬価基準収載・** **販売開始年月日**	製造販売承認年月日：2022年1月20日 薬価基準収載年月日：2022年4月20日 販売開始年月日：2022年4月20日
製造販売（輸入）・ **提携・販売会社名**	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**
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ TEL：0120-093-507 医療関係者向けホームページ　https://www.bmshealthcare.jp

本IFは2026年1月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品情報検索ページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiSearch/）で確認してください。

目　次

目　次

用語一覧

略語	英語表記	日本語表記
ALL	Acute lymphoblastic leukemias	急性リンパ性白血病
BCMA	B-cell maturation antigen	B細胞成熟抗原
BL	Burkitt's lymphoma	バーキットリンパ腫
CAR	Chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	Complete response	完全寛解
CRR	Complete response rate	完全奏効割合
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	Duration of response	奏効持続期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EFS	Event free survival	無イベント生存期間
IMiD	Immunomodulating agents	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
ITT	Intent to treat	
MCL	Mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MED	Minimum effective dose	最小有効用量
ML	Myelogenous leukemia	骨髄性白血病
MM	Multiple myeloma	多発性骨髄腫
MRD	Minimal residual disease	微小残存病変
NHL	Non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ORR	Overall response rate	全奏効割合
OS	Overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PFS2	Progression free survival on next line of treatment	次治療後の無増悪生存期間
PI	Proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
POEMS	Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin changes	多発神経障害、臓器腫大、内分泌障害、M蛋白血症及び皮膚症状
TTP	Time to progression	無増悪期間
TTR	Time to response	奏効までの期間

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アベクマ点滴静注（一般的名称：イデカブタゲン　ビクルユーセル/以下、本品）は、多発性骨髄腫（MM）患者の形質細胞や骨髄腫細胞に発現しているB細胞成熟抗原（BCMA）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）遺伝子改変自家T細胞療法（CAR T細胞療法）製品である。
BCMAはMM患者の形質細胞や骨髄腫細胞に発現しているが、正常非造血組織はBCMAを発現しないため、MMに対するCAR T細胞療法の標的として有望と考えられている。本品細胞の細胞表面に発現する抗BCMA CARは、抗ヒトBCMAマウス抗体由来の単鎖可変フラグメント、ヒトCD8αヒンジ、膜貫通ドメイン、4-1BB（CD137）及びCD3ζの細胞内シグナル伝達ドメインで構成される。本品は、BCMAを発現している標的細胞に結合すると、CARのCD3ζドメイン及び4-1BBドメインの刺激によって細胞内シグナル伝達が惹起され、細胞自身が活性化する。抗原結合による活性化を受けた本品細胞では細胞増殖やサイトカイン放出が亢進され、その結果、BCMA発現細胞に対する傷害作用が発現すると考えられている[1)]。
初期治療後に再発又は難治性に移行したMMに対しては、抗CD38モノクローナル抗体をはじめとする新規薬剤を含む併用療法が推奨されているが、多くの患者がいずれ再発に至るのが現状である。さらに、これらの治療後に再発又は難治性に移行したMMに対する標準的な治療は確立されていなかった。このため、これらの再発又は難治性のMMに対して有効な治療法が望まれていた。
このような医療実態下で本品の臨床開発が開始され、米国にて再発又は難治性のMM患者を対象とした海外第I相試験（CRB-401試験）を実施し、次いで米国、カナダ、欧州及び日本にて再発及び難治性のMM患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（BB2121-MM-001試験/KarMMa試験）を実施した。これらの試験結果に基づき、米国では2021年3月に「B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とした遺伝子改変自家T細胞免疫療法であり、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4つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫の成人患者の治療」を適応として、欧州では同年8月に「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つ以上の前治療歴を有し、かつ直近の治療で病勢進行が認められた再発及び難治性の多発性骨髄腫の成人患者の治療」を適応として承認された。
なお本品は、2023年12月現在、米国、カナダ、欧州、イギリス等の7つの国と地域で承認されている。
2つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性のMMに対しては、米国、カナダ、欧州及び日本にて免疫調節薬、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する再発又は難治性のMM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（BB2121-MM-003試験/KarMMa-3試験）を実施した。
本品は2017年11月に、米国食品医薬品局（FDA）からBreakthrough Therapyに指定され、欧州医薬品庁（EMA）からもPRIority MEdicines（PRIME）に指定されている。

本邦においては、海外第I相試験（CRB-401試験）、国際共同第Ⅱ相試験（BB2121-MM-001試験/KarMMa試験）の成績に基づき、2021年3月に承認申請を行い、「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する再発又は難治性の多発性骨髄腫」を適応として、2022年1月に製造販売承認を取得した。
その後、2023年3月に、国際共同第Ⅲ相試験（BB2121-MM-003試験/KarMMa-3試験）の成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2023年12月に一部変更承認を取得した。
なお、本品は2019年11月に、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を対象疾患として希少疾病用再生医療等製品の指定を受けている。
本邦における本品の承認された効能、効果又は性能は以下のとおりである。

【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

2. 製品の治療学的特性

(1) 本品は、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）遺伝子を患者自身のT細胞に導入した自家T細胞免疫療法製品である。

（「Ⅵ-2. 薬理作用」の項参照）

(2) *in vitro*試験及び動物（マウス）を用いた試験において、本品細胞の細胞表面に発現する抗BCMA CARは、BCMA発現細胞を特異的に認識、結合することにより本品細胞自身の活性化、細胞増殖やサイトカイン放出を亢進し、BCMA発現細胞に対する傷害作用を誘導することが示された。

（「Ⅵ-2. 薬理作用」の項参照）

(3) 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（BB2121-MM-003試験／KarMMa-3試験）において、主要評価項目である無増悪生存期間は、標準療法群に対する本品群の有意な延長が検証された（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、優越性境界P＜0.014［片側］）。

（「Ⅴ-5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照）

(4) 3レジメン以上の前治療歴がある再発及び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（BB2121-MM-001試験／KarMMa試験）において、主要評価項目である全奏効割合は、閾値50％に対して統計的に有意であった（p＜0.0001、一標本二項検定による片側p値［正規近似］、片側有意水準 α=0.025）（データカットオフ日：2019年10月16日）。

（「Ⅴ-5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照）

(5) 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（CRB-401試験）において、全奏効割合は、全体で74.2％（95％CI：61.5-84.5）、承認用量範囲である目標用量450×10^6個を単回投与した患者で84.2％（95％CI：68.7-94.0）であった。

（「Ⅴ-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

(6) 安全性

重大な副作用として、サイトカイン放出症候群（84.9％）、神経系事象（29.0％）、感染症（16.7％）、血球減少（62.5％）、低γグロブリン血症（7.3％）、Infusion reaction（0.7％）、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）、腫瘍崩壊症候群（0.9％）があらわれることがある。

（「Ⅷ-8. 副作用・不具合」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 本品は、投与を受ける患者のT細胞に、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）を遺伝子導入した遺伝子改変自家T細胞製品である。

（「Ⅵ-2. 薬理作用」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
最適使用推進ガイドライン	有	令和6年度診療報酬改定に伴うイデカブタゲン ビクルユーセル、アキシカブタゲン シロルユーセル、チサゲンレクルユーセル及びリソカブタゲン マラルユーセルの最適使用推進ガイドラインの一部改正について （医薬機審発0531第2号：令和6年5月31日） （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 最適使用推進ガイドライン（再生医療等製品））
保険適用上の留意事項通知	有	イデカブタゲン ビクルユーセル製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について （保医発0419第2号：令和4年4月19日） 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （保医発0419第1号：令和4年4月19日） （「X. 管理的事項に関する項目　14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2024年11月21日時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

本品は、承認条件、最適使用推進ガイドラインの施設要件、医師要件に基づき使用の制限をしている。
（「X. 管理的事項に関する項目　14. 保険給付上の注意」の項参照）

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和　名

アベクマ点滴静注

（2）洋　名

Abecma

（3）名称の由来

本品はBCMAをターゲットにしており、Anti B（=BE）CMAであることからABECMAとした。

2．一般的名称

（1）和　名（命名法）

イデカブタゲン　ビクルユーセル

（2）洋　名（命名法）

idecabtagene vicleucel（INN）

（3）ステム

cell expressed antibody and T cell activation：-cabta-
gene therapy substances：-gene
lymphocytes/monocytes/APC（white cells）：-leu-
substances for cell therapies：-cel

3．構造式又は示性式

該当しない

4．分子式及び分子量

該当しない

5．化学名（命名法）又は本質

本品は、患者末梢血由来のT細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）をコードする遺伝子を導入した再生医療等製品である。

6．慣用名、別名、略号、記号番号

ide-cel
開発コード：bb2121

Ⅲ. 構成細胞に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当しない

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 構成細胞の各種条件下における安定性

該当しない

3. 構成細胞の確認試験法、定量法

該当しない

Ⅳ. 製品に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（細胞懸濁液）

(2) 製品の外観及び性状

無色の細胞懸濁液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製品の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製品の組成

(1) 構成細胞の含量及び副成分

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

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製品の各種条件下における安定性

長期保存試験：液体窒素気相下（－130℃以下）で12ヵ月間安定であった。

7. 調製法及び解凍後の安定性

調製法

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撹拌すること。

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。

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。

解凍後の安定性

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。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　11. 適用上の注意」の項参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

凍結保存用バッグ

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

エチレン酢酸ビニル

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

「Ⅳ. 製品に関する項目　2. 製品の組成　(1) 構成細胞の含量及び副成分」の項参照

V. 治療に関する項目

1. 効能、効果又は性能

4. 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

【解説】

多発性骨髄腫（MM）は再発、進行を繰り返し、やがては死に至る疾患である。特に、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による治療後に再発又は難治性に移行した患者は非常に予後不良である。

海外第Ⅰ相試験（CRB-401試験）[2]、国際共同第Ⅱ相試験（BB2121-MM-001試験／KarMMa試験）[3,4]において上記の薬剤を含む3つ以上の前治療歴を有するMM患者、及び国際共同第Ⅲ相試験（BB2121-MM-003試験／KarMMa-3試験）[5,6]において上記の薬剤を含む2～4レジメンの前治療歴を有するMM患者に対して、有効性及び管理可能な安全性が確認できたことから、本品の効能、効果又は性能を以下のとおり設定した。

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

2. 効能、効果又は性能に関連する注意

5. 効能、効果又は性能に関連する注意
臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。[17.1.1-17.1.3参照]

【解説】

本品の使用に際しては、適切な患者を選択するとともに、有効性及び安全性に基づくベネフィットとリスクを十分理解しておく必要があることから、「効能、効果又は性能に関連する注意」として付記した。

3. 用法及び用量又は使用方法

(1) 用法及び用量又は使用方法の解説

6. 用法及び用量又は使用方法

6.1 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送

6.1.1 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。

6.1.2 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。

6.2 医療機関での受入れ～投与

6.2.1 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。

6.2.2 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の5日前から以下のリンパ球除去化学療法を行う。シクロホスファミド（無水物換算）として300mg/m^{2}を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステルとして30mg/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。

6.2.3 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280×10^6～540×10^{6}個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

(2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

6.1 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送

本品は患者由来のT細胞より製造するCAR T細胞療法であるため、本品の製造にあたり医療機関で原材料である患者由来のTリンパ球を採取する必要がある。このため、白血球アフェレーシス、白血球アフェレーシス産物の製造施設への輸送、本品の医療機関での受入れといった一連の手順が必要となる。また、一連の手順では厳密な温度管理が必要となることから明記した。

6.2 医療機関での受入れ～投与

6.2.1 本品の受領及び保存

本品の医療機関での受入れ及び保存の際は、温度管理が必要となることから明記した。

6.2.2 投与前の前処置

投与するCAR T細胞の増殖及び活性を促進するため、本品の臨床試験に基づき、リンパ球除去化学療法による前処置として「シクロホスファミド（無水物換算）として300mg/m^{2}を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステルとして30mg/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。」を設定した。

6.2.3 本品の投与

再発又は難治性のMMに対する用法及び用量は、本品の臨床試験（海外第Ⅰ相試験［CRB-401試験］、及び国際共同第Ⅱ相試験［BB2121-MM-001試験/KarMMa試験］）に基づき設定した。

すなわち、国際共同第Ⅱ相試験において目標用量300×10^{6}個を投与された患者の実投与量の最小値がCAR発現T細胞として277.27×10^{6}個であったこと、目標用量300×10^{6}個を投与された患者のうち、300×10^{6}個未満のCAR発現T細胞が投与された患者に対しサブグループ解析を実施した結果、臨床的に意義のある持続的な奏効が認められ、当該サブグループにおいて本品の効果が低下する明らかな傾向は認められなかったことから、投与可能CAR発現T細胞数の下限を280×10^{6}個と設定した。

一方、海外第Ⅰ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験において、治験実施計画書に規定した目標用量の20％を超えない範囲（上限：CAR発現T細胞として540×10^{6}個）で本品が投与されたこと、目標用量450×10^{6}個群における最高実投与量は523.64×10^{6}個であったこと、目標用量450×10^{6}個で投与された患者に対して本品の臨床的に意義のある有効性が示され、本品の安全性プロファイルに明らかな差異や一定の傾向は認められなかったことから、投与可能CAR発現T細胞数の上限を540×10^{6}個と設定した。

これらの結果から「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280×10^6～540×10^{6}個の範囲で投与できる。」を用法及び用量とした。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7.1 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

【解説】

リンパ球除去化学療法及び本品の投与により、重篤な副作用が発現する可能性がある。本品の投与にあたり、投与前の患者の状態を確認し、状態によっては手順を延期する必要があることから設定した。

7.2 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、「17. 臨床成績」の項を参照すること。［17.1.1-17.1.3参照］

7.3 本品の投与

7.3.1 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。［11.1.6参照］

7.3.2 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。［1.2、8.4、11.1.1参照］

【解説】

7.2 前処置

CAR T細胞の生着及び増殖・活性化のために、本品投与前の前処置としてリンパ球除去化学療法を行う必要があることから記載した。

7.3 本品の投与

7.3.1 infusion reactionのリスクを抑えるため、臨床試験で規定されていた前投薬を参考に設定した。また、本品投与に伴う重度の事象が発現する可能性があるため、緊急措置の必要性について注意喚起を記載した。

7.3.2 本品投与後にサイトカイン放出症候群があらわれる可能性があり、緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）の準備が必要であることから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 2023年12月承認

試験	試験デザイン	対象	用法・用量	目的	資料区分
国際共同第Ⅲ相試験(BB2121-MM-003試験/KarMMa-3試験) 実施地域:日本、米国、欧州、カナダ、イギリス	多施設共同、ランダム化、オープンラベル	再発又は難治性のMM患者386例*1 (外国人患者:377例 日本人患者:9例)	本品群: CAR発現T細胞として150~450×10^6個*2を単回静脈内投与 標準療法群: 直近のMM治療レジメンに基づき、DPd*3、DVd*4、IRd*5、Kd*6又はEPd*7のいずれかを実施	有効性 安全性 細胞動態	評価

2) 2022年1月承認

試験	試験デザイン	対象	用法・用量	目的	資料区分
海外第Ⅰ相試験(CRB-401試験) 実施地域:米国	多施設共同、オープンラベル	再発又は難治性のMM患者62例 ・Part A(用量漸増期):21例*8 ・Part B(用量拡大期):41例*8	抗BCMA CAR発現T細胞として以下の用量を静脈内投与 Part A:50×10^6個、150×10^6個、450×10^6個又は800×10^6個を単回投与 Part B:150×10^6個又は450×10^6個を単回投与 両パートともに、最良治療効果がSD以上であり、投与後8週以降にPDの場合には再投与可能	安全性 有効性 細胞動態	評価
国際共同第Ⅱ相試験(BB2121-MM-001試験/KarMMa試験) 実施地域:日本、米国、欧州、カナダ	多施設共同、オープンラベル	再発及び難治性のMM患者137例*8 (外国人患者:128例 日本人患者:9例)	抗BCMA CAR発現T細胞として150×10^6個、300×10^6個又は450×10^6個を単回静脈内投与 最良治療効果がSD以上であり、投与後8週以降にPDの場合には再投与可能	有効性 安全性 細胞動態	評価

*1 ランダム化されたすべての患者(ITT集団)
*2 450×10^6個の+20%である540×10^6個まで許容
*3 ダラツムマブ(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
*4 ダ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
*5 イキサゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法
*6 カルフィルゾミブ、デキサメタゾン併用療法
*7 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
*8 本品が投与されたすべての患者(本品投与集団)

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈海外第Ⅰ相試験（CRB-401試験）〉[2)]

目的：
本試験は2つのパート（Part A及びPart B）で構成される。それぞれのパートの主要目的は以下のとおり。なお、副次目的としてBCMA発現腫瘍を有するMM患者での本品による抗腫瘍効果の予備的有効性を検討する。

- Part A（用量漸増期）：ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）発現腫瘍を有するMM患者での本品の最大耐量（MTD）及び推奨用量を決定する。
- Part B（用量拡大期）：Part Aで決定した用量の安全性を確認する。

試験デザイン	2期、非ランダム化、オープンラベル、多施設共同、第Ⅰ相試験
対象	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（MM）患者 （Part A）本品投与集団：21例 （Part B）本品投与集団：41例
主な登録基準	・ECOG全身状態スコアが0又は1 ・Part A：再発又は難治性MMと診断され、プロテアソーム阻害剤（PI；ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ等）及び免疫調節薬（IMiD；レナリドミド、ポマリドミド等）を含む3レジメン以上の前治療歴がある患者、又は、PIとIMiDの両方に対して難治性（これらの薬剤による治療後60日以内に病勢進行［PD］） Part B：再発又は難治性MMと診断され、PI、IMiD及びダラツムマブが投与され、直近のレジメンに対して難治性（IMWGの基準に基づく） ・以下の基準に1つ以上該当する測定可能病変を有する −血清Mタンパク0.5g/dL以上 −尿中Mタンパク200mg/24h以上 −血清遊離軽鎖（FLC）アッセイ：FLCレベルが10mg/dL（100mg/L）以上で、血清FLC比率が異常 ・Part A（用量漸増期）のみ：ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）腫瘍組織（骨髄生検、形質細胞腫等）の有効な免疫組織化学染色（IHC）により確認された細胞膜上でのBCMA発現
主な除外基準	・中枢神経系（CNS）疾患の既往歴、又は臨床的に重大なCNS病態（てんかん、痙攣発作、不全麻痺、失語症、脳卒中、くも膜下出血又はCNS出血、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、又は精神病等）の合併症がある（注：再投与を受ける患者に対しては、本品による前回の治療後にGrade 4の神経毒性がみられない限り本基準は適用されない） ・同種骨髄移植、又は遺伝子治療に基づくがんの前治療歴がある ・骨髄腫に加えて二次がんを有し、二次がんが過去3年間に治療を要したか、完全に寛解していない。ただし、治療が成功した非転移性の皮膚基底細胞癌又は皮膚有棘細胞癌、治療を必要としない前立腺癌は本基準の例外とする ・形質細胞白血病又は臨床的に重大なアミロイドーシスを有する

試験方法	同意取得後、適格性が確認された患者を下記コホートに分け、本品を投与した。 本品投与後最長60ヵ月又はPDのいずれか早い時点まで有効性及び安全性の追跡調査を行うこととした。また、6ヵ月以内にPDが確認された患者は6ヵ月後まで追跡調査を行うこととした。 なお、最良治療効果が病勢安定（SD）以上であった患者で、その後PDとなり、規定した適格性基準を満たす場合には、リンパ球除去（LD）化学療法を含む本品の再投与を可能とし、用量制限毒性（DLT）が発現した患者は再投与不適格とした。 （Part A） 骨髄中の形質細胞でのBCMA発現割合50％以上の患者に対し本品をCAR T細胞として50、150、450又は800×10^6個のいずれかの目標用量で投与し、投与量ごとのDLTの発現状況を3+3用量漸増デザインによりMTD及び推奨用量を決定した。なお、実際の投与量は各目標用量の±20％を許容範囲とし、CAR発現T細胞として40～960×10^6個の範囲であった。 （Part B） Part Aの結果に基づき選択した推奨用量投与時の安全性及び有効性を検討するため、患者を下記3つのコホートに分け、それぞれPart Aで決定した推奨用量（CAR発現T細胞として150～450×10^6個）を投与した。なお、実際の投与量は目標用量の±20％を許容範囲とした。 ・コホート1：骨髄中の形質細胞でのBCMA発現割合50％未満の患者 ・コホート2：骨髄中の形質細胞でのBCMA発現割合50％以上の患者 ・コホート3：BCMA発現割合にかかわらず組入れ可能
主要評価項目	DLTを含む有害事象及び臨床検査値異常の発現割合
副次評価項目	主な副次評価項目：全奏効割合（ORR）、VGPR以上の患者の割合、完全奏効割合（CRR） その他の副次評価項目：奏効までの期間（TTR）、奏効持続期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、微小残存病変（MRD）など
結果	**有効性** Part AではDLTは認められず、MTDは特定されなかった。Part Aの安全性及び有効性の結果に対する全体的なベネフィット・リスク評価に基づき、本品の推奨用量は目標用量CAR T細胞150～450×10^6個とされた。 本品の目標用量CAR T細胞50×10^6個が投与された患者は、一過性のPRが1例に認められたが、3ヵ月以内に当該用量コホートのすべての患者がPDとなり、当該用量は至適用量未満であることが示唆された。 （データカットオフ日：2019年7月22日） データカットオフ日時点で、全体62例におけるORRは74.2％（95％CI：61.5-84.5）、VGPR以上の割合は58.1％（95％CI：44.8-70.5）、CRRは37.1％（95％CI：25.2-50.3）であった。承認用量範囲である目標用量450×10^6個投与におけるORRは84.2％（95％CI：68.7-94.0）、VGPR以上の割合は68.4％（95％CI：51.3-82.5）、CRRは39.5％（95％CI：24.0-56.6）であった。 （データカットオフ日：2020年4月7日） **安全性** 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。 （データカットオフ日：2020年4月7日） **その他** 白血球アフェレーシスが実施された患者67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いなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈国際共同第Ⅲ相試験(BB2121-MM-003試験/KarMMa-3試験)〉[5,6]

目的:再発又は難治性のMM 患者を対象に本品の有効性として無増悪生存期間を標準併用療法と比較する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、オープンラベル、第Ⅲ相試験
対象	2~4レジメンの前治療歴がある再発又は難治性のMM患者 ・有効性の解析対象集団(ITT集団):386例(本品群:254例、標準療法群:132例) ・安全性の解析対象集団(安全性解析対象集団):351例(本品群:225例、標準療法群:126例)
主な登録基準	・MMの確定診断が下され、測定可能病変を有する(以下の少なくとも1つに合致する) –Mタンパク(血清タンパク電気泳動[sPEP]又は尿タンパク電気泳動[uPEP]):sPEP 0.5 g/dL以上、又はuPEP 200 mg/24 h以上 –測定可能病変(血清又は尿中Mタンパク)がない場合の遊離軽鎖:血清免疫グロブリン遊離軽鎖が10 mg/dL(100 mg/L)以上で、血清免疫グロブリン遊離軽鎖κ/λ比が異常 ・MMに対する前治療が2レジメン以上かつ4レジメンを超えない(導入療法及び造血幹細胞移植及び維持療法は1レジメンとみなす) ・ダラツムマブ、PI、及びIMiDを含む前治療を、それぞれ連続2サイクル以上受けている ・直近の前治療に対して難治性。難治性は、本治験への組入れ前に実施された最後の骨髄腫治療レジメンの実施中又は治療レジメンに含まれる薬剤の最終投与から60日以内にPDが確認された場合と定義 ・少なくとも1つの前治療に何らかの治療効果(最小奏効[MR]以上)が認められた ・ECOG全身状態スコアが0又は1
主な除外基準	・非分泌性MMを有する ・MM以外の悪性腫瘍歴を有する。ただし、5年以上にわたって再発・転移等のない患者や、以下の非侵襲性腫瘍はこの基準から除外される –皮膚基底細胞癌 –皮膚扁平上皮癌 –子宮頸部上皮内癌 –乳房上皮内癌 –前立腺癌の偶発的組織学的所見(TNM臨床病期分類でT1a又はT1b)、又は根治治療の可能な前立腺癌 ・形質細胞白血病、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、POEMS症候群又はアミロイドーシスを有する又は既往歴がある ・中枢神経系(CNS)に骨髄腫病変を有することが認められている ・てんかん、痙攣発作、不全麻痺、失語症、脳卒中、くも膜下出血又はその他のCNS出血、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、精神病等の臨床的に重大なCNS病態の既往歴又は現病がある ・同種造血幹細胞移植、がんに対する遺伝子治療に基づく治療、がんに対する研究的細胞療法、又はBCMA標的療法による治療歴がある

試験方法	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本品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。 ・本品群：白血球アフェレーシスを実施した後、必要に応じて本品製造中の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。本品の製造が成功した場合には、LD化学療法として本品投与開始5日前からフルダラビン（30mg/m^2/日）及びシクロホスファミド（300mg/m^2/日）を3日間投与し、LD化学療法終了後3日目に本品をCAR発現T細胞として150~450×10^6個（450×10^6個の+20%である540×10^6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、本品投与後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*1、DVd*2、IRd*3、Kd*4又はEPd*5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本品の投与を選択可能とした。本品が投与された標準療法群の患者は、本品投与後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 ダラツムマブ（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 ダ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。
主要評価項目	無増悪生存期間（PFS）
副次評価項目	主な副次評価項目：全奏効割合（ORR）、全生存期間（OS） その他の副次評価項目：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）、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）、安全性
評価基準	PFS、ORR、CRR、DOR、TTR、EFS、PFS2は、IMWG統一効果判定基準（2016）に基づき、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。
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、主な副次評価項目：ORR、OS** 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。 PFS及びOSは、Kaplan-Meier法を用いて中央値を推定し、その95%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を推定した。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。 **その他の副次評価項目** CRRは、ORRと同じ検定手法を用いて群間比較を行った。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。TTRは要約統計量を用いて要約し、評価した。MRDの解析では、MRD陰性かつCR以上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。

結果	**有効性** ITT集団において、主要評価項目であるIRC判定に基づくPFSの中央値は、本品群で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、本品群では標準療法群と比較して統計学的に有意で臨床的に意義のあるPFSの延長が認められた（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、優越性境界P＜0.014［片側］）。 主な副次評価項目であるORRは、本品群で71.3%（95%CI：65.7-76.8）、標準療法群で41.7%（95%CI：33.3-50.1）であった。事前に規定された階層的検定により、本品群では標準療法群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（p＜0.0001、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、優越性境界P＜0.014［片側］）。 CR以上の奏効を達成した患者は、本品群で98例、標準療法群で7例であり、CR割合はそれぞれ38.6%（95%CI：32.6-44.6）及び5.3%（95%CI：1.5-9.1）であった。 DOR中央値は、本品群で14.8ヵ月（95%CI：12.0-18.6）、標準療法群で9.7ヵ月（95%CI：5.4-16.3）であった。 TTR中央値は、本品群で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）であった。 EFS中央値は、本品群で12.5ヵ月（95%CI：11.3-14.7）、標準療法群で3.9ヵ月（95%CI：3.1-5.3）であった。 PFS2中央値は本品群で20.0ヵ月（95%CI：17.3-24.0）、標準療法群で15.9ヵ月（95%CI：11.8-21.5）であった。イベント（病勢進行/死亡）発生率はそれぞれ44.1%及び47.0%であった。 データカットオフ時点で、骨髄腫に対する次治療を受けた患者は本品群で99/254例（39.0%）、標準療法群で91/132例（68.9%）であり、骨髄腫に対する次治療までの期間は本品群で20.3ヵ月（95%CI：16.2-24.5）、標準療法群で6.9ヵ月（95%CI：5.3-8.1）であった。 MRD陰性状態、かつ、CR以上を達成した患者の割合は、本品群で20.1%（95%CI：15.2-25.0）、標準療法群で0.8%（95%CI：0.0-2.2）であった。 （データカットオフ日：2022年4月18日） PFSの最終解析時点において、PFS中央値は本品群で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）であった（ハザード比［95%CI］：0.49［0.38-0.63］）。 OSの中央値は本品群で41.4ヵ月（95%CI：30.9-Not Reached）、標準療法群で37.9ヵ月（95%CI：23.4-Not Reached）であった（ハザード比［95%CI］：1.01［0.73-1.40］）。 ※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。標準療法群で標準併用療法を受けていた患者は、疾患進行が確認された場合に本品投与を受けることができたため、後治療として本品投与を受けた標準療法群の74例（56.1%）でOSデータの交絡が生じている。 （データカットオフ日：2023年4月28日） **安全性** 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。 （データカットオフ日：2022年10月3日） **その他** 本品群で、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例であった。

〈国際共同第Ⅱ相試験（BB2121-MM-001試験/KarMMa試験）〉[3,4]

目的：再発及び難治性のMM患者を対象に本品の有効性として全奏効割合を評価する。

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	3レジメン以上の前治療歴がある再発及び難治性の多発性骨髄腫（MM）患者　137例
主な登録基準	・MMの診断が確認されている –MMに対する前治療が3レジメン以上（導入療法及び造血幹細胞移植及び維持療法は1レジメンとみなす） –各レジメンの治療サイクルは、最良治療効果がPDでなければ、連続2サイクル以上受けていなければならない –PI、IMiD及び抗CD38抗体が投与されている –直近の前治療に対して難治性。難治性は、本治験への組入れ前に実施された最後の骨髄腫治療レジメンの実施中又は最終投与から60日以内にPDが確認された場合と定義 ・ECOG全身状態スコアが0又は1 ・以下の基準の少なくとも1つに合致する、測定可能病変を有する –血清Mタンパク1.0g/dL以上 –尿中Mタンパク200mg/24h以上 –血清遊離軽鎖（FLC）アッセイ：FLCレベルが10mg/dL（100mg/L）以上で、血清FLC比率が異常
主な除外基準	・中枢神経系（CNS）に骨髄腫病変を有することが認められている ・てんかん、痙攣発作、不全麻痺、失語症、脳卒中、くも膜下出血又はその他のCNS出血、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、精神病等の臨床的に重大なCNS病態の既往歴又は現病がある（注：1回目の本品投与後にGrade 4の神経毒性が認められた場合を除き、当該基準は再投与を行う予定の患者には該当しない） ・形質細胞白血病、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、POEMS症候群又は臨床的に重大なアミロイドーシスを有する又は既往歴がある ・測定可能病変の所見を伴わない、孤立性形質細胞腫又は非分泌性骨髄腫を有する ・同種造血幹細胞移植、がんに対する遺伝子治療に基づく治療、がんに対する研究的細胞療法、又はBCMA標的療法による前治療歴がある ・骨髄腫に加えて二次がんを有し、二次がんが過去3年間に治療を要したか、完全に寛解していない。ただし、非転移性の皮膚基底細胞癌又は皮膚扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌が完治した患者、前立腺癌の偶発的組織学的所見（TNM臨床病期分類でT1a又はT1b）を示したか前立腺癌が根治した患者は、この基準から除外される
試験方法	本試験は下記3期間で構成された。各期の試験方法は下記のとおり。 ① pre-treatment期（スクリーニング、白血球アフェレーシス、ブリッジング療法［必要な場合］） スクリーニングにより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、患者ごとに本品を製造した。 なお、必要に応じて本品製造中の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。 ② treatment期（LD化学療法開始～本品投与） 本品投与開始5日前からフルダラビンとシクロホスファミドによる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、本品を投与した。なお、当初は本品の目標用量はCAR T細胞150～300×10^6個としていたが、protocol改訂後、目標用量をCAR T細胞150～450×10^6個に変更した。日本人患者は全員CAR T細胞450×10^6個が投与された。 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、患者は本品投与日（Day 0）から投与後Day 14まで入院することとした。 ③ post-treatment期（本品投与後） 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、投与後24ヵ月間以上又は病勢進行（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、本品投与後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。

主要評価項目	全奏効割合（ORR）
副次評価項目	主な副次評価項目：完全奏効割合（CRR） その他の副次評価項目：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、健康関連QOL（HRQoL）など
評価基準	ORR、CRR、TTR、DOR、PFS、TTPは、IMWG統一効果判定基準（2016）に基づきIRCが判定した。
解析計画	有効性の解析は本品投与集団（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、本品が投与されたすべての患者）を対象に実施した。 **主要評価項目：ORR・主な副次評価項目：CRR** ORRの解析では、まず、日本人患者を除く本品投与患者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150～450×10^6個でのORR及びCRRはWald CIを用いた。目標用量300×10^6個、450×10^6個でのORR及びCRRはClopper-Pearson正確CIを用いた。 **その他の副次評価項目** DOR、PFS、TTP、OSはKaplan-Meier法を用いて中央値及び95％CIを推定した。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。
結果	**有効性** 外国人患者128例におけるIRC判定に基づくORRは73.4％（95％CI：65.8-81.1、p＜0.0001）であり、統計学的に有意であった。外国人患者128例におけるIRC判定に基づくCRRは31.3％（95％CI：23.2-39.3）であった。承認用量範囲である目標用量300×10^6個、450×10^6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％であった。 （データカットオフ日：2019年10月16日） 本品投与集団全体137例におけるIRC判定に基づくORRは74.5％（95％CI：67.1-81.8、p＜0.0001）であり、統計学的に有意であった。外国人患者でのORRは73.4％（95％CI：65.8-81.1、p＜0.0001）であった。これに対し、日本人患者の全奏効割合は88.9％（95％CI：51.8-99.7）であり、目標用量CAR T細胞450×10^6個が投与された外国人患者の全奏効割合81.5％（95％CI：68.6-90.7）と一貫していた。 IRC判定に基づく本品投与集団全体137例でのCRRは34.3％（95％CI：26.4-42.3）であった。外国人患者でのCRRは32.8％（95％CI：24.7-40.9）であった。日本人患者でのCRRは55.6％（95％CI：21.2-86.3）であった。 データカットオフ日時点で、外国人患者では奏効患者94例中72例（76.6％）にPD又は死亡が認められ、22例（23.4％）が打ち切りとなった。外国人患者の奏効患者でのKaplan-Meier法による推定に基づくDORの中央値は10.94ヵ月（95％CI：9.03-11.43）であった。外国人患者の奏効患者でのKaplan-Meier法による推定に基づく奏効持続率は、6ヵ月時点で71.0％、9ヵ月時点で61.2％、12ヵ月時点で40.1％、15ヵ月時点で36.7％であった。日本人患者では奏効患者8例中2例（25.0％）にPD又は死亡が認められ、6例（75.0％）が打ち切りとなった（IRC判定に基づき、FDAの打ち切りルールを適用）。日本人患者ではDORの中央値は得られなかった。日本人患者の奏効患者でのKaplan-Meier法による推定に基づく奏効持続率は、3ヵ月時点で100％、6ヵ月及び9ヵ月時点でいずれも87.5％、12ヵ月時点で75.0％であった。 外国人患者及び日本人患者のいずれも、IRC判定による奏効患者でのTTRの中央値は、1.0ヵ月であり、これは最初に予定された治療効果判定の時点であった。 外国人患者でのKaplan-Meier法による推定に基づくPFSの中央値は8.57ヵ月（95％CI：5.55-11.56）であった。Kaplan-Meier法による推定に基づく6、9、12及び15ヵ月時点の無増悪生存率は、それぞれ57.2％、46.6％、38.3％及び27.5％であった。日本人患者ではPFSの中央値は得られなかった。日本人患者での3ヵ月時点の無増悪生存率は100％、6ヵ月及び9ヵ月時点はいずれも87.5％、12ヵ月及び15ヵ月時点はいずれも75.0％であった。 （データカットオフ日：2020年12月21日） 日本人患者を対象としたHRQoL解析の結果から、日本人患者への本品投与は認知機能の低下、疾患症状の悪化や治療による副作用の悪化を引き起こすことなく、全般的健康状態及び身体機能を含むほとんどのHRQoLの主要尺度に対し意義のある改善や、安定をもたらすことが示唆された。 （データカットオフ日：2020年4月7日）

結果	**安全性** 有害事象の発現割合は、各目標用量間でおおむね同程度であったが、サイトカイン放出症候群（全Grade）の発現割合は用量増加に伴い上昇した。Grade 3又は4の有害事象（Grade 3又は4のサイトカイン放出症候群を含む）の発現割合は、各目標用量間で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、各目標用量間でおおむね同程度であったが、インフルエンザ、発熱及び基底細胞癌は、目標用量CAR T細胞450×10^6個での発現割合が300×10^6個に比べて5％以上高かった。 （データカットオフ日：2019年10月16日） 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。 （データカットオフ日：2020年12月21日） **その他** 試験全体で、白血球アフェレーシスが実施された患者149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3例であった。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

製造販売後データベース調査：実施中

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する。

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

シルタカブタゲン オートルユーセル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

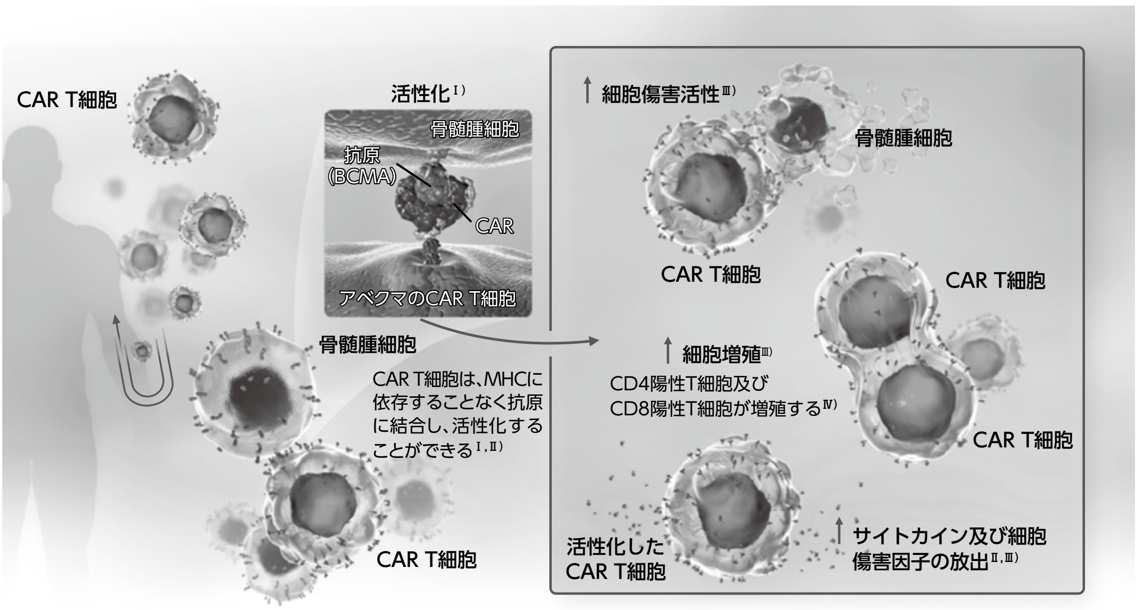
2. 薬理作用

(1) 原理・メカニズム[1)]

本品は、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）をレンチウイルスベクターを用いて遺伝子導入したT細胞（以下、本品細胞）を主成分とし、再発又は難治性の成人多発性骨髄腫（MM）を対象に開発された遺伝子改変自家T細胞免疫療法製品である。本品細胞の細胞表面に発現する抗BCMA CARは、抗ヒトBCMAマウス抗体由来の単鎖可変フラグメント（scFv）、ヒトCD8αヒンジ及び膜貫通ドメイン並びに4-1BB（CD137）及びCD3ζの細胞内シグナル伝達ドメインで構成される。本品細胞がBCMAを発現する標的細胞に結合すると、CARのCD3ζドメイン及び4-1BBドメインの刺激によって細胞内シグナル伝達が惹起され、細胞自身が活性化する。抗原結合による活性化を受けた本品細胞では細胞増殖やサイトカイン放出が亢進され、その結果、BCMA発現細胞に対する傷害作用が発現すると考えられている。

本品細胞による骨髄腫細胞の傷害

投与　**CAR T細胞の活性化**　**CAR T細胞の作用**



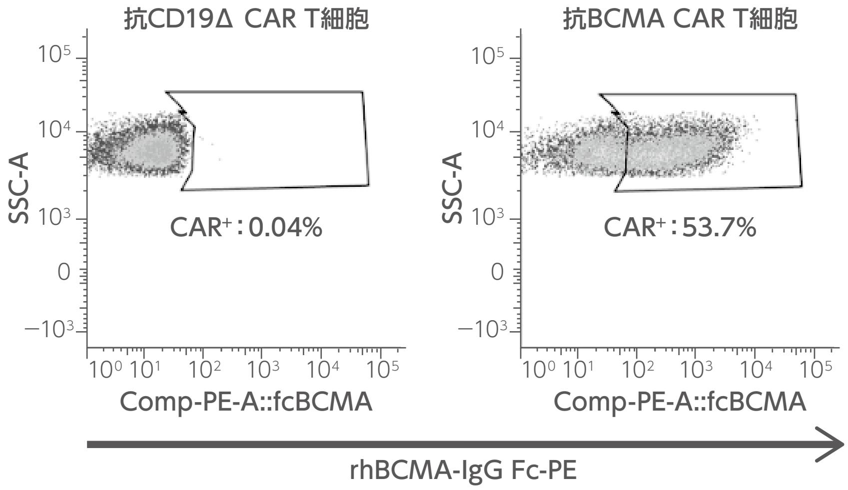
Ⅰ) Dotti G et al.: Immunol Rev 2014; 257(1): 107-126
Ⅱ) Benmebarek MR et al.: Int J Mol Sci 2019; 20(6): 1283
Ⅲ) Friedman KM et al.: Hum Gene Ther 2018; 29(5): 585-601
Ⅳ) Raje N et al.: N Engl J Med 2019; 380(18): 1726-1737

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 本品細胞における抗BCMA CARの発現(*in vitro*)[7)]

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

本品細胞の抗BCMA CAR発現



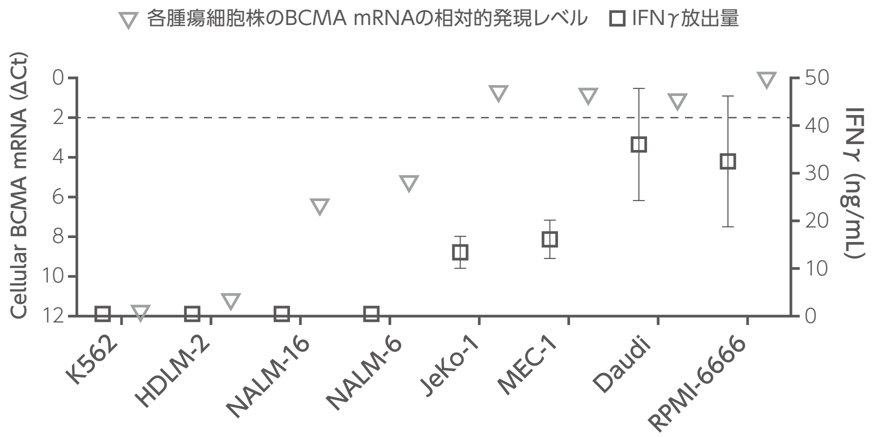
[試験方法]

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

2) 標的細胞のBCMA mRNA発現レベル及びBCMA発現量と本品細胞によるIFNγ放出との相関（*in vitro*）[7)]

BCMAの発現量が異なる腫瘍細胞（標的細胞）株と本品細胞を共培養した場合、本品細胞によるIFNγ放出は各標的細胞のBCMA mRNA発現レベル、及び細胞表面上のBCMA発現量と相関することが示された。すなわち、BCMA非発現あるいは低発現腫瘍細胞株と共培養したときは本品細胞からのIFNγ放出は検出されなかったか、ほとんど放出されなかった。対照的に、BCMAを強制発現させたK562.BCMA細胞や、BCMAを発現する腫瘍細胞株との共培養では本品細胞からのIFNγ放出が確認された。

本品細胞のIFNγ放出と各種腫瘍細胞株のBCMA mRNA発現レベルの相関関係



［試験方法］

各腫瘍細胞株のBCMA mRNAの相対的発現レベルを逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応（RT-qPCR）により測定し、ハウスキーピング遺伝子と比較したときの増幅サイクル時間の差（ΔCt）として表した。ΔCt値は検体中のBCMA mRNA発現レベルに反比例する。

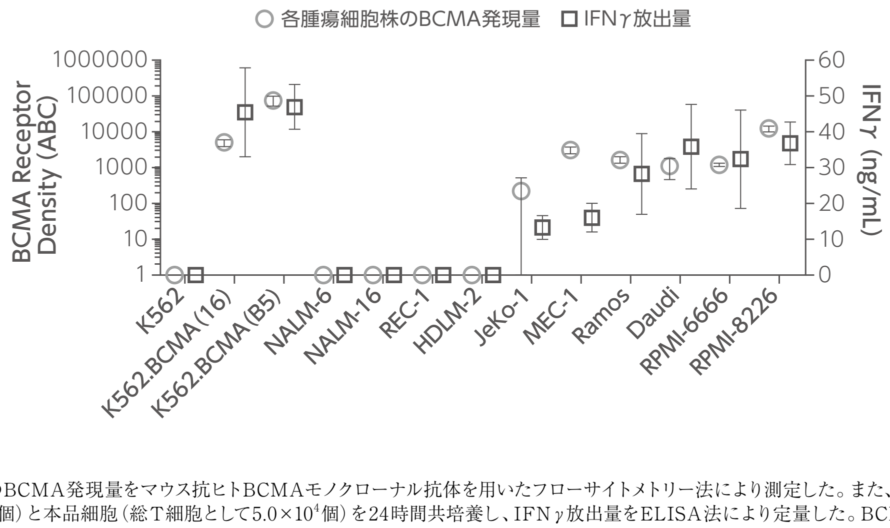
また、各腫瘍細胞株（それぞれ5.0×10^4個）と本品細胞（総T細胞として5.0×10^4個）を24時間共培養し、IFNγ放出量を酵素結合免疫吸着検定（ELISA）法を用いて定量した。

陰性対照細胞（BCMA非発現細胞株）：骨髄性白血病細胞株［ML；K562細胞］

BCMA低発現腫瘍細胞株：急性リンパ性白血病細胞株［ALL；NALM-6細胞及びNALM-16細胞］、及びホジキンリンパ腫細胞株［HL；HDLM-2細胞］

BCMA発現腫瘍細胞株：MCL細胞株［JeKo-1細胞］、慢性リンパ性白血病細胞株［CLL；MEC-1細胞］、バーキットリンパ腫（BL）細胞株［Daudi細胞］、HL細胞株［RPMI-6666細胞］

本品細胞のIFNγ放出と各種腫瘍細胞株のBCMA発現量との相関関係



［試験方法］

各細胞株のBCMA発現量をマウス抗ヒトBCMAモノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリー法により測定した。また、各細胞株（それぞれ5.0×10^4個）と本品細胞（総T細胞として5.0×10^4個）を24時間共培養し、IFNγ放出量をELISA法により定量した。BCMA発現の相対量（BCMA Receptor Density）は、得られた蛍光強度を結合数が既知の抗体の蛍光強度と比較すること（antibody binding capacity、ABC）で数値化した。

なお、BCMA発現なし（検出不能）は、縦軸の値=1と表示している。

陰性対照細胞（BCMA非発現細胞株）：骨髄性白血病細胞株［ML；K562細胞］

陽性対照細胞：BCMAを低密度又は高密度で強制発現するように遺伝子導入したK562細胞［それぞれK562.BCMA（16）細胞及びK562.BCMA（B5）細胞］

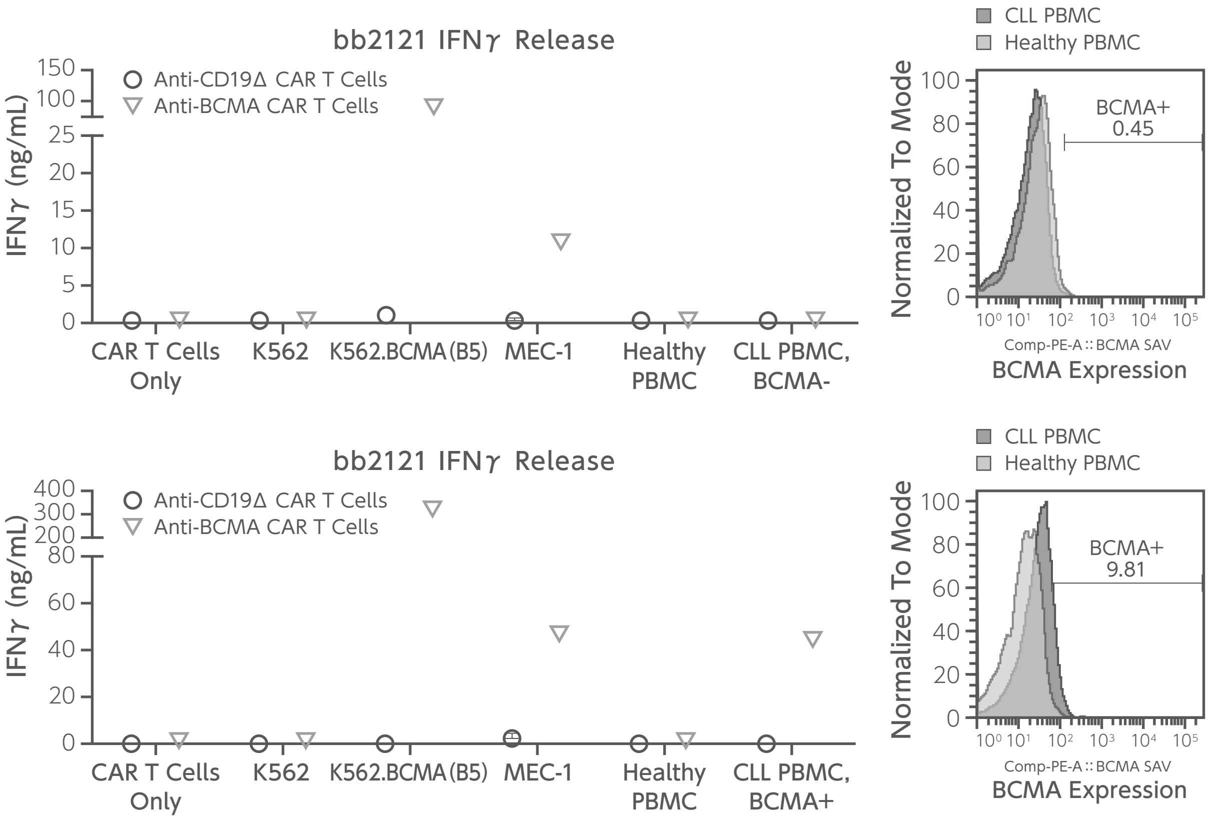
BCMA低発現腫瘍細胞株：急性リンパ性白血病細胞株［ALL；NALM-6細胞及びNALM-16細胞］、マントル細胞リンパ腫細胞株［MCL；REC-1細胞］、及びホジキンリンパ腫細胞株［HL；HDLM-2細胞］

BCMA発現腫瘍細胞株：MM細胞株［RPMI-8226細胞］、慢性リンパ性白血病細胞株［CLL；MEC-1細胞］、MCL細胞株［JeKo-1細胞］、HL細胞株［RPMI-6666細胞］、及びBL細胞株［Daudi細胞及びRamos細胞］

3) BCMA依存的IFNγ放出と慢性リンパ性白血病患者由来末梢血単核細胞のBCMA発現量との相関（*in vitro*）[7)]

BCMA非発現のK562親細胞、BCMA強制発現K562細胞（K562.BCMA細胞）、あるいは健康人又は慢性リンパ性白血病（CLL）患者から採取したPBMC（BCMA発現及び非発現）と本品細胞を共培養した場合、IFNγ放出量はBCMAの相対的発現量に相関した。正常PBMCとの共培養又はBCMA発現腫瘍細胞非存在下での共培養では、本品細胞からのIFNγ放出は検出されなかった。同様に、すべての標的細胞と抗CD19Δ CAR T細胞（陰性対照）の共培養でもIFNγ放出は検出されなかった。

本品細胞のIFNγ放出と各種腫瘍細胞のBCMA発現量との相関関係



［試験方法］

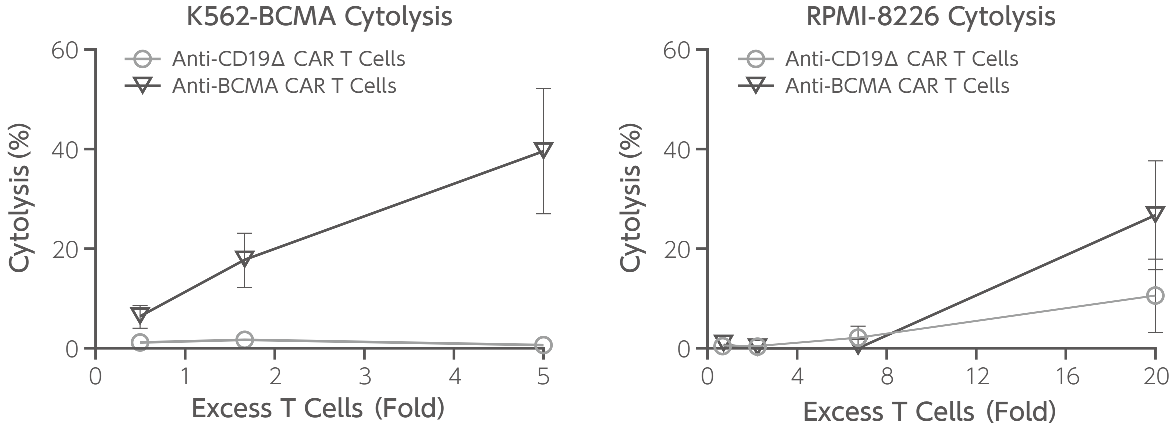
別々に実施した2試験において、本品細胞（図中「Anti-BCMA CAR T Cells」と記載、総T細胞として5.0×10⁴個）又は抗CD19Δ CAR T細胞（陰性対照細胞、総T細胞として5.0×10⁴個）と健康人由来の末梢血単核細胞（PBMC）、又は原発性慢性リンパ性白血病（CLL）患者由来のBCMA非発現（上段）及びBCMA発現（下段）PBMCと24時間共培養した。さらに、各CAR発現T細胞単独群や、標的細胞の比較対照細胞としてBCMA非発現細胞（K562細胞）、BCMA強制発現細胞［K562.BCMA（B5）細胞］及びBCMA発現CLL細胞株（MEC-1細胞）と共培養した群も設けた（標的細胞はすべて5.0×10⁴個）。放出したIFNγをELISA法で測定した（すべてデュプリケートで実施し、平均値を図に示した）。
なお、PBMCのBCMA発現の有無はフローサイトメトリー法により評価した（上下段右図）。

4) 本品細胞によるBCMA依存的腫瘍細胞傷害作用（*in vitro*）[7)]

BCMA非発現のK562親細胞とBCMA強制発現K562細胞（K562-BCMA細胞）を等量混合して本品細胞と4時間共培養したところ、K562-BCMA細胞のみを死滅させた。同様に、本品細胞はBCMA発現MM細胞株であるRPMI-8226細胞との共培養下でも細胞傷害活性を示した。なお、抗CD19Δ CAR発現T細胞とこれらの標的細胞との共培養の場合では、同様の細胞傷害活性はほとんど認められなかった。

また、BCMA発現腫瘍細胞と共培養したときの本品細胞による細胞傷害活性は、エフェクターT細胞である本品細胞と標的腫瘍細胞の細胞数比に相関することが示された。

本品細胞によるBCMA依存的腫瘍細胞傷害作用



［試験方法］

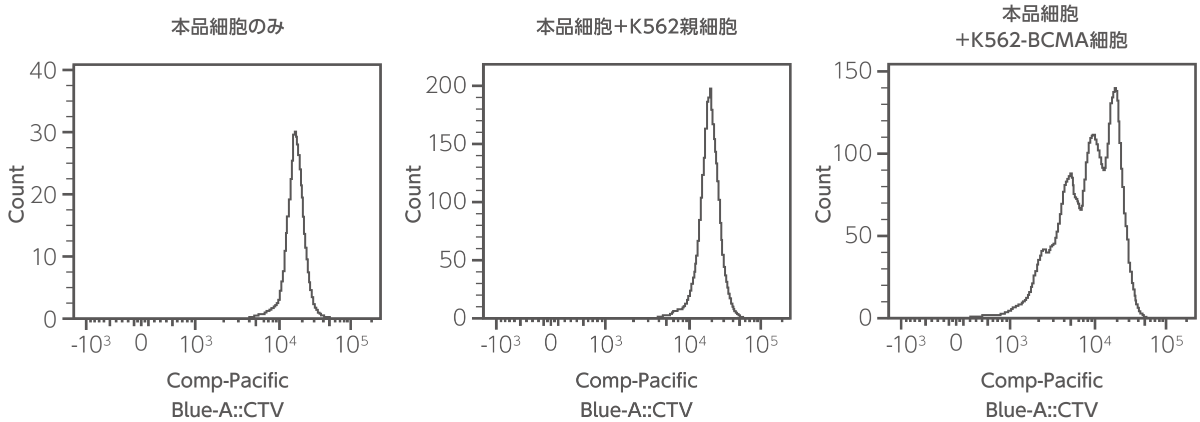
左図：異なる蛍光色素で標識したBCMA非発現細胞（K562親細胞）とBCMA強制発現K562細胞（K562-BCMA細胞）を1：1の割合で混合した標的細胞懸濁液（細胞数：計2.0×10^5個/ウェル）に、本品細胞（図中「Anti-BCMA CAR T Cells」と記載）又は抗CD19Δ CAR T細胞を標的細胞に対して上図の横軸に示す比率となるように加えて培養した。4時間後、生存している腫瘍細胞数をフローサイトメトリー法により測定した（平均値±標準誤差、n=9）。

右図：BCMA発現標的細胞をBCMA発現細胞株であるRPMI-8226細胞に変更し（BCMA非発現細胞［K562親細胞］は変更せずに使用）、左図と同様の評価を行った（平均値±標準誤差、n=9）。

5) 本品細胞のBCMA依存的増殖（*in vitro*）[7)]

細胞内色素を用いたアッセイにより、本品細胞のBCMA依存的な増殖が生じることを確認した。すなわち、BCMA強制発現K562-BCMA細胞と本品細胞の共培養下において、本品細胞がBCMA依存的に増殖することが確認された。なお、この増殖は本品細胞単独又はBCMA非発現K562親細胞との共培養下では生じなかった。

本品細胞のBCMA依存的増殖



［試験方法］

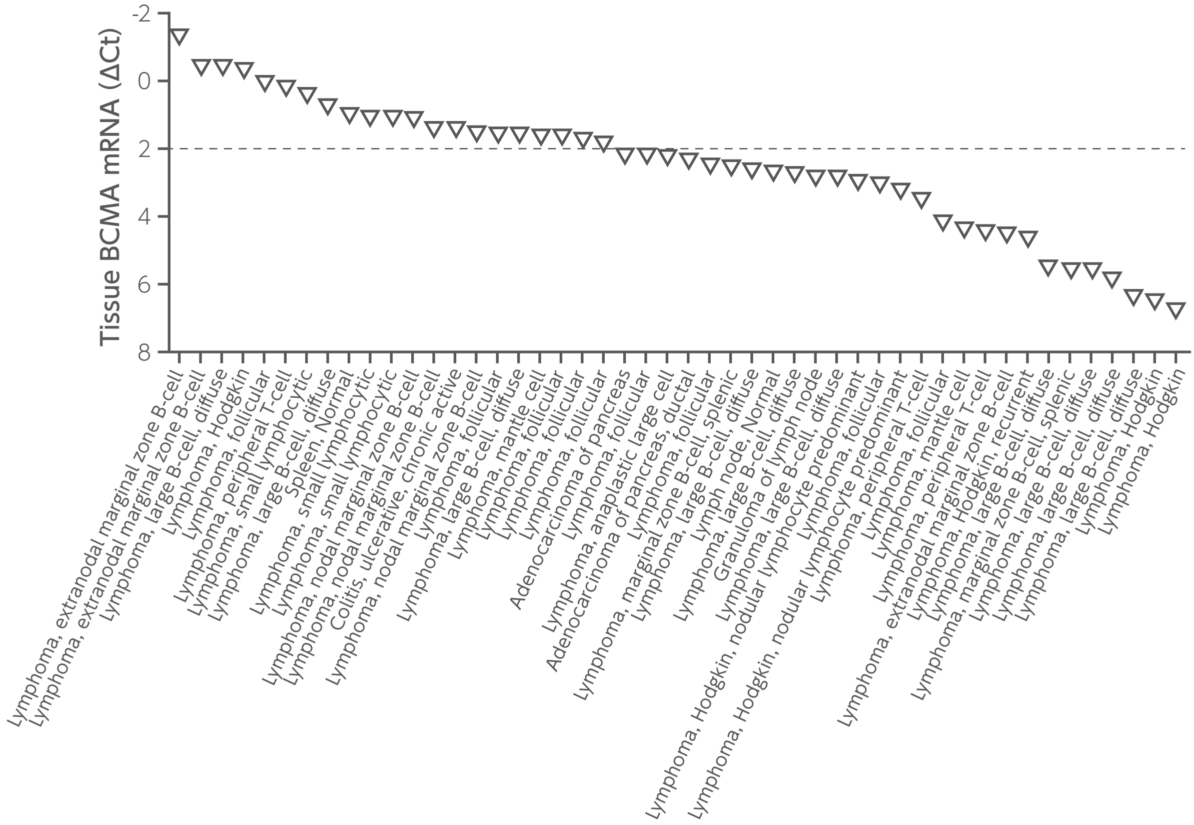
本品細胞に細胞質蛍光色素（CellTrace Violet）を取り込ませた後、単独（左図）、K562親細胞（BCMA非発現）との1:1共存下（中央図）、及びK562-BCMA細胞（BCMA強制発現）との1:1共存下（右図）で、それぞれ48時間培養した。本試験はフローサイトメトリー法を用いて実施し、細胞が取り込んだ色素の蛍光強度が細胞分裂に伴い半減する（すなわち、左側にシフトする）現象を観察することで細胞増殖能の代替評価とした。なお、本アッセイで使用した最初の細胞数は、すべての被験細胞で1.0×10^5個/ウェル（本品細胞は総T細胞として）であった。

6）摘出ヒト組織及びリンパ腫検体におけるBCMA mRNA発現（*in vitro*）[7)]

ヒトの各摘出組織（リンパ腫組織を含む）からcDNAを合成し、BCMA mRNA発現レベルをそれぞれ評価した。

本試験の結果、42種のリンパ腫組織のうち19種（45%）に加えて、BCMA発現形質細胞が存在すると考えられる正常組織（脾臓など）又は炎症性組織（大腸炎など）において、BCMA mRNAの高レベルな発現（ΔCt≦2の閾値以下）が確認された。また、BCMA mRNA発現レベルが多いリンパ腫組織のうち、非ホジキンリンパ腫（NHL）型は95%、HL型は5%であった。一方、非リンパ腫組織では形質細胞が多く存在すると考えられる組織（脾臓及び潰瘍性大腸炎）でのみ、BCMA mRNAの高発現が認められた。また、このNHL型における発現量は本品細胞のIFNγ放出が誘導される腫瘍細胞株における同mRNA発現量と一致していた。

摘出ヒト組織及びリンパ腫検体におけるBCMA mRNA発現レベル



［試験方法］

原発性リンパ腫42種、正常組織（リンパ節、脾臓）又は炎症性組織（潰瘍性大腸炎部位、膵腺癌、リンパ節肉芽腫）からcDNAを合成し逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応（RT-qPCR）によりBCMA mRNAの相対発現レベルを定量した。BCMA mRNAの相対発現レベルは、ハウスキーピング遺伝子との比較に基づき増幅サイクル時間の差（ΔCt）として示しているため、ΔCt値は検体中のBCMA mRNA発現レベルに反比例する。

7) ヒトMM細胞株皮下移植モデルにおける本品細胞の抗腫瘍効果(1)(マウス)[8)]

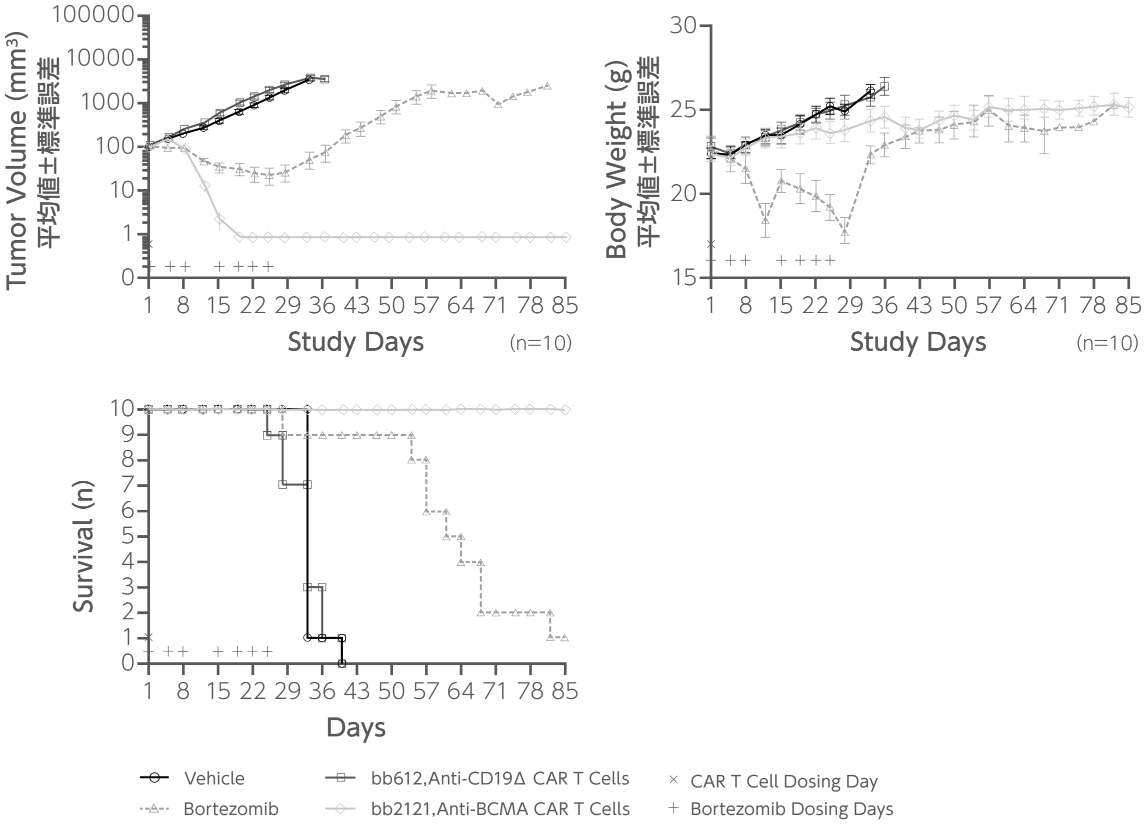
雌性NSGマウスにBCMA発現ヒトMM細胞株(RPMI-8226細胞)を皮下移植し、本品細胞の薬理活性を評価した。また、ボルテゾミブとの比較も行った。

試験の結果、対照群及び陰性対照群では腫瘍組織の対数増殖に対する明らかな影響は認められなかった。ボルテゾミブ投与群では、腫瘍塊の体積が一過性に減少したものの、ボルテゾミブ投与中止により腫瘍組織の対数増殖が回復し、試験85日目までの被験マウスの生存率は10%であった。

一方、本品細胞投与群では、その忍容性は良好であり、試験19日目までに速やかかつ持続的な腫瘍消失が観察され、それに付随して体重増加や試験85日目における生存率100%が得られた。

以上のことから、本品細胞は投与したマウスの体重や生存性に悪影響を及ぼすことなく、BCMA発現量が高いMM細胞の移植組織を認識し除去できることが確認された。

ヒトMM細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおける本品細胞の効果(1)(n=10)



[試験方法]

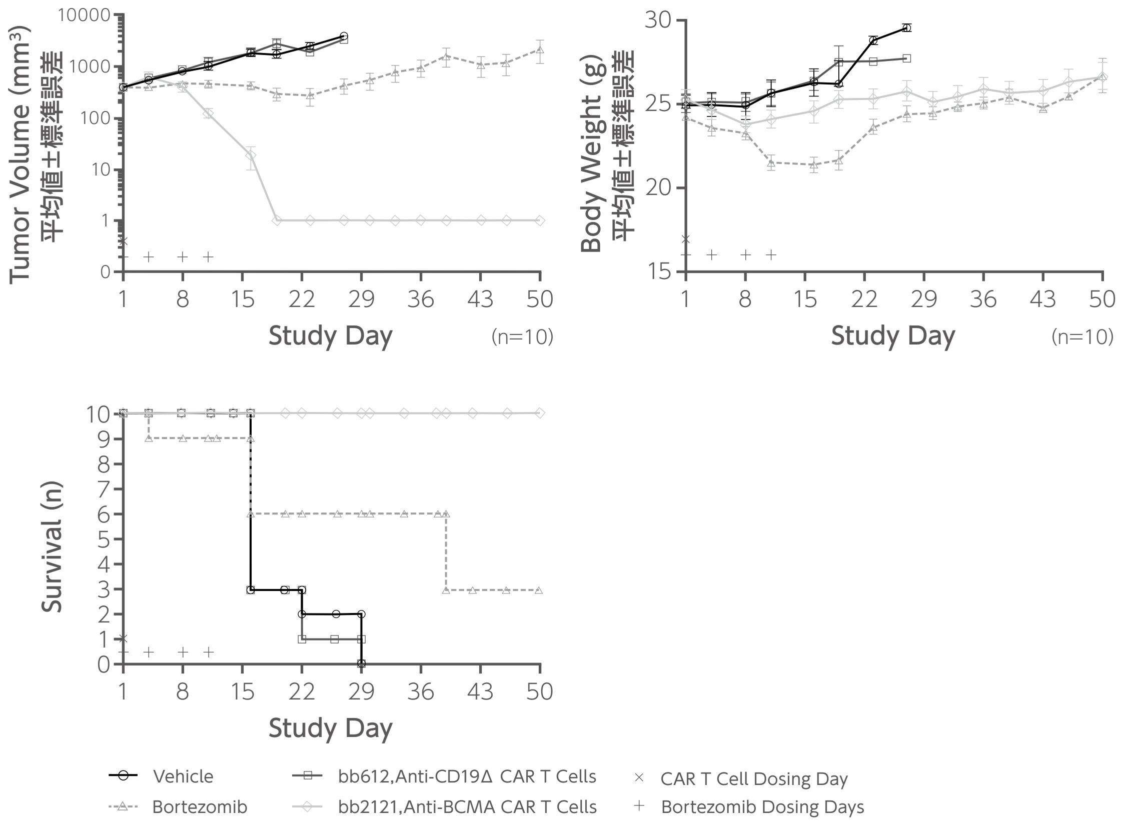
雌性NSGマウスにBCMA発現ヒトMM細胞株(RPMI-8226細胞)を皮下移植し、移植後18日目(試験1日目)に、約96mm^{3}の腫瘍塊を有するマウス(n=10)に、細胞懸濁用培養培地のみ、bb612細胞(陰性対照細胞;CAR発現T細胞として5.85×10^{6}個)又は本品細胞(bb2121細胞、CAR発現T細胞として5.24×10^{6}個)をそれぞれ単回静脈内投与、又はボルテゾミブ(陽性対照、1mg/kgを週2回、4週間)を反復静脈内投与し、試験85日目まで観察を継続した。本品細胞の抗腫瘍活性(腫瘍増殖抑制)はRPMI-8226細胞移植組織の体積を週2回測定することにより評価した。また、本品細胞の安全性は、毎日の一般状態観察と週2回の体重測定により評価した。なお、左上図の腫瘍体積=1mm^{3}は腫瘍塊が触知不能となったことを意味する。

8) ヒトMM細胞株皮下移植モデルにおける本品細胞の抗腫瘍効果（2）（マウス）[8)]

NSGマウス皮下に移植した後に十分に増殖した状態となったBCMA発現ヒトMM細胞株（RPMI-8226細胞）腫瘍組織に対する本品細胞の薬理活性を評価した。また、ボルテゾミブとの比較も行った。試験の結果、対照群及び陰性対照群では腫瘍組織の対数増殖に対する明らかな影響は認められなかった。ボルテゾミブ投与群では、腫瘍塊の体積が一過性に減少したものの、ボルテゾミブ投与中止により腫瘍組織の対数増殖が回復し、試験50日目までのマウスの生存率は30％であった。一方、本品細胞投与群では、その忍容性は良好であり、試験19日目までに速やかかつ持続的な腫瘍消失が観察され、それに付随して体重増加や試験50日目における生存率100％が得られた。

以上のことから、本品細胞は投与したマウスの体重や生存性に悪影響を及ぼすことなく、BCMA発現量が高いMM細胞の移植組織を、そのサイズが比較的大きくなったものでも、認識し除去できることが確認された。

ヒトMM細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおける本品細胞の効果（2）（n=10）



［試験方法］

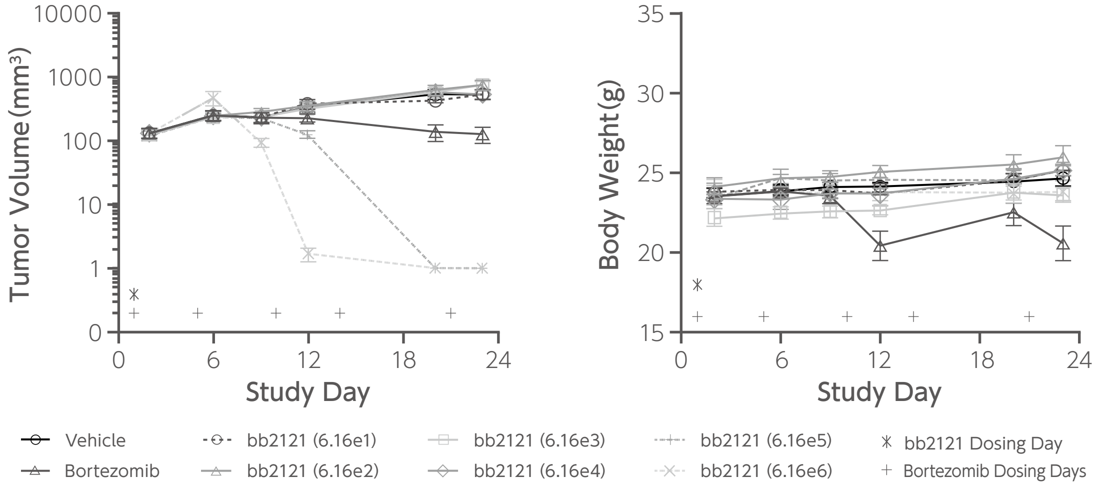
雌性NSGマウスにBCMA発現ヒトMM細胞株（RPMI-8226細胞）を皮下移植し、移植後39日目（試験1日目）に、約400mm^{3}の腫瘍塊を有するマウス（n=10）に細胞懸濁用培養培地のみ、bb612細胞（陰性対照細胞、CAR発現T細胞として3.28×10^{6}個）、本品細胞（bb2121細胞、CAR発現T細胞として6.16×10^{6}個）を単回静脈内投与、又はボルテゾミブ（陽性対照、1mg/kgを週2回、2週間）を反復静脈内投与し、試験50日目まで観察を継続した。本品細胞の抗腫瘍活性（腫瘍増殖抑制）はRPMI-8226細胞移植組織の体積を週2回測定することにより評価した。また、本品細胞の安全性は、毎日の一般状態観察と週2回の体重測定により評価した。なお、左上図の腫瘍体積＝1mm^{3}は腫瘍塊が触知不能となったことを意味している。

9) ヒトMM細胞株皮下移植モデルにおける本品細胞の用量依存的抗腫瘍効果（マウス）[8)]

本品細胞による抗腫瘍効果の用量依存的抗腫瘍効果を、ヒトMM細胞（RPMI-8226細胞）株を皮下に異種移植したNSGマウスを用いて検討した。また、ボルテゾミブとの比較も行った。

試験の結果、対照群では腫瘍組織の対数増殖に対する明らかな影響は認められなかった。また、マウスの平均体重の増加と試験23日目の全匹生存が確認された。ボルテゾミブ投与群では、腫瘍塊の体積は減少したものの、腫瘍の消失は得られず、マウスの平均体重変化（13.2％減少）も観察された。一方、本品細胞投与群ではマウスの体重増加及び用量依存的な抗腫瘍効果が得られた。

ヒトMM細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおける本品細胞の用量依存的作用



［試験方法］

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

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

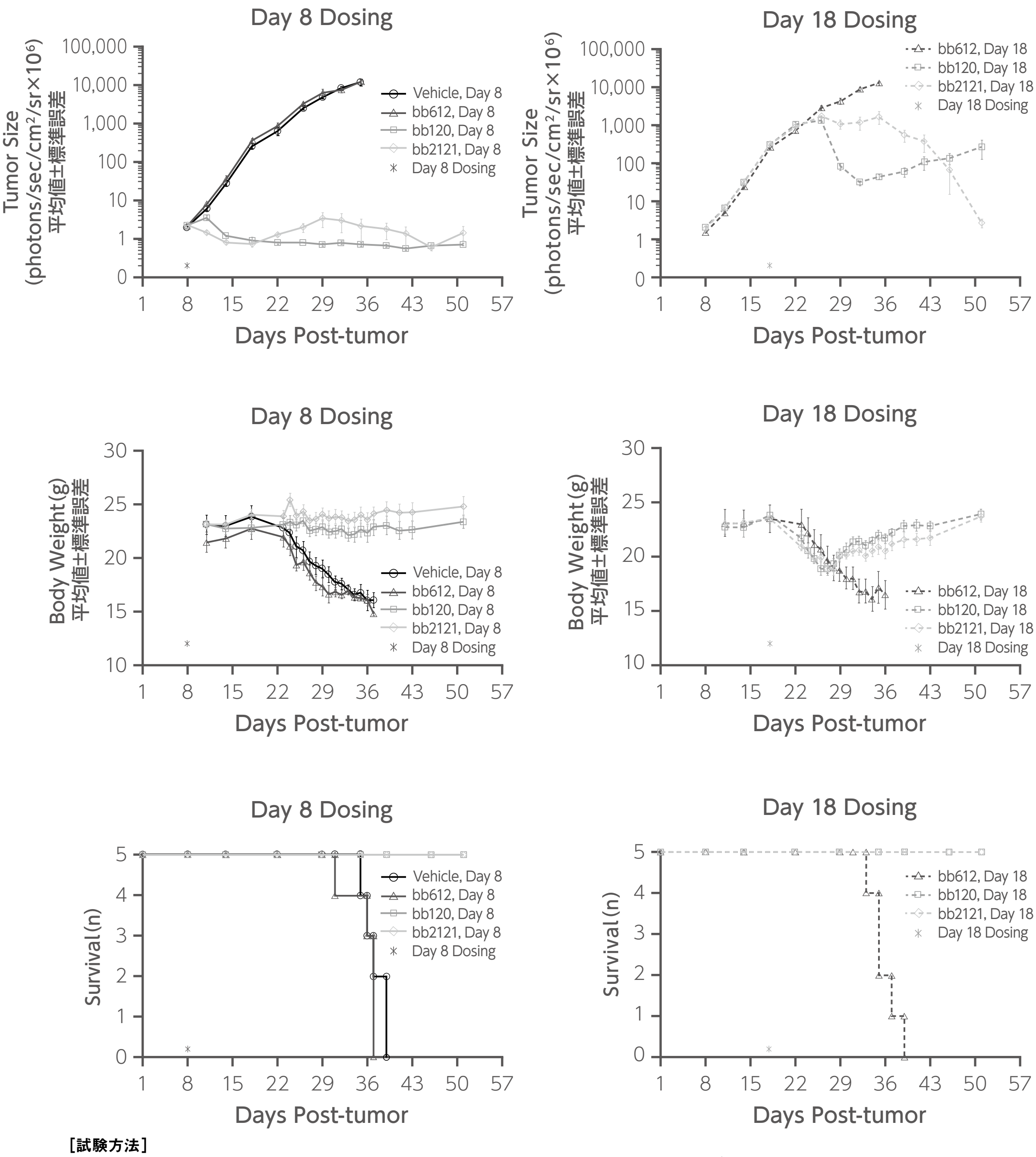
なお、左の腫瘍体積＝1mm^{3}は腫瘍塊が触知不能となったこと、腫瘍量及び体重は平均値±標準誤差を示している。

10) ヒト播種性Burkittリンパ腫細胞株静脈内移植モデルにおける本品細胞の抗腫瘍効果（マウス）[8)]

雌性NSGマウスにホタルルシフェラーゼ（FFLuc）を発現させたBCMA及びCD19陽性ヒト播種性Burkittリンパ腫細胞株（Daudi細胞）を静脈内移植した。移植後8日目若しくは18日目に、マウスに培養培地のみ（対照群）、bb612細胞（陰性対照群）、bb120細胞（陽性対照群）又は本品細胞を単回静脈内投与し、抗腫瘍効果を検討した。

試験の結果、対照群及び陰性対照群では腫瘍増殖は抑制されず（上図）、体重減少（中図）及び死亡（下図）も認められた。移植後8日目に投与した陽性対照群及び本品細胞投与群では、腫瘍増殖抑制、体重維持及び生存率に関して同等の有効性をそれぞれ示したが、移植後18日目に投与した場合、陽性対照群では腫瘍の増殖は一過性に抑制されたものの、その後の再増殖が認められ、最終的には本品細胞投与群の方が有効であった。

ヒト播種性Burkittリンパ腫細胞株を静脈内移植した免疫不全マウスにおける本品細胞の効果（n=5）



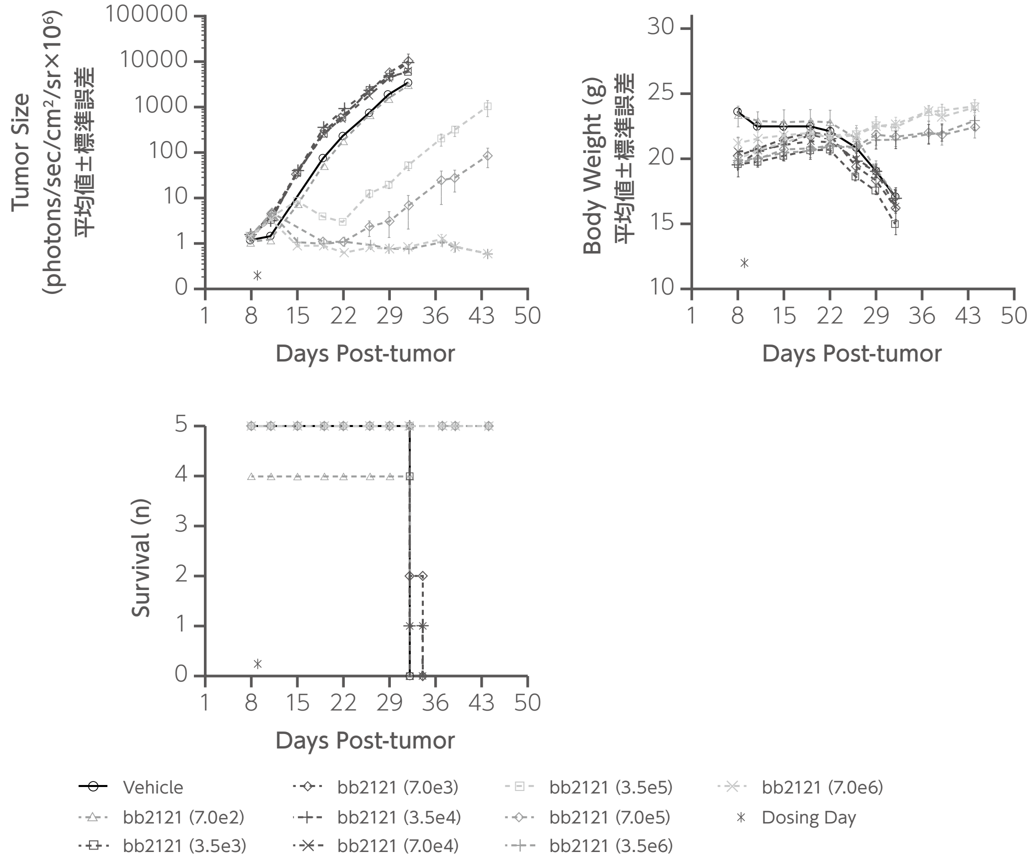
［試験方法］

雌性NSGマウス（n=5）にホタルルシフェラーゼ（FFLuc）を発現させたDaudi細胞（2.0×10^6個）を静脈内投与した。イソフルラン麻酔下で被験マウスにD-ルシフェリンを腹腔内投与し、個体全体から得られる生物発光の数値化（単位：フォトン/秒/cm^2/sr）により体内腫瘍量を測定した。生物発光量が$2.0\sim2.3\times10^6$フォトン/秒/cm^2/srとなった移植後8日目（左図）又は$2.5\sim3.2\times10^8$フォトン/秒/cm^2/srとなった18日目（右図）に、細胞懸濁用培養培地のみ、抗CD19 CAR T細胞（bb120細胞、陽性対照細胞、CAR発現T細胞として2.71×10^6個）、抗CD19Δ CAR T細胞（bb612細胞、陰性対照細胞、CAR発現T細胞として3.28×10^6個）又は本品細胞（bb2121細胞、CAR発現T細胞として6.16×10^6個）をそれぞれ単回静脈内投与し、腫瘍移植後51日目まで観察を継続した。抗CD19 CAR T細胞、抗CD19Δ CAR T細胞及び本品細胞は、同一健康人由来のT細胞にレンチウイルスベクターを用いて遺伝子導入することで作製した。
各CAR発現T細胞の抗腫瘍活性（腫瘍増殖抑制）はDaudi細胞移植組織の体積を週2回測定することにより評価した。また、各CAR発現T細胞の安全性は、毎日の一般状態観察と週2回の体重測定により評価した。
上図の腫瘍量及び中図の体重は平均値±標準誤差を示す。

11）ヒト播種性Burkittリンパ腫細胞株静脈内移植モデルにおける本品細胞の用量依存的な抗腫瘍効果（マウス）[8)]

本品細胞による抗腫瘍効果の用量依存性を、BCMA及びCD19陽性のヒト播種性Burkittリンパ腫細胞株（Daudi細胞）を静脈内移植した雌性NSGマウスを用いて評価した。移植後9日目に細胞懸濁用培養培地のみ（対照群）、又は本品細胞を単回静脈内投与し移植後44日目まで観察を継続した。対照群では腫瘍増殖は抑制されず（左上図）、体重減少（右上図）及び死亡（下図）も認められた。一方、本品細胞投与群では、3.5×10^5個以上の用量でマウスの体重増加、全マウス生存及び抗腫瘍効果（腫瘍細胞増殖抑制）が、3.5×10^6個以上の用量ではこれらの作用に加えて腫瘍細胞の消失も観察され、用量依存的な抗腫瘍効果が認められた。

ヒト播種性Burkittリンパ腫細胞株を静脈内移植した免疫不全マウスにおける
本品細胞の用量依存的作用（n=4～5）



［試験方法］

雌性NSGマウスにホタルルシフェラーゼ（FFLuc）を発現させたDaudi細胞（2.0×10^6個）を静脈内投与した。イソフルラン麻酔下で被験マウスにD-ルシフェリンを腹腔内投与し、個体全体から得られる生物発光の数値化（単位：フォトン/秒/cm^2/sr）により体内腫瘍量を測定した。生物発光量が約$1.1～1.7\times10^6$ フォトン/秒/cm^2/srとなった腫瘍移植後9日目に細胞懸濁用培養培地のみ又は本品細胞（$7.0\times10^2～7.0\times10^6$個）を単回静脈内投与し、移植後44日目まで観察を継続した。
左上図の腫瘍量及び右上図の体重は平均値±標準誤差を示す。

12) ヒトMM細胞株皮下移植モデルにおける本品細胞の抗腫瘍効果と細胞動態/薬力学の関係(マウス)[8]

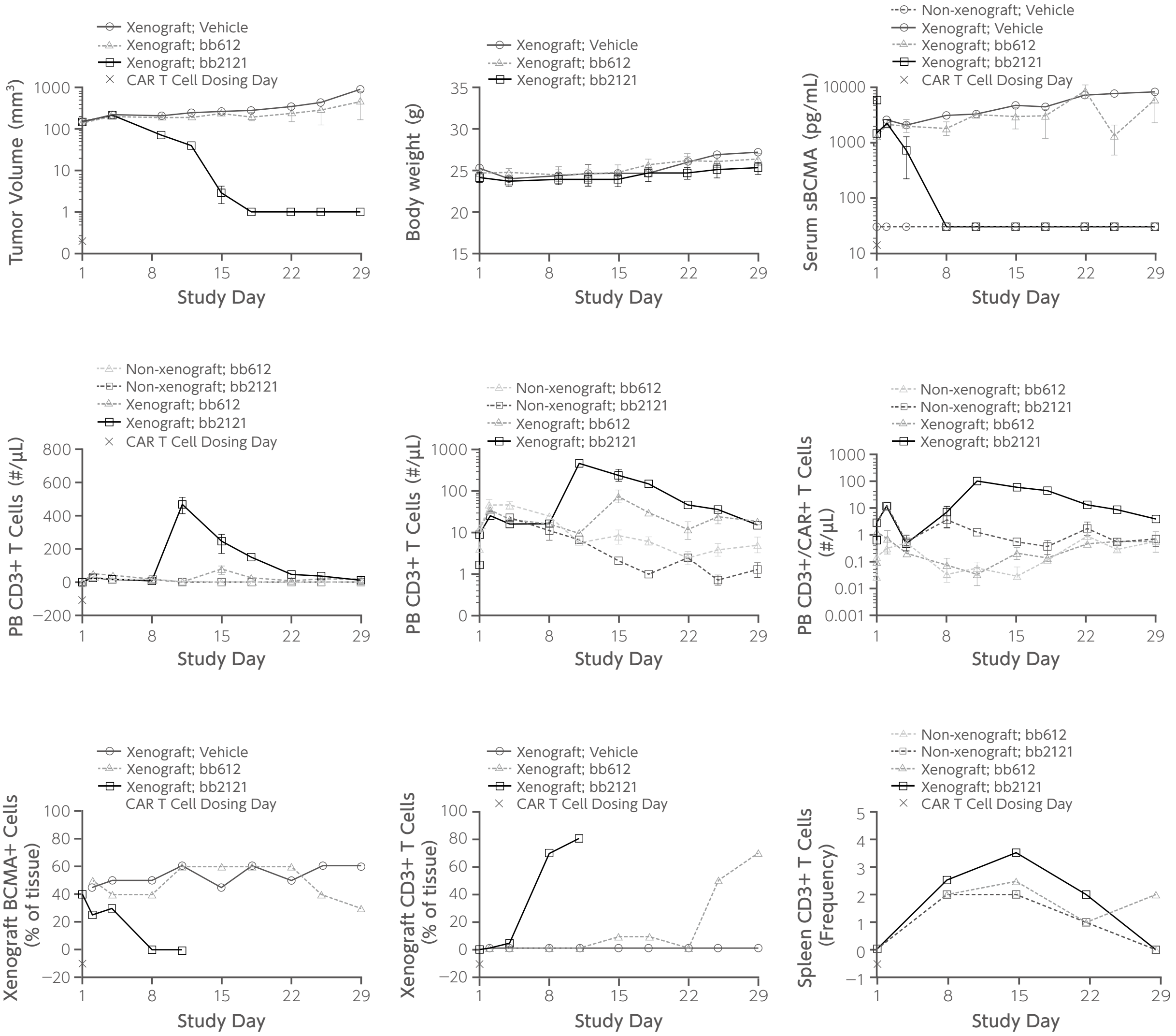
雌性NSGマウスにヒトMM細胞株(RPMI-8226細胞)を皮下移植し本品細胞の抗腫瘍効果、並びに細胞動態学的及び薬力学相関を評価した。

腫瘍移植しなかったマウスでは、対照群、陰性対照群又は本品細胞投与群のいずれも、測定項目に影響を及ぼさないか、及ぼしたとしても軽微な影響であった。一方、RPMI-8226細胞を皮下移植したマウスでは腫瘍組織は対数的に増殖した一方で、一般状態の異常、体重への影響及び死亡所見は観察されなかった。

腫瘍移植マウスに本品細胞を投与した群では、腫瘍塊は一貫して退縮した(1段目左図)一方で、体重に変化は認められなかった(1段目中図)。末梢血中のCD3陽性T細胞数は試験2日目に若干増加した後、試験11日目に最高値に達した(2段目左中図)。CAR発現細胞はT細胞の約25%を占めた(2段目右図)。移植腫瘍組織内ではBCMA発現腫瘍細胞は腫瘍組織の40%(試験1日目)から検出限界未満(試験8日目)まで減少したが(3段目左図)、CD3陽性T細胞は検出限界未満(試験1日目)から80%(試験11日目)まで増加した(3段目中図)。脾臓のCD3陽性T細胞の発現頻度は試験8日目又は15日目に最大となり、その後減少に転じた(3段目右図)。

加えて、本品細胞投与群におけるPK/PD解析の結果、1)末梢血中CD3陽性CAR発現T細胞数は有用な細胞動態マーカーであり、腫瘍組織内や他の組織内のCD3陽性T細胞数と相関すること、2)血清中sBCMAは有用な薬力学マーカーであり、腫瘍塊体積並びに腫瘍組織内BCMA発現腫瘍細胞数と相関することが示された。

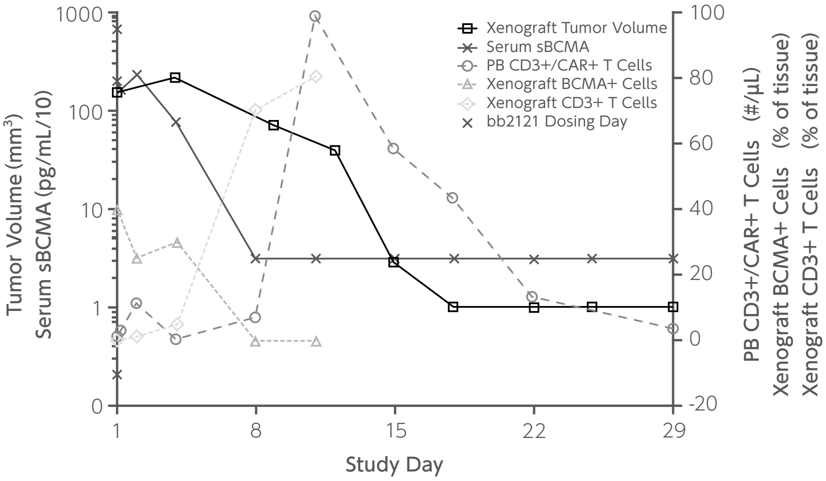
ヒトMM細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおける本品細胞による影響



[試験方法]

ヒトMM細胞株(RPMI-8226細胞)を皮下移植し、その移植組織の体積が約150mm^3となった雌性NSGマウス、又は移植を施さなかった同マウスに対し、移植後25日目(試験1日目)に細胞懸濁用培養培地のみ(対照群)、bb612細胞(陰性対照群)、bb2121細胞(本品細胞投与群)をそれぞれ単回静脈内投与し試験29日目まで被験マウスの観察を継続した。本品細胞の抗腫瘍活性(腫瘍増殖抑制)はRPMI-8226細胞移植組織の体積を週2回測定することで評価した。また、本品細胞の細胞動態学的プロファイルは末梢血中のCD3陽性CAR発現T細胞数をフローサイトメトリー法で、移植腫瘍組織におけるCD3陽性T細胞の細胞数を免疫組織化学染色法(IHC)で測定することで評価した。本品細胞の薬力学的プロファイルは血清中のsBCMA濃度をELISA法で、移植腫瘍組織におけるBCMA発現RPMI-8226細胞の細胞数はIHCで測定することで評価した。さらに、本品細胞の組織内分布は、特定の組織(骨髄、腎臓、肝臓、肺臓、脾臓)におけるCD3陽性T細胞の細胞数を測定することで評価した。これら組織の検体採取は、試験1日目(投与前、投与5分後及び4時間後)、2日目、4日目、8日目、11日目、15日目、18日目、22日目、25日目、及び29日目に行った。また、本品細胞の安全性は、毎日の一般状態観察と週2回の体重測定により評価した。
1、2段目の図は平均値±標準誤差を示す。

ヒトMM細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおける本品細胞の細胞動態／薬力学相関関係



[試験方法]
ヒトMM細胞株（RPMI-8226細胞）を皮下移植し、その移植組織の体積が約150mm³となった雌性NSGマウス、又は移植を施さなかった同マウスに対し、移植後25日目（試験1日目）に細胞懸濁用培養培地のみ（対照群）、bb612細胞（陰性対照群）、bb2121細胞（本品細胞投与群）をそれぞれ単回静脈内投与し試験29日目まで被験マウスの観察を継続した。本品細胞の抗腫瘍活性（腫瘍増殖抑制）はRPMI-8226細胞移植組織の体積を週2回測定することで評価した。また、本品細胞の細胞動態学的プロファイルは末梢血中のCD3陽性CAR発現T細胞数をフローサイトメトリー法で、移植腫瘍組織におけるCD3陽性T細胞の細胞数を免疫組織化学染色法（IHC）で測定することで評価した。本品細胞の薬力学的プロファイルは血清中のsBCMA濃度をELISA法で、移植腫瘍組織におけるBCMA発現RPMI-8226細胞の細胞数はIHCで測定することで評価した。さらに、本品細胞の組織内分布は、特定の組織（骨髄、腎臓、肝臓、肺臓、脾臓）におけるCD3陽性T細胞の細胞数を測定することで評価した。これら組織の検体採取は、試験1日目（投与前、投与5分後及び4時間後）、2日目、4日目、8日目、11日目、15日目、18日目、22日目、25日目、及び29日目に行った。また、本品細胞の安全性は、毎日の一般状態観察と週2回の体重測定により評価した。検出不能となった腫瘍塊については、腫瘍体積を1mm³として、また、検出限界（31.25pg/mL）未満となった血清中sBCMA濃度については同値として示した。さらに、血清中sBCMA濃度の平均値を10で除すこと（単位：pg/mL/10）で図中に含められるようにした。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅷ. 体内動態に関する項目

1. 細胞動態パラメータの推移

(1) 治療上有効な血中レベル

「Ⅶ. 体内動態に関する項目　1. 細胞動態パラメータの推移　(2) 臨床試験で確認された細胞動態パラメータ」の項参照

(2) 臨床試験で確認された細胞動態パラメータ

1) 再発及び難治性の多発性骨髄腫患者における本品単回投与時の細胞動態：国際共同第Ⅱ相試験(BB2121-MM-001試験/KarMMa試験)(日本人及び外国人データ)[9)]

細胞動態の解析は、1回以上の本品の投与を受け、投与後に1時点以上の評価可能な導入遺伝子レベルの測定値を有する127例のPK解析対象集団を対象として、全血から分離したCD3陽性T細胞を用いてqPCR法により測定したgDNA 1μgあたりの導入遺伝子コピー数の経時変化を測定した。

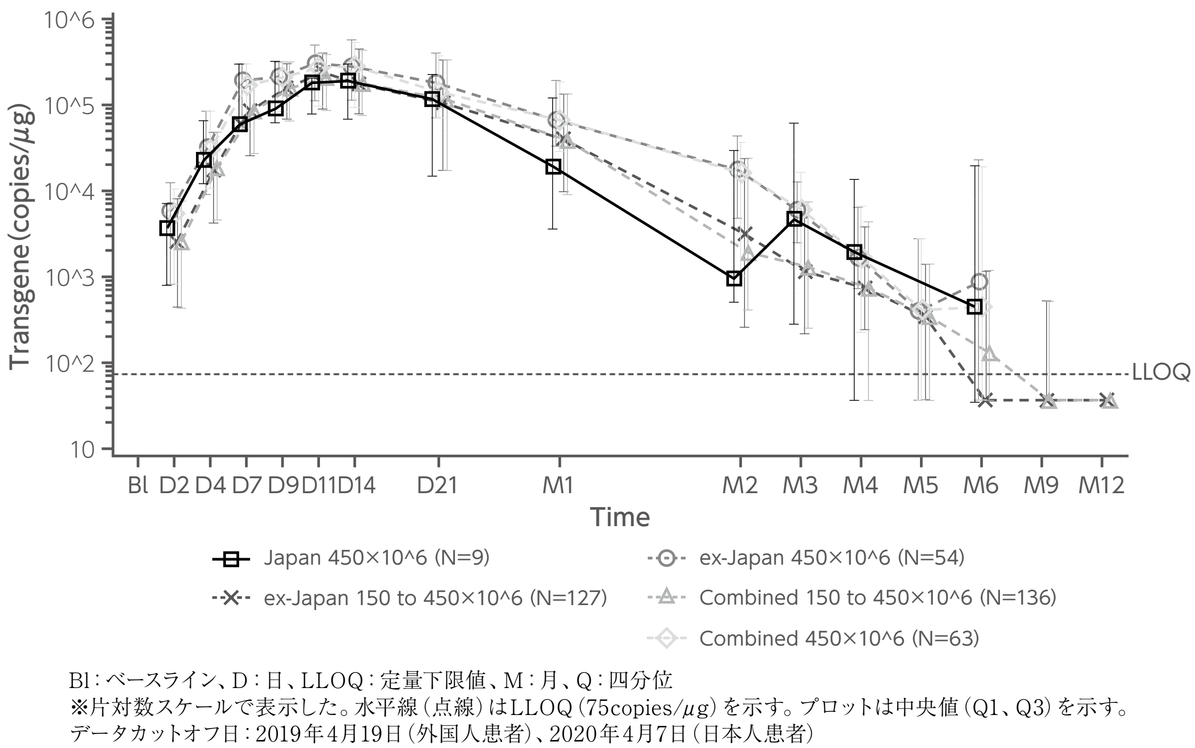
再発及び難治性の多発性骨髄腫患者に本品(CAR発現T細胞の目標用量：150×10^6個、300×10^6個、450×10^6個)を単回静脈内投与後、CAR T細胞は急速に増殖を示した後、二相性に減少した。本品の目標用量全体でのT_{max}の中央値は11日であり、目標用量間でおおむね一致していた。また、細胞増殖パラメータ(C_{max}及び$AUC_{0\text{-}28days}$)は目標用量の増加に伴い増大することが示された。

本品投与後の細胞動態は日本人及び外国人患者で類似しており、日本人を含むすべての患者で曝露量の個体間変動は大きく、すべての細胞動態パラメータで%CVは100%超であった。

また、日本人患者、外国人患者ともに投与後3ヵ月及び6ヵ月時点の導入遺伝子の持続性が確認され、それぞれ約87.5%及び66.7%、75.0%及び59.2%であり、両者の持続性は一貫していた。

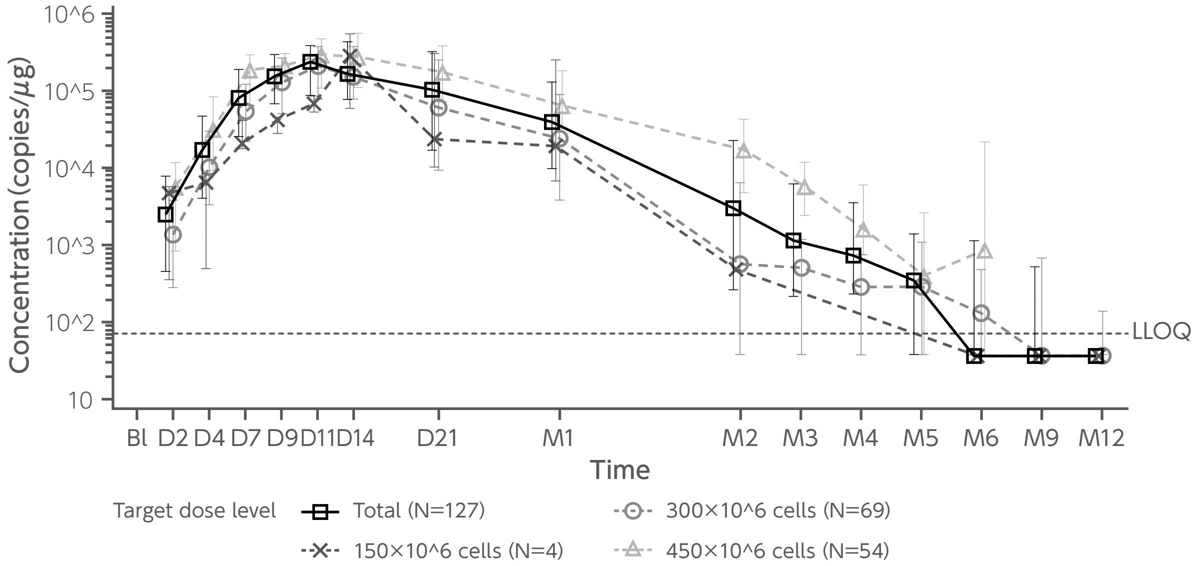
さらに、外国人患者の36.4%で投与後12ヵ月時点の導入遺伝子の持続性が確認された。データカットオフ時点では、日本人患者での12ヵ月時点の導入遺伝子の持続性のデータは得られていないが、3ヵ月及び6ヵ月時点の持続性は日本人、外国人ともに同様であり、外国人患者では12ヵ月時点の持続性が認められたことから、日本人患者でも投与後1年まで末梢血中の本品が持続する可能性があると考えられた。

本品投与後の導入遺伝子レベルの推移(日本人患者及び外国人患者)



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

本品投与後の導入遺伝子レベルの推移（外国人患者）



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

本品導入遺伝子の細胞動態パラメータ

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

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

本品導入遺伝子の持続性

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

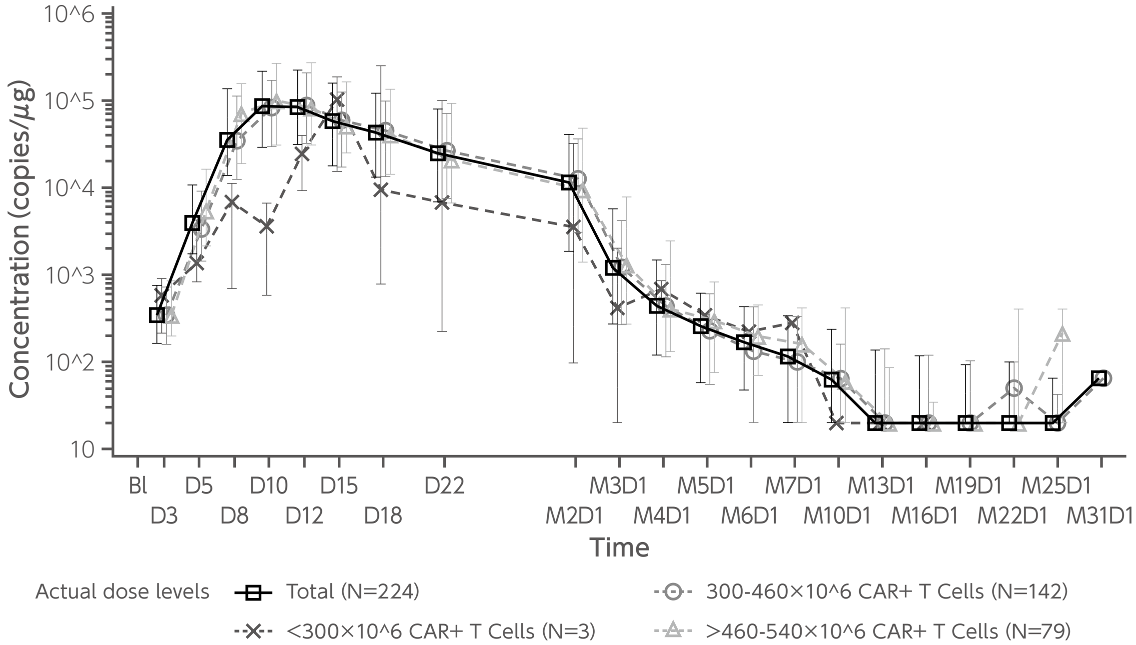
LLOQ：定量下限値
持続性は定量可能な導入遺伝子レベルで評価した。
データカットオフ日：2019年4月19日（外国人患者）、2020年4月7日（日本人患者）

2）再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本品単回投与時の細胞動態：国際共同第Ⅲ相試験（BB2121-MM-003試験/KarMMa-3試験）（日本人及び外国人データ）[5)]

細胞動態の解析は、本品の投与を受け、評価可能な導入遺伝子レベルの測定値を有する224例のPK解析対象集団を対象として、ドロップレットデジタルポリメラーゼ連鎖反応（ddPCR）法で測定した全血中のDNA 1μgあたりの導入遺伝子コピー数により評価した。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本品をCAR発現T細胞として150~450×10^6個（450×10^6個の+20%である540×10^6個まで許容）の用量範囲で単回静脈内投与後、CAR発現T細胞の推移は以下の図のとおりであった。本品の全体集団でのT_{max}の中央値は11日であり、CAR発現T細胞は増殖した後、二相性の低下を示した。曝露量の個体間変動は大きく、ほとんどの細胞動態パラメータで全体集団における%CVは200%超であり、本品の曝露量分布は実投与量全体で重複が認められた。

本品投与後の導入遺伝子レベルの推移（日本人患者及び外国人患者）



Bl：ベースライン、D：日、M：月、Q1：第1四分位、Q3：第3四分位
※片対数スケールで表示した。プロットは中央値（Q1、Q3）を示す。
データカットオフ日：2022年3月1日

本品導入遺伝子の細胞動態パラメータ

細胞動態パラメータ	本品投与量（CAR発現T細胞として）			
	日本人患者	日本人患者及び外国人患者		全体*2
	＞450×10^6個（N＝3）	300～460*1×10^6個（N＝142）	＞460～540×10^6個（N＝79）	＜300～540×10^6個（N＝224）
C_{max}（copies/μg）	510210.84（137.12） N=3	112557.30（204.02） N=139	129756.57（223.94） N=78	115700.97（222.69） N=220
T_{max}（日）	7（7-17） N=3	11（7-31） N=139	9（4-21） N=78	11（2-31） N=220
$AUC_{0\text{-}28days}$（日×copies/μg）	4853726.93（153.60） N=3	1079609.47（218.20） N=137	1165951.07（229.43） N=78	1084348.85（230.94） N=218

T_{max}は中央値（最小値-最大値）、その他のデータは幾何平均値（%CV）
＊1 米国での承認用量上限
＊2 300×10^6個未満の投与を受けた3例を含む。
データカットオフ日：2022年3月1日

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団細胞動態解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収試験は実施しなかったが、本品は静脈内投与されることから、本投与経路を介した吸収は100％と推定される。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本品はヒト自家細胞由来製品であるため、代謝及び動物種間比較試験は実施しなかったが、本品細胞は代謝されず、チトクロームP450酵素を誘導も阻害もしないと考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。［7.3.2、8.4、11.1.1参照］

1.3 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。［8.5、8.10、11.1.2参照］

【解説】

1.1 本品は、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されること、また、患者やその家族等が本品による治療を十分理解することが必要と考え設定した。

1.2 本品の投与により重度のサイトカイン放出症候群が発現することがあり、発現した際には管理アルゴリズム等に従って適切に処置を行う必要があることから設定した。

1.3 本品の投与により重度の神経系事象が発現することがあり、発現した際には管理アルゴリズム等に従って適切に処置を行う必要があることから設定した。

2. 禁忌・禁止内容とその理由

2. 禁忌・禁止

2.1 再使用禁止

2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 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。

【解説】

2.1 本品は単回使用である。解凍後の再凍結はできず、1回に全量を投与する必要があることから再使用の禁止を設定した。

2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本品の投与により過敏症が発現する可能性があることから設定した。

2.3 本品は自家細胞療法の製品であることから設定した。

3. 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能、効果又は性能に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量又は使用方法に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。

8.2 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。

8.3 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。

8.4 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。[1.2、7.3.2、11.1.1参照]

8.5 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、錯乱状態、脳症、失語症、幻覚、精神状態変化、譫妄、嗜眠、振戦、傾眠、意識レベルの低下、注意力障害、書字障害、記憶障害等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。[1.3、8.10、11.1.2参照]

8.6 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。[9.1.1、11.1.3参照]

8.7 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。[9.1.2、9.1.3、11.1.3参照]

8.8 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。[11.1.4参照]

8.9 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

8.10 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。[1.3、8.5、11.1.2参照]

8.11 CAR発現T細胞を含有する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。製品との因果関係は明確ではないが、T細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現には注意すること。

8.12 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。[17.1.1-17.1.3参照]

8.13 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。

【解説】

8.1 本品の使用に際して、患者やその家族等が本品の有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項について十分理解する必要があり、文書での説明及び同意が必要と考え設定した。

8.2 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、ヒト血清アルブミン、ヒト血清、ウシトロンビン、ヒトトランスフェリン、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。本品は生物由来の原材料を使用して製造されているため、設定した。

8.3 白血球アフェレーシスは本品を製造するための原材料の採取であることを、患者やその家族等が理解することが必要であり、文書での説明と同意が必要と考え、設定した。

8.4 本品の海外及び国際共同試験で、本品との関連性が否定できないサイトカイン放出症候群が報告されており、臨床症状の観察が重要であることから設定した。

8.5 本品の海外及び国際共同試験で、本品との関連性が否定できない神経系事象の発現が報告されており、臨床症状の観察が重要であることから設定した。

8.6 本品の治療対象となる患者は感染症のリスクを有していることがある。また、本品の海外及び国際共同試験では、感染症が報告されており、患者の臨床症状等を確認し、感染症の徴候が確認された場合は適切に対応することが重要であることから設定した。

8.7 本品投与患者で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、患者の状態を注意深く観察しウイルス再活性化の徴候が認められた場合には適切な処置を行うことが重要であることから設定した。

8.8 本品の海外及び国際共同試験で、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等の血球減少の持続が報告されている。本品投与にあたっては定期的な検査の実施、及び患者の状態の観察が必要であることから設定した。

8.9 本品の海外及び国際共同臨床試験で腫瘍崩壊症候群が報告されている。本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定や腎機能検査を実施し、患者の状態を注意深く観察することが必要であることから設定した。

8.10 本品の海外及び国際共同試験で、精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象が報告されている。本品投与後は意識状態や協調運動の変容又は低下のリスクがあることから、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必要があることから設定した。

8.11 海外で、CAR発現T細胞を含有する他の再生医療等製品の投与後にCAR陽性のT細胞を起源とするリンパ系腫瘍と判断される事象が報告されたことから[10)]、医療現場へ情報提供が必要と考え、設定した。

8.12 本品は患者本人の細胞を用いて製造する自家細胞製品であり、白血球アフェレーシスが実施されても、規格を満たさない等の理由により本品が提供できない場合がある。本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に説明することが重要であることから設定した。

8.13 本品の使用に際しては、電子添文のみでなく、マニュアル(「製品用MNC採取手順書—日本版」、「アベクマ点滴静注投与マニュアル」及び「適正使用ガイド」)等も参照する必要があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[8.6、11.1.3参照]

9.1.2 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

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。肝炎ウイルスが再活性化される可能性があり、ウイルスの再活性化による悪化があらわれる可能性がある。[8.7、11.1.3参照]

9.1.3 HIVの感染者

ウイルスが増加する可能性があり、ウイルスの増加による悪化があらわれる可能性がある。[8.7、11.1.3参照]

【解説】

9.1.1 本品の投与により持続性の血球減少等が認められており、感染症を合併している患者に投与した場合、本品による骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがあるため設定した。

9.1.2 本品を投与する場合には、定期的なモニタリングにより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を注意深く観察する必要があることから設定した。また、本品により免疫抑制状態となることから、本品の投与によりＢ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルスが再活性化するおそれがあることから設定した。

9.1.3 本品により免疫抑制状態となることから、本品の投与によりHIVが増加するおそれがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。

【解説】

本品を用いた動物での生殖発生毒性試験は実施されておらず、妊婦等に対する安全性は確立していないため設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。

【解説】

本品を用いた動物での生殖発生毒性試験は実施されておらず、妊婦等に対する安全性は確立していないため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。

【解説】

本品の授乳中の患者での使用経験はなく、本品投与後の授乳に関する安全性が確立していないことから設定した。なお、本品の乳汁中への移行性は検討されていない。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児等を対象とした臨床試験は実施されておらず、本品の小児等に対する安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

【解説】

一般的に高齢者では生理機能が低下しており、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があることから注意喚起のため記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

【解説】

本品と生ワクチンを用いた予防接種に関する安全性は確立していないため設定した。なお、本品投与後、免疫機能が回復するまでは、生ワクチンを用いた予防接種は推奨されない。

8. 副作用・不具合

次の副作用・不具合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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（84.9%）

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。［1.2、7.3.2、8.4参照］

11.1.2 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。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。［1.3、8.5、8.10参照］

11.1.3 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。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。また、進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合には、鑑別のための適切な検査（脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等）を行うこと。［8.6、8.7、9.1.1-9.1.3参照］

11.1.4 **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。［8.8参照］

11.1.5 **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。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。

11.1.6 **Infusion reaction**（0.7%）、**ショック**（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）
［7.3.1参照］

11.1.7 **腫瘍崩壊症候群**（0.9%）
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。［8.9参照］

【解説】

11.1.1 本品の海外及び国際共同試験で、本品によるサイトカイン放出症候群が報告されていることから、重大な副作用に設定した。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、サイトカイン放出症候群の症状が認められた場合は、管理アルゴリズム等に従い適切な処置を行うこと。

11.1.2 本品の海外及び国際共同試験で、本品による神経系事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む）が報告されていることから、重大な副作用に設定した。ICANSは、American Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）により2019年からconsensus publicationで定義されている[11)]。国内の関連学会等においても、CAR T細胞療法後の合併症である神経毒性として、ICANSは広く使用されていることから、神経系事象として免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を記載した。
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、神経系事象の症状が認められた場合は、管理アルゴリズム等に従い適切な処置を行うこと。

11.1.3 本品の海外及び国際共同試験で、本品との関連性が否定できない感染症が認められており、死亡に至った例も報告されていることから重大な副作用に設定した。また、発熱性好中球減少症が認められており、サイトカイン放出症候群を併発している場合があることから、発熱性好中球減少症が認められた場合は感染症の評価を行う必要がある。また、CAR T細胞療法とPMLとの関連を疑う報告[12)]がある。本品との因果関係は明確ではないものの、複数のCAR T細胞療法でPMLの発現との因果関係が否定できない症例が報告されていることから、PMLの発現について注意喚起した。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1.4 本品の海外及び国際共同試験で重度の血球減少が報告されており、本品投与後1ヵ月までに回復しない好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等も報告されている。本品投与にあたっては、患者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必要があることから設定した。

11.1.5 本品の海外及び国際共同試験で、本品との関連性が否定できない形質細胞形成不全及び低γグロブリン血症が報告されている。本品投与にあたっては、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等、適切な処置を行うとともに、感染症の徴候等、患者の状態を注意深く観察する必要があることから設定した。

11.1.6 本品投与にあたり、infusion reaction、ショック、アナフィラキシーが発現することがあるため、本品投与時は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必要があることから設定した。

11.1.7 本品の海外及び国際共同臨床試験で、本品との関連性が否定できない腫瘍崩壊症候群が認められたことから設定した。本品投与後は患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には生理食塩液や高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行う必要があることを注意喚起した。

(2) その他の副作用

11.2 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、錯感覚、失神、運動失調、不全片麻痺、運動機能障害、痙攣発作
心臓障害		頻脈、洞性頻脈	心房細動、動悸
血管障害		低血圧、高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、低酸素症、呼吸困難	胸水、湿性咳嗽、肺水腫
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	便秘、胃腸出血
肝胆道系障害		高ビリルビン血症	
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

(3) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

海外第Ⅰ相試験（CRB-401試験）における副作用発現状況
（データカットオフ日：2020年4月7日、臨床検査値異常を含む）

安全性評価対象例数	62例	副作用発現例数	55例	副作用発現率	88.7%

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	発現例数（%）
血液およびリンパ系障害	39（62.9）
好中球減少症	26（41.9）
血小板減少症	25（40.3）
貧血	24（38.7）
白血球減少症	17（27.4）
リンパ球減少症	10（16.1）
発熱性好中球減少症	6（9.7）
赤血球減少症	1（1.6）
心臓障害	9（14.5）
頻脈	4（6.5）
洞性頻脈	3（4.8）
心房細動	1（1.6）
動悸	1（1.6）
上室性頻脈	1（1.6）
心室性期外収縮	1（1.6）
耳および迷路障害	1（1.6）
難聴	1（1.6）
眼障害	2（3.2）
複視	1（1.6）
視力障害	1（1.6）
胃腸障害	13（21.0）
悪心	9（14.5）
下痢	5（8.1）
嘔吐	3（4.8）
腹部圧痛	1（1.6）
口内炎	1（1.6）
一般・全身障害および投与部位の状態	27（43.5）
疲労	20（32.3）
悪寒	5（8.1）
発熱	5（8.1）
末梢性浮腫	4（6.5）
無力症	2（3.2）
歩行障害	2（3.2）
胸部不快感	1（1.6）
胸痛	1（1.6）
死亡	1（1.6）
疼痛	1（1.6）
免疫系障害	47（75.8）
サイトカイン放出症候群	47（75.8）
低γグロブリン血症	4（6.5）
感染症および寄生虫症	10（16.1）
上気道感染	7（11.3）
肺感染	2（3.2）
気管支炎	1（1.6）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	発現例数（%）
ウイルス性胃腸炎	1（1.6）
上咽頭炎	1（1.6）
RSウイルス感染	1（1.6）
副鼻腔炎	1（1.6）
尿路感染	1（1.6）
肺炎	1（1.6）
臨床検査	15（24.2）
トランスアミナーゼ上昇	5（8.1）
血中アルカリホスファターゼ増加	3（4.8）
血中ビリルビン増加	3（4.8）
体重減少	2（3.2）
血中クレアチニン増加	1（1.6）
血中免疫グロブリンG減少	1（1.6）
C-反応性蛋白増加	1（1.6）
CD4リンパ球減少	1（1.6）
心拍数増加	1（1.6）
体重増加	1（1.6）
代謝および栄養障害	18（29.0）
低リン酸血症	8（12.9）
低アルブミン血症	5（8.1）
低ナトリウム血症	5（8.1）
食欲減退	4（6.5）
低カリウム血症	2（3.2）
高カリウム血症	1（1.6）
低カルシウム血症	1（1.6）
代謝性アシドーシス	1（1.6）
腫瘍崩壊症候群	1（1.6）
筋骨格系および結合組織障害	10（16.1）
関節痛	6（9.7）
筋肉痛	2（3.2）
骨痛	1（1.6）
四肢痛	1（1.6）
腱炎	1（1.6）
反応性関節炎	1（1.6）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（1.6）
骨髄異形成症候群	1（1.6）
神経系障害	26（41.9）
頭痛	9（14.5）
神経毒性	6（9.7）
浮動性めまい	5（8.1）
振戦	3（4.8）
注意力障害	2（3.2）
錯感覚	2（3.2）

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	発現例数（%）
失語症	1 (1.6)
認知障害	1 (1.6)
構語障害	1 (1.6)
書字障害	1 (1.6)
感覚鈍麻	1 (1.6)
嗜眠	1 (1.6)
記憶障害	1 (1.6)
姿勢時振戦	1 (1.6)
くも膜下出血	1 (1.6)
失神	1 (1.6)
末梢性ニューロパチー	1 (1.6)
精神障害	1 (1.6)
錯乱状態	1 (1.6)
腎および尿路障害	1 (1.6)
血尿	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	1 (1.6)
骨盤痛	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (12.9)
呼吸困難	3 (4.8)

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	発現例数（%）
低酸素症	3 (4.8)
咳嗽	2 (3.2)
湿性咳嗽	2 (3.2)
鼻閉	1 (1.6)
ラ音	1 (1.6)
呼吸性アシドーシス	1 (1.6)
上気道咳症候群	1 (1.6)
喘鳴	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	7 (11.3)
そう痒症	3 (4.8)
発疹	3 (4.8)
皮膚乾燥	1 (1.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.6)
脱毛症	1 (1.6)
血管障害	4 (6.5)
低血圧	3 (4.8)
毛細血管漏出症候群	1 (1.6)

MedDRA/J（ver 22.0）　承認時評価資料

国際共同第Ⅱ相試験（BB2121-MM-001試験/KarMMa試験）における副作用発現状況
（データカットオフ日：2020年12月21日、臨床検査値異常を含む）

安全性評価対象例数	（日本人患者）9例 （全体）137例	副作用発現例数	（日本人患者）9例 （全体）134例	副作用発現率	（日本人患者）100.0％ （全体）97.8％

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	日本人患者 発現例数（％）	全体 発現例数（％）
免疫系障害	9（100.0）	120（87.6）
サイトカイン放出症候群	9（100.0）	116（84.7）
低γグロブリン血症	3（33.3）	16（11.7）
血球貪食性リンパ組織球症	1（11.1）	5（3.6）
免疫抑制	0	3（2.2）
続発性免疫不全症	0	1（0.7）
血液およびリンパ系障害	9（100.0）	93（67.9）
好中球減少症	9（100.0）	82（59.9）
血小板減少症	6（66.7）	62（45.3）
貧血	4（44.4）	52（38.0）
白血球減少症	7（77.8）	38（27.7）
リンパ球減少症	5（55.6）	20（14.6）
発熱性好中球減少症	1（11.1）	8（5.8）
播種性血管内凝固	0	1（0.7）
汎血球減少症	0	1（0.7）
一般・全身障害および投与部位の状態	0	43（31.4）
疲労	0	22（16.1）
発熱	0	14（10.2）
無力症	0	8（5.8）
悪寒	0	5（3.6）
末梢性浮腫	0	3（2.2）
倦怠感	0	2（1.5）
歩行障害	0	1（0.7）
全身性浮腫	0	1（0.7）
低体温	0	1（0.7）
疼痛	0	1（0.7）
腫脹	0	1（0.7）
臨床検査	2（22.2）	42（30.7）
C-反応性蛋白増加	0	12（8.8）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	11（8.0）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	9（6.6）
血中アルカリホスファターゼ増加	0	6（4.4）
血中ビリルビン増加	0	4（2.9）
血中フィブリノゲン減少	1（11.1）	4（2.9）
好中球数減少	0	4（2.9）
血小板数減少	0	3（2.2）
血清フェリチン増加	0	3（2.2）
体重減少	0	3（2.2）
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	2（1.5）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（11.1）	2（1.5）
血中クレアチニン増加	0	2（1.5）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2（1.5）
血中免疫グロブリンG減少	0	1（0.7）
CD4リンパ球減少	0	1（0.7）
フィブリンDダイマー増加	0	1（0.7）
国際標準比増加	0	1（0.7）
白血球数減少	0	1（0.7）
代謝および栄養障害	5（55.6）	32（23.4）
食欲減退	1（11.1）	11（8.0）
低カリウム血症	2（22.2）	9（6.6）
低リン酸血症	4（44.4）	9（6.6）
低ナトリウム血症	1（11.1）	7（5.1）
低アルブミン血症	0	6（4.4）
低マグネシウム血症	0	4（2.9）
低カルシウム血症	0	3（2.2）
水分過負荷	0	1（0.7）
体液貯留	0	1（0.7）
高カルシウム血症	0	1（0.7）
高カリウム血症	1（11.1）	1（0.7）
代謝性アシドーシス	0	1（0.7）
感染症および寄生虫症	0	27（19.7）
肺炎	0	5（3.6）
上気道感染	0	4（2.9）
気管支炎	0	3（2.2）
帯状疱疹	0	3（2.2）
インフルエンザ	0	3（2.2）
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2（1.5）
上咽頭炎	0	2（1.5）
ヘモフィルス性気管支炎	0	1（0.7）
気管支肺アスペルギルス症	0	1（0.7）
蜂巣炎	0	1（0.7）
結膜炎	0	1（0.7）
耳感染	0	1（0.7）
腸球菌性菌血症	0	1（0.7）
感染	0	1（0.7）
肺感染	0	1（0.7）
パラインフルエンザウイルス感染	0	1（0.7）
サイトメガロウイルス性肺炎	0	1（0.7）
気道感染	0	1（0.7）
セラチア性菌血症	0	1（0.7）
細菌性尿路感染	0	1（0.7）
神経系障害	0	27（19.7）
失語症	0	7（5.1）

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	日本人患者	全体
	発現例数(%)	発現例数(%)
脳症	0	7(5.1)
頭痛	0	5(3.6)
振戦	0	4(2.9)
浮動性めまい	0	3(2.2)
嗜眠	0	3(2.2)
傾眠	0	3(2.2)
認知障害	0	2(1.5)
書字障害	0	2(1.5)
不全片麻痺	0	2(1.5)
健忘	0	1(0.7)
固定姿勢保持困難	0	1(0.7)
運動失調	0	1(0.7)
注意力障害	0	1(0.7)
構語障害	0	1(0.7)
計算力障害	0	1(0.7)
筋緊張低下	0	1(0.7)
記憶障害	0	1(0.7)
代謝性脳症	0	1(0.7)
運動機能障害	0	1(0.7)
錯感覚	0	1(0.7)
失神寸前の状態	0	1(0.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1(0.7)
失神	0	1(0.7)
味覚障害	0	1(0.7)
中毒性脳症	0	1(0.7)
胃腸障害	2(22.2)	19(13.9)
下痢	1(11.1)	9(6.6)
悪心	0	5(3.6)
嘔吐	1(11.1)	5(3.6)
上腹部痛	0	1(0.7)
便秘	0	1(0.7)
胃腸出血	0	1(0.7)
精神障害	1(11.1)	18(13.1)
錯乱状態	0	13(9.5)
幻覚	0	4(2.9)
精神状態変化	0	4(2.9)
譫妄	0	3(2.2)
失見当識	1(11.1)	2(1.5)
精神緩慢	0	1(0.7)
不眠症	0	1(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(11.1)	12(8.8)
咳嗽	1(11.1)	4(2.9)
胸水	1(11.1)	4(2.9)
低酸素症	0	3(2.2)
呼吸困難	0	2(1.5)
肺水腫	0	2(1.5)
労作性呼吸困難	0	1(0.7)
鼻出血	0	1(0.7)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	日本人患者	全体
	発現例数(%)	発現例数(%)
胸膜炎	0	1(0.7)
誤嚥性肺炎	0	1(0.7)
肺臓炎	0	1(0.7)
肺線維症	0	1(0.7)
鼻漏	0	1(0.7)
頻呼吸	0	1(0.7)
心臓障害	0	11(8.0)
頻脈	0	6(4.4)
洞性頻脈	0	2(1.5)
心房細動	0	1(0.7)
徐脈	0	1(0.7)
動悸	0	1(0.7)
洞性徐脈	0	1(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	2(22.2)	11(8.0)
背部痛	1(11.1)	3(2.2)
骨痛	1(11.1)	3(2.2)
筋骨格痛	0	2(1.5)
筋肉痛	0	2(1.5)
関節痛	0	1(0.7)
関節腫脹	0	1(0.7)
筋痙縮	0	1(0.7)
筋力低下	0	1(0.7)
血管障害	0	8(5.8)
低血圧	0	7(5.1)
血液分布異常性ショック	0	1(0.7)
高血圧	0	1(0.7)
皮膚および皮下組織障害	1(11.1)	6(4.4)
脱毛症	0	2(1.5)
水疱	0	1(0.7)
多汗症	0	1(0.7)
点状出血	0	1(0.7)
そう痒症	1(11.1)	1(0.7)
発疹	0	1(0.7)
丘疹性皮疹	0	1(0.7)
眼障害	0	3(2.2)
霧視	0	2(1.5)
眼瞼下垂	0	1(0.7)
硝子体浮遊物	0	1(0.7)
肝胆道系障害	0	3(2.2)
高ビリルビン血症	0	2(1.5)
門脈血栓症	0	1(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	2(1.5)
注入に伴う反応	0	2(1.5)
腎および尿路障害	0	2 (1.5)
頻尿	0	1 (0.7)
尿失禁	0	1 (0.7)

MedDRA/J(ver 22.0)　　承認時評価資料

国際共同第Ⅲ相試験(BB2121-MM-003試験/KarMMa-3試験)での本品群における副作用発現状況
(データカットオフ日:2022年10月3日、臨床検査値異常を含む)

安全性 評価対象例数	(日本人患者) 4例 (全体) 225例	副作用 発現例数	(日本人患者) 4例 (全体) 217例	副作用 発現率	(日本人患者) 100.0% (全体) 96.4%

器官別大分類(SOC)/ 基本語(PT)	日本人患者	全体
	発現例数 (%)	発現例数 (%)
免疫系障害	4(100.0)	198(88.0)
サイトカイン放出症候群	4(100.0)	197(87.6)
低γグロブリン血症	0	11(4.9)
血球貪食性リンパ組織球症	0	5(2.2)
免疫不全症	0	1(0.4)
血液およびリンパ系障害	4(100.0)	151(67.1)
好中球減少症	4(100.0)	122(54.2)
血小板減少症	3(75.0)	73(32.4)
貧血	3(75.0)	68(30.2)
リンパ球減少症	3(75.0)	31(13.8)
白血球減少症	3(75.0)	24(10.7)
発熱性好中球減少症	2(50.0)	11(4.9)
低フィブリノゲン血症	0	7(3.1)
播種性血管内凝固	1(25.0)	4(1.8)
凝血異常	1(25.0)	3(1.3)
高フィブリノゲン血症	0	1(0.4)
低グロブリン血症	0	1(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(25.0)	64(28.4)
疲労	0	29(12.9)
発熱	0	22(9.8)
悪寒	0	10(4.4)
無力症	0	6(2.7)
末梢性浮腫	0	3(1.3)
倦怠感	1(25.0)	2(0.9)
胸痛	0	1(0.4)
歩行速度低下	0	1(0.4)
歩行障害	0	1(0.4)
インフルエンザ様疾患	0	1(0.4)
限局性浮腫	0	1(0.4)
粘膜の炎症	0	1(0.4)
代謝および栄養障害	1(25.0)	57(25.3)
食欲減退	0	20(8.9)
低リン血症	0	17(7.6)
低カリウム血症	0	14(6.2)
高トリグリセリド血症	0	12(5.3)
低マグネシウム血症	0	10(4.4)
低ナトリウム血症	0	6(2.7)
低カルシウム血症	0	5(2.2)
腫瘍崩壊症候群	1(25.0)	3(1.3)
高カルシウム血症	0	1(0.4)
高コレステロール血症	0	1(0.4)
高カリウム血症	0	1(0.4)
高ナトリウム血症	0	1(0.4)
高リン血症	0	1(0.4)
高尿酸血症	0	1(0.4)

器官別大分類(SOC)/ 基本語(PT)	日本人患者	全体
	発現例数 (%)	発現例数 (%)
血液量増加症	0	1(0.4)
低アルブミン血症	0	1(0.4)
神経系障害	2(50.0)	50(22.2)
頭痛	0	15(6.7)
傾眠	0	10(4.4)
意識レベルの低下	1(25.0)	6(2.7)
注意力障害	0	6(2.7)
記憶障害	0	6(2.7)
振戦	1(25.0)	6(2.7)
浮動性めまい	0	5(2.2)
書字障害	0	5(2.2)
嗜眠	0	5(2.2)
脳症	0	4(1.8)
失語症	0	3(1.3)
構語障害	0	2(0.9)
測定障害	0	2(0.9)
健忘	0	1(0.4)
運動失調	0	1(0.4)
味覚不全	0	1(0.4)
末梢性ニューロパチー	0	1(0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	1(25.0)	1(0.4)
失神寸前の状態	0	1(0.4)
痙攣発作	0	1(0.4)
言語緩慢	0	1(0.4)
会話障害	0	1(0.4)
昏迷	0	1(0.4)
失神	0	1(0.4)
臨床検査	1(25.0)	43(19.1)
C−反応性蛋白増加	0	12(5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	8(3.6)
フィブリンDダイマー増加	0	8(3.6)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(25.0)	8(3.6)
血清フェリチン増加	0	6(2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	5(2.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	5(2.2)
血中フィブリノゲン減少	0	5(2.2)
インターロイキン濃度増加	0	4(1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3(1.3)
血中コレステロール増加	0	2(0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2(0.9)
体重減少	0	2(0.9)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	日本人患者	全体
	発現例数(%)	発現例数(%)
アミラーゼ増加	0	1(0.4)
血中ビリルビン増加	0	1(0.4)
血中クレアチニン増加	0	1(0.4)
血中フィブリノゲン増加	0	1(0.4)
血中免疫グロブリンG減少	0	1(0.4)
血中トリグリセリド増加	0	1(0.4)
心電図QT延長	0	1(0.4)
リパーゼ増加	0	1(0.4)
プロカルシトニン増加	0	1(0.4)
プロトロンビン時間延長	0	1(0.4)
胃腸障害	1(25.0)	34(15.1)
悪心	1(25.0)	15(6.7)
下痢	0	13(5.8)
嘔吐	0	5(2.2)
腹部不快感	0	1(0.4)
腹部膨満	0	1(0.4)
腹痛	0	1(0.4)
肛門失禁	0	1(0.4)
顕微鏡的大腸炎	0	1(0.4)
便秘	0	1(0.4)
便意切迫	0	1(0.4)
消化不良	0	1(0.4)
嚥下障害	0	1(0.4)
胃食道逆流性疾患	0	1(0.4)
免疫性腸炎	0	1(0.4)
非感染性唾液腺炎	0	1(0.4)
口内炎	0	1(0.4)
感染症および寄生虫症	1(25.0)	34(15.1)
肺炎	0	4(1.8)
敗血症	1(25.0)	3(1.3)
菌血症	1(25.0)	2(0.9)
気管支炎	0	2(0.9)
ライノウイルス感染	0	2(0.9)
上気道感染	0	2(0.9)
尿路感染	0	2(0.9)
細菌性尿路感染	0	2(0.9)
アデノウイルス感染	0	1(0.4)
アスペルギルス感染	0	1(0.4)
細菌性下痢	0	1(0.4)
カンジダ性亀頭炎	0	1(0.4)
気管支肺アスペルギルス症	0	1(0.4)
COVID-19肺炎	0	1(0.4)
カンジダ性敗血症	0	1(0.4)
蜂巣炎	0	1(0.4)
クロストリジウム性敗血症	0	1(0.4)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	1(0.4)
サイトメガロウイルス感染	0	1(0.4)
サイトメガロウイルス感染再燃	0	1(0.4)
腸球菌感染	0	1(0.4)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	日本人患者	全体
	発現例数(%)	発現例数(%)
大腸菌性尿路感染	0	1(0.4)
真菌感染	1(25.0)	1(0.4)
帯状疱疹	0	1(0.4)
インフルエンザ	0	1(0.4)
クレブシエラ性敗血症	0	1(0.4)
上咽頭炎	0	1(0.4)
口腔カンジダ症	0	1(0.4)
口腔ヘルペス	0	1(0.4)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1(0.4)
直腸周囲膿瘍	0	1(0.4)
レンサ球菌性肺炎	0	1(0.4)
肺敗血症	0	1(0.4)
膿尿	0	1(0.4)
RSウイルス感染	0	1(0.4)
鼻炎	0	1(0.4)
レンサ球菌性敗血症	0	1(0.4)
腸球菌性尿路感染	0	1(0.4)
ウイルス性尿路感染	0	1(0.4)
ウイルス性上気道感染	0	1(0.4)
血管障害	0	26(11.6)
低血圧	0	19(8.4)
高血圧	0	5(2.2)
ほてり	0	1(0.4)
起立性低血圧	0	1(0.4)
表在性静脈血栓症	0	1(0.4)
血管炎	0	1(0.4)
精神障害	1(25.0)	23(10.2)
錯乱状態	0	18(8.0)
失見当識	0	3(1.3)
不眠症	0	2(0.9)
激越	0	1(0.4)
摂食障害	1(25.0)	1(0.4)
幻覚	0	1(0.4)
心臓障害	1(25.0)	20(8.9)
頻脈	0	12(5.3)
洞性徐脈	0	3(1.3)
洞性頻脈	0	2(0.9)
上室性頻脈	1(25.0)	2(0.9)
心房細動	0	1(0.4)
心停止	0	1(0.4)
心室性期外収縮	0	1(0.4)
心室性頻脈	1(25.0)	1(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	14(6.2)
関節痛	0	4(1.8)
筋力低下	0	3(1.3)
骨痛	0	2(0.9)
筋肉痛	0	2(0.9)
関節炎	0	1(0.4)
背部痛	0	1(0.4)

器官別大分類（SOC）/ 基本語（PT）	日本人患者	全体
	発現例数 （%）	発現例数 （%）
筋炎	0	1（0.4）
皮膚および皮下組織障害	0	11（4.9）
脱毛症	0	3（1.3）
多汗症	0	2（0.9）
点状出血	0	2（0.9）
発疹	0	2（0.9）
冷汗	0	1（0.4）
紅斑	0	1（0.4）
網状皮斑	0	1（0.4）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	10（4.4）
呼吸困難	0	3（1.3）
咳嗽	0	2（0.9）
頻呼吸	0	2（0.9）
鼻出血	0	1（0.4）
低酸素症	0	1（0.4）
咽頭の炎症	0	1（0.4）
腎および尿路障害	1（25.0）	6（2.7）
尿失禁	0	3（1.3）
急性腎障害	0	1（0.4）
腎不全	0	1（0.4）
腎機能障害	1（25.0）	1（0.4）
眼障害	0	4（1.8）
複視	0	2（0.9）

器官別大分類（SOC）/ 基本語（PT）	日本人患者	全体
	発現例数 （%）	発現例数 （%）
瞳孔不同症	0	1（0.4）
霧視	0	1（0.4）
肝胆道系障害	1（25.0）	4（1.8）
肝細胞融解	0	1（0.4）
肝機能異常	1（25.0）	1（0.4）
高ビリルビン血症	0	1（0.4）
高トランスアミナーゼ血症	0	1（0.4）
傷害、中毒および処置合併症	0	3（1.3）
挫傷	0	1（0.4）
転倒	0	1（0.4）
注入に伴う反応	0	1（0.4）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	3（1.3）
骨髄異形成症候群	0	2（0.9）
癌疼痛	0	1（0.4）
耳および迷路障害	0	1（0.4）
回転性めまい	0	1（0.4）
前庭障害	0	1（0.4）

MedDRA/J（ver 25.1）　承認時評価資料

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 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。

【解説】

本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターはHIV-1の遺伝子配列を一部含むため、HIV核酸増幅検査で偽陽性になるおそれがあるため記載した。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 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撹拌すること。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。

14.1.5 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。

14.1.6 本品への放射線照射は行わないこと。

【解説】

14.1.1 本品は解凍開始から1時間以内に投与を完了する必要があり、患者の準備ができた時点で速やかに投与できるよう、設定した。

14.1.2 本品は自家細胞療法の製品であり、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てはならない。投与前に本品の患者識別情報が患者と一致していることを確認する必要があるため設定した。

14.1.3 同時に複数のバッグを解凍すると、1つ目のバッグを投与する間に2つ目以降のバッグが有効期間を超過する可能性があると考えられたため設定した。

14.1.4 一度融解した本品の再凍結後の安定性は確認されていないことから設定した。また、投与前に細胞洗浄、遠心沈降、新しい培地へ再懸濁することはCAR発現生T細胞の活性に影響を及ぼす可能性があるため注意喚起した。

14.1.5 解凍後の安定性から、本品は解凍開始から1時間以内に投与を完了させる必要があるため設定した。なお本品は、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。

14.1.6 放射線照射により本品が失活する可能性があるため設定した。

14.2 投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 本品を撹拌後も細胞塊が残存する場合、インラインフィルターを使用できるが、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。

14.2.3 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。

14.2.4 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及び使用した場合はインラインフィルター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。

14.2.5 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。

14.2.6 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。

【解説】

14.2.1 本品に損傷や漏れ等が認められた場合は、汚染のリスクが否定できないことから設定した。

14.2.2 本品に固有の細胞凝集体（細胞塊）が観察されたが、この細胞塊は製品の品質への影響を与えることなくフィルター（白血球除去フィルターを除く）の使用によって低減されることが確認されたため設定した。なお、本品の構成細胞が白血球除去フィルターにより除去される可能性があるため設定した。

14.2.3 本品は自家細胞療法の製品であり、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てはならない。投与時に本品の患者識別情報が患者と一致していることを確認する必要があるため設定した。

14.2.4 点滴チューブに本品細胞が吸着することを防ぐため、点滴静注の一般的な注意喚起として、生理食塩液によるプライミングを設定した。また、静注用バッグ及びインラインフィルター内の本品全量を確実に投与する必要があるためバックプライミングを設定した。

14.2.5 本品の必要数の静注用バッグにあらかじめ必要量が充填されており、出荷証明書に必要な手順が記載されている。出荷証明書に記載された手順に従って投与することが重要なため注意喚起した。

14.2.6 本品の製造では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。感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、感染性物質としての廃棄方法について注意喚起した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。また、再発又は難治性の多発性骨髄腫と診断され、2～4つの前治療歴があり、直近の治療に難治性で、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びダラツムマブによる治療歴を有する患者を対象とした臨床試験において、対照群に対して本品群で骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病の発現頻度が高い傾向が認められている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

【解説】

15.1.1 本品による治療を受けた患者から提供された血液、臓器、組織及び細胞の移植に関する安全性が確立していないことから設定した。

15.1.2 本品の臨床試験で、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されており、本品投与後長期間にわたり経過観察を行う必要がある。本品を適切に投与する上で重要な情報であることから設定した。また、本品投与との因果関係は明らかではないものの、本品の臨床試験[13]において、標準治療群に対し本品群で骨髄異形成症候群（MDS）及び急性骨髄性白血病（AML）の発現頻度が高い傾向にあることが認められたことから、注意喚起のため記載した。

(2) 非臨床に基づく情報

設定されていない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

〈参考〉*in vitro*データ[14)]

本品の抗BCMA CARをコードする遺伝子を搭載するレンチウイルスベクターを用いたヒトT細胞への遺伝子導入による遺伝毒性のリスクについて、臨床製剤のCAR T細胞のゲノムに導入する抗BCMA CAR遺伝子のベクター挿入部位解析を実施した結果、本品に使用されたレンチウイルスベクターは、主要な挿入部位において反復挿入が認められず、これまでに報告されているHIV-1と同様のゲノム挿入プロファイルや挿入領域の選択性を示すことなどから、挿入、多クローン性及び選好性に関して遺伝子導入による懸念は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

〈参考〉*in vitro*データ[15)]

遺伝子導入T細胞が形質転換する可能性について、IL-2の存在下又は非存在下で、MM患者由来遺伝子導入細胞及び健康成人ドナー由来T細胞をIL-2存在下又は非存在下で培養、複数時点で細胞を回収し、フローサイトメトリー法により表現型を、T細胞受容体（TCR）配列解析によりTCRのクローンの多様性を評価した。その結果、IL-2非存在下では、すべてのT細胞で総細胞数が経時的に減少し、細胞集団の累積分裂回数（PDL）は負数であったことなどから、本品のCAR T細胞は本品の抗BCMA CARをコードする遺伝子を搭載するレンチウイルスベクターにより悪性形質転換しないことが示された。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ヒト組織交差反応性試験（*in vitro*）[16)]

BCMAの発現及び分布について、ヤギ由来抗BCMAポリクローナル抗体（2及び10μg/mL）を用いて、正常ヒト組織における染色パターンを解析した。その結果、細胞膜の染色性は結腸、卵管（10μg/mLのみ）、食道、小腸、胃、リンパ節、上皮小体（10μg/mLのみ）、前立腺、唾液腺、胸腺（10μg/mLのみ）及び扁桃の常在性、遊走性若しくは潤性単核細胞で認められ、細胞質の染色性は結腸、卵管（10

μg/mLのみ)、食道、小腸、胃、リンパ節、上皮小体(10μg/mLのみ)、前立腺、唾液腺、胸腺(10μg/mLのみ)及び扁桃の常在性、遊走性若しくは浸潤性単核細胞、甲状腺及び扁桃の紡錘細胞で認められ、正常ヒト組織においてBCMAの発現が確認された。正常ヒト組織中の常在性、遊走性若しくは浸潤性の単核細胞の細胞膜及び細胞質のヤギ抗ヒトBCMA抗体による染色は、これを裏付ける正常ヒト組織中の形質細胞のBCMA発現に関する文献報告に基づいて予測されていた。なお、紡錘細胞の染色については、これを裏付ける文献報告がない上に、2種の組織のみであったことから、非特異的染色であった可能性がある。

〈参考〉細胞マイクロアレイを用いたBCMA関連及び非BCMA関連タンパク質に対する抗BCMA抗体の標的及び標的外結合の評価(*in vitro*)[17)]

HEK293細胞株(ヒト胎児の腎由来細胞)の細胞マイクロアレイを用い、4種の抗ヒトBCMA抗体のBCMA関連及び非BCMA関連タンパク質に対する標的及び標的外結合を評価した。本試験で用いた抗ヒトBCMA抗体は、ヤギ由来抗BCMAポリクローナル抗体、マウスIgG2aモノクローナル抗体(mAb)クローン19F2並びにマウスIgG1 mAbクローン17G5.A8及び17G5.B2であった。ヒトBCMAへの結合性のないアイソタイプ対照抗体には、ヤギIgG対照抗体並びにマウスIgG1及びIgG2a対照抗体を用いた。HEK293細胞の発現タンパク質は、BCMA(別称:腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー17[TNFRSF17])、既知の29種類のTNFRSFメンバータンパク質のうち22種類及び抗BCMA mAbと結合する可能性のあるその他の358種類の遺伝子組換え細胞表面タンパク質を用いた。その結果、これら4種の抗ヒトBCMA抗体はBCMAに特異的に結合し、試験した22種類のTNFRSFメンバータンパク質及び358種類の関連性のないタンパク質のいずれにも結合しないことが示された。

〈参考〉細胞マイクロアレイを用いたBCMA関連及び非BCMA関連タンパク質に対する本品細胞の標的及び標的外結合の評価(*in vitro*)[18)]

HEK293細胞株の細胞マイクロアレイを用い、本品細胞のBCMA関連及び非BCMA関連タンパク質に対する標的及び標的外結合を評価した。HEK293細胞の発現タンパク質として、BCMAを含む5861種類のヒト細胞膜タンパク質、細胞表面に固定化させた分泌タンパク質及び371種類のヒトヘテロダイマーを用いた。その結果、本品細胞は17種類のタンパク質及びヘテロダイマーに対する結合が認められたが、そのうちBCMAを除く16種類は対照群(抗BCMA CAR遺伝子非導入T細胞)でも結合が認められたため、非特異的な結合であると考えられた。この結果からBCMAへの本品細胞の結合は特異的であることが確認された。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

再生医療等製品

2. 有効期間

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

3. 包装状態での貯法

液体窒素気相下(−130℃以下)

4. 取扱い上の注意点

「Ⅴ. 治療に関する項目　4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意」の項参照

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:なし

アベクマ®の治療を受けられる方へ(「ⅩⅢ. 備考 2. その他の関連資料」の項参照)

アベクマ®連絡カード(「ⅩⅢ. 備考 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:該当なし

同効薬:カービクティ®点滴静注

7. 国際誕生年月日

2021年3月26日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日:2022年1月20日

承認番号:30400FZX00002000

薬価基準収載年月日:2022年4月20日

販売開始年月日:2022年4月20日

9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容

効能、効果又は性能追加:

「2つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫」	2023年12月6日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年:2022年1月20日～2032年1月19日(希少疾病用再生医療等製品)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理コード
アベクマ®点滴静注	4900409X1022	4900409X1022	197010401	629701001

14. 保険給付上の注意

(1) アベクマ点滴静注については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) 本製品の投与開始に当たっては、次に掲げる施設のうち、該当するものを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。(「施設要件ア」から「施設要件エ」までのうち該当するものを記載)

ア 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー1）を有する施設

イ 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準のうち、看護師（基準3.3.1及び3.3.2）、移植認定医（基準3.2.1）及び移植コーディネーター（基準3.4.3）以外の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー2）を有する施設

ウ 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準のうち、看護師（基準3.3.1及び3.3.2）、移植認定医（基準3.2.1）、移植コーディネーター（基準3.4.3）及び移植実績（基準4.1及び4.2）以外の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー3）を有する施設

エ 本品に係る治験の実施施設

（保医発0419第2号：令和4年4月19日付より抜粋）

(8) アベクマ点滴静注

① 本製品の原料採取に伴い、患者から末梢血単核球を採取した場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「K921-3」末梢血単核球採取（一連につき）「１」採取のみを行う場合を算定できるものであること。

なお、本算定は原則として１回までとする。

② 本製品を患者に投与した場合は、医科点数表区分番号「K922-2」CAR発現生T細胞投与（一連につき）を算定できるものであること。

なお、本算定は原則として１回までとする。

（保医発0419第1号：令和4年4月19日付より抜粋）

最新情報に関しては、厚生労働省保険局又は医薬局の通知を確認すること。
（https://www.mhlw.go.jp/hourei/index.html）

XI. 文献

1. 引用文献

1) 社内資料：効力を裏付ける試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.）
2) 社内資料：海外第I相試験（CRB-401試験）（再発又は難治性の多発性骨髄腫）（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.）
3) 社内資料：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）（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.）
4) Munshi NC et al.: N Engl J Med 2021; 384(8): 705-716（PMID：33626253）
5) 社内資料：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）（2023年12月6日承認、CTD2.5.）
6) Rodriguez-Otero P et al.: N Engl J Med 2023; 388(11): 1002-1014（PMID：36762851）
7) 社内資料：効力を裏付ける試験（*In vitro*薬理試験）（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.）
8) 社内資料：効力を裏付ける試験（*In vivo*薬理試験）（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.2.）
9) 社内資料：臨床薬理試験（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.）
10) Harrison SJ et al.: Blood 2023; 142(Suppl 1): 6939-6940
11) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25(4): 625-638（PMID：30592986）
12) Goldman A et al.: Blood 2023; 141(6): 673-677（PMID：36332168）
13) Ailawadhi S et al.: Blood 2024; 144(23): 2389-2401（PMID：39197072）
14) 社内資料：遺伝毒性試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.4.）
15) 社内資料：がん原性試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.5.）
16) 社内資料：抗ヒトBCMA抗体のヒト組織交差反応性試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.8.1.）
17) 社内資料：細胞マイクロアレイを用いたBCMA関連及び非BCMA関連タンパク質に対する抗BCMA抗体の標的及び標的外結合の評価（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.8.2.）
18) 社内資料：細胞マイクロアレイを用いたBCMA関連及び非BCMA関連タンパク質に対するbb2121細胞の標的及び標的外結合の評価（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.8.3.）

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本品は、2023年12月現在、米国、カナダ、欧州、イギリス等の7つの国と地域で承認されている。

本邦における効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本品を使用すること。

4. 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

6. 用法及び用量又は使用方法

6.1 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送

6.1.1 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。

6.1.2 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。

6.2 医療機関での受入れ～投与

6.2.1 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。

6.2.2 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の5日前から以下のリンパ球除去化学療法を行う。

シクロホスファミド（無水物換算）として300mg/m^{2}を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステルとして30mg/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。

6.2.3 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280×10^6～540×10^{6}個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

米国の添付文書（2025年6月改訂）

会社名	Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company
販売名	ABECMA
承認日	2021年3月26日
剤形・規格	3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ABECMA is a cell suspension for intravenous infusion. A single dose of ABECMA contains a cell suspension of 300 to 510 x 10^6 chimeric antigen receptor (CAR)-positive T cells in one or more infusion bags *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.
効能・効果	1 INDICATIONS AND USAGE ABECMA is a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma after two or more prior lines of therapy including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 monoclonal antibody.

用法・用量

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For autologous use only. For intravenous use only.

2.1 Dose

ABECMA is provided as a single dose for infusion containing a suspension of chimeric antigen receptor (CAR)-positive T cells in one or more infusion bags. The recommended dose range is 300 to 510 x 10^6 CAR-positive T cells.

See the accompanying Release for Infusion Certificate (RFI Certificate) for additional information pertaining to dose *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

2.2 Administration

ABECMA is for autologous use only. The patient's identity must match the patient identifiers on the ABECMA cassette(s) and infusion bag(s). Do not infuse ABECMA if the information on the patient-specific label(s) does not match the intended patient.

<u>Preparing Patient for ABECMA Infusion</u>

Confirm the availability of ABECMA prior to starting the lymphodepleting chemotherapy regimen.

Pretreatment

Administer the lymphodepleting chemotherapy regimen: cyclophosphamide 300 mg/m^2 intravenously (IV) and fludarabine 30 mg/m^2 IV for three days.

See the prescribing information of cyclophosphamide and fludarabine for information on dose adjustment in renal impairment.

Administer ABECMA two days after completion of lymphodepleting chemotherapy.

Delay the infusion of ABECMA up to seven days if a patient has any of the following conditions:

- unresolved serious adverse events (especially pulmonary events, cardiac events, or hypotension), including those after preceding chemotherapies.
- active infections or inflammatory disorders *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Premedication

Administer acetaminophen (650 mg orally) and diphenhydramine (12.5 mg IV or 25 to 50 mg orally, or another H_1-antihistamine) approximately 30 to 60 minutes before infusion of ABECMA.

Avoid prophylactic use of dexamethasone or other systemic corticosteroids, as the use may interfere with the activity of ABECMA.

<u>Receipt of ABECMA</u>

- ABECMA is shipped directly to the cell laboratory or clinical pharmacy associated with the infusion center in the vapor phase of a liquid nitrogen shipper.
- Confirm the patient's identity with the patient identifiers on the shipper.
- If the patient is not expected to be ready for same-day administration before the shipper expires and the infusion site is qualified for onsite storage, transfer ABECMA to onsite vapor phase of liquid nitrogen storage.
- If the patient is not expected to be ready for same-day administration before the shipper expires and the infusion site is not qualified for onsite storage, contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-805-4555 to arrange for return shipment.

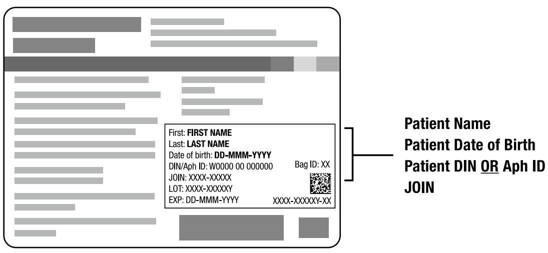
<u>Preparation of ABECMA (idecabtagene vicleucel) for Infusion</u>

1. Coordinate the timing of ABECMA thaw and infusion. Confirm the infusion time in advance and adjust the start time of the thaw of ABECMA so that it will be available for infusion when the patient is ready.
2. Prior to thawing the product, confirm that tocilizumab and emergency equipment are available prior to the infusion and during the recovery period.
3. An ABECMA dose may be contained in one or more patient-specific infusion bag(s). Verify the number of bags received for the indicated dose of ABECMA prior to preparation of ABECMA for infusion.
4. Confirm patient identity: Prior to preparation of ABECMA, match the patient's identity with the patient identifiers on the ABECMA cassette(s), infusion bag(s), and the RFI Certificate.

Note: The patient identifier number may be preceded by the letters DIN or Aph ID.

5. Do not remove the ABECMA infusion bag(s) from the cassette(s) if the information on the patient-specific cassette label(s) does not match the intended patient. Contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-805-4555 if there are any discrepancies between the labels and the patient identifiers.
6. Once patient identity is confirmed, remove the ABECMA infusion bag(s) from the cassette(s) and check that the patient information on the cassette label(s) matches the patient information on the bag label(s).

Figure 1: ABECMA Bag Label(s)



7. Inspect the infusion bag(s) for any breaches of container integrity such as breaks or cracks before thawing. If the bag(s) is compromised, do not administer and contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-805-4555.
8. If more than one infusion bag has been received to achieve the treatment dose, thaw each infusion bag one at a time. Do not initiate thaw of the next bag until infusion of the previous bag is complete.
9. Place the infusion bag(s) inside a second sterile bag per local guidelines.
10. Thaw ABECMA infusion bag(s) at approximately 37°C using an approved thaw device or water bath until there is no visible ice in the infusion bag. Gently mix the contents of the bag to disperse visible clumps of cellular material. Small clumps of cellular material may persist despite gentle manual mixing. Do not wash, spin down, and/or resuspend ABECMA in new media prior to infusion.
11. The infusion bag is overwrapped with a transparent plastic sleeve that is folded to the back of the overwrap. Remove the infusion bag from the overwrap by unfolding the plastic sleeve at the back to expose the infusion bag. Gently pull the infusion bag out of the overwrap.

用法・用量	12. ABECMA should be administered within one hour of the initiation of the thaw process. ABECMA is stable for two hours at room temperature once thawed. ABECMA Administration • For autologous use only. • Do NOT use a leukodepleting filter. • Confirm tocilizumab and emergency equipment are available prior to infusion and during the recovery period. • Central venous access may be utilized for the infusion of ABECMA and is encouraged in patients with poor peripheral access. 1. Confirm that the patient's identity matches the patient identifiers on the ABECMA infusion bag(s). 2. Prime the tubing of the infusion set with normal saline prior to infusion. An infusion set with an in-line filter (non-leukodepleting filter with a pore size range of 170 to 260 μm) can be used for thawed products with visible clumps of cellular material that do not disperse after gentle manual mixing. 3. Infuse the entire contents of the ABECMA infusion bag within one hour after start of thaw by gravity flow. 4. After the entire content of the infusion bag is infused, rinse the tubing, inclusive of the in-line filter if used, with 30 to 60 mL of normal saline at the same infusion rate to ensure as many cells as possible are infused into the patient. 5. If more than one infusion bag is received, administer all bags as directed, following steps 1-4 for each bag. Do not initiate thaw of the next bag until infusion of the previous bag is complete. ABECMA contains human blood cells that are genetically modified with replication-incompetent, self-inactivating lentiviral vector. Follow universal precautions and local biosafety guidelines for handling and disposal of ABECMA to avoid potential transmission of infectious diseases.

欧州の添付文書（2025年9月改訂）

会社名	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
販売名	Abecma
承認日	2021年8月18日
剤形・規格	3. PHARMACEUTICAL FORM Dispersion for infusion. A colourless dispersion.
効能・効果	4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications Abecma is indicated for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.
用法・用量	4. CLINICAL PARTICULARS 4.2 Posology and method of administration Abecma must be administered in a qualified treatment centre. Abecma therapy should be initiated under the direction of and supervised by a healthcare professional experienced in the treatment of haematological malignancies and trained for the administration and management of patients treated with Abecma. A minimum of one dose of tocilizumab for use in the event of cytokine release syndrome (CRS) and emergency equipment must be available prior to infusion of Abecma. The treatment centre must have access to an additional dose of tocilizumab within 8 hours of each previous dose. In the exceptional case where tocilizumab is not available due to a shortage that is listed in the European Medicines Agency shortage catalogue, suitable alternative measures to treat CRS instead of tocilizumab must be available prior to infusion. Posology Abecma is intended for autologous use only (see section 4.4). Treatment consists of a single dose for infusion containing a dispersion of CAR-positive viable T cells in one or more infusion bags. The target dose is 420 x 10^6 CAR-positive viable T cells within a range of 260 to 500 x 10^6 CAR-positive viable T cells. See the accompanying release for infusion certificate (RfIC) for additional information pertaining to dose. *Pre-treatment (lymphodepleting chemotherapy)* Lymphodepleting chemotherapy consisting of cyclophosphamide 300 mg/m^2/day intravenously (IV) and fludarabine 30 mg/m^2/day IV should be administered for 3 days. See the prescribing information for cyclophosphamide and fludarabine for information on dose adjustment in renal impairment. Abecma is to be administered 2 days after completion of lymphodepleting chemotherapy, up to a maximum of 9 days. The availability of Abecma must be confirmed prior to starting the lymphodepleting chemotherapy. If there is a delay in Abecma infusion of more than 9 days, then the patient should be re-treated with lymphodepleting chemotherapy after a minimum of 4 weeks from last lymphodepleting chemotherapy prior to receiving Abecma. *Pre-medication* It is recommended that premedication with paracetamol (500 to 1,000 mg orally) and diphenhydramine (12.5 mg IV or 25 to 50 mg orally) or another H_1-antihistamine, be administered approximately 30 to 60 minutes before the infusion of Abecma to reduce the possibility of an infusion reaction. Prophylactic use of systemic corticosteroids should be avoided as the use may interfere with the activity of Abecma. Therapeutic doses of corticosteroids should be avoided 72 hours prior to the start of lymphodepleting chemotherapy and following Abecma infusion except for the management of CRS, neurologic toxicities and other life-threatening emergencies (see section 4.4).

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年6月改訂)	**8.1 Pregnancy** Risk Summary There are no available data with ABECMA use in pregnant women. No animal reproductive and developmental toxicity studies have been conducted with ABECMA to assess whether it can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. It is not known if ABECMA has the potential to be transferred to the fetus. Based on the mechanism of action, if the transduced cells cross the placenta, they may cause fetal toxicity, including plasma cell aplasia or hypogammaglobulinemia. Therefore, ABECMA is not recommended for women who are pregnant, and pregnancy after ABECMA infusion should be discussed with the treating physician. Assess immunoglobulin levels in newborns of mothers treated with ABECMA. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies. **8.2 Lactation** Risk Summary There is no information regarding the presence of ABECMA in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ABECMA and any potential adverse effects on the breastfed infant from ABECMA or from the underlying maternal condition. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** Pregnancy Testing Pregnancy status of sexually active females with reproductive potential should be verified via pregnancy testing prior to starting treatment with ABECMA. Contraception See the prescribing information for fludarabine and cyclophosphamide for information on the need for effective contraception in patients who receive the lymphodepleting chemotherapy. There are insufficient exposure data to provide a recommendation concerning duration of contraception following treatment with ABECMA. Infertility There are no data on the effect of ABECMA on fertility.
欧州の添付文書 (2025年9月改訂)	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Women of childbearing potential/Contraception in males and females Pregnancy status for women of childbearing potential should be verified using a pregnancy test prior to starting treatment with Abecma. See the prescribing information for fludarabine and cyclophosphamide for information on the need for effective contraception in patients who receive the lymphodepleting chemotherapy. There are insufficient exposure data to provide a recommendation concerning duration of contraception following treatment with Abecma. Pregnancy There are no data from the use of idecabtagene vicleucel in pregnant women. No animal reproductive and developmental toxicity studies have been conducted with idecabtagene vicleucel to assess whether it can cause foetal harm when administered to a pregnant woman (see section 5.3). It is not known if idecabtagene vicleucel has the potential to be transferred to the foetus. Based on the mechanism of action, if the transduced cells cross the placenta, they may cause foetal toxicity, including plasma cell aplasia or hypogammaglobulinaemia. Therefore, Abecma is not recommended for women who are pregnant or for women of childbearing potential not using contraception. Pregnant women should be advised on the potential risks to the foetus. Pregnancy after Abecma therapy should be discussed with the treating physician. Assessment of immunoglobulin levels in newborn infants of mothers treated with Abecma should be considered.

欧州の添付文書（2025年9月改訂）	Breast-feeding It is unknown whether idecabtagene vicleucel cells are excreted in human milk or transferred to the breast-feeding child. A risk to the breast-fed infant cannot be excluded. Women who are breastfeeding should be advised of the potential risk to the breast-fed child. Fertility There are no data on the effect of idecabtagene vicleucel on fertility. Effects of idecabtagene vicleucel on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.

本邦における本品の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、外国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.4 生殖能を有する者

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。

9.5 妊婦

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。

9.6 授乳婦

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。

(2) 小児等への投与に関する情報

出典	記載内容
米国の添付文書（2025年6月改訂）	8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of ABECMA in patients under 18 years of age have not been established.
欧州の添付文書（2025年9月改訂）	4.2 Posology and method of administration *Paediatric population* The safety and efficacy of Abecma in children and adolescents below 18 years of age have not been established. No data are available.

本邦における本品の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、外国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資材

-アベクマ点滴静注　適正使用ガイド

https://www.bmshealthcare.jp/products/abecma/

・患者向け資材

-アベクマ®の治療を受けられる方へ

-アベクマ®連絡カード

https://www.car-t.jp/patient-material

(「X. 管理的事項に関する項目　5. 患者向け資材」の項参照)

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社