

医薬機審発 1206 第 1 号
令和 5 年 12 月 6 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

イデカブタゲン ビク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

経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)において、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的再生医療等製品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成しています。

イデカブタゲン ビクルユーセル（販売名：アベクマ点滴静注）を再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して使用する際の留意事項については、「イデカブタゲン ビクルユーセルの最適使用推進ガイドラインについて」（令和 4 年 4 月 19 日付け薬生機審発 0419 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、イデカブタゲン ビクルユーセルの効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法の一部変更が承認されたこと等に伴い、当該留意事項を別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いいたします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

アベクマ点滴静注 最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	<p>1. はじめに (略)</p> <p>・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 <u>2</u> 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</p>	2 ページ	<p>1. はじめに (略)</p> <p>免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した</p>
3 ページ	<p>(略)</p> <p>効能又は効果：<u>悪性腫瘍治療</u>に伴うサイトカイン放出症候群</p>	3 ページ	<p>(略)</p> <p>効能又は効果：腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群</p>
5 ページ	<p>(略)</p> <p>また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。</p>	5 ページ	<p>(略)</p> <p>また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。</p>

8 ページ	<p>(略)</p> <p>また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。</p>	8 ページ	<p>(略)</p> <p>また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。</p>
9 ～ 14 ページ	<p>(略)</p> <p><u>3. 3. 国際共同第Ⅲ相試験（BB2121-MM-003 試験）</u> <u>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 患者を対象に本品と標準治療の有効性及び安全性を比較する国際共同第Ⅲ相試験（以下、「MM-003 試験」）が実施された。主な選択・除外基準は表 6 のとおりであった。</u> <u>表 6（略）</u> <u>本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 BCMA CAR T 細胞として $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$ 個の用量範囲で単回静脈内投与することとされた。</u></p>	9 ページ	<p>(略)</p> <p>(新設)</p>

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は、患者の直近の前治療レジメンに基づき、治験責任医師の判断により、標準治療群の化学療法レジメン（DPd、DVd、IRd、Kd 又は EPd）のうちいずれかを 1 サイクル以下で実施することとされ、LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。

標準治療群の用法及び用量又は使用方法は、無作為化後 1 日目から、患者の直近の前治療レジメンに基づき、治験責任医師の判断により、DPd、DVd、IRd、Kd 又は EPd のうちいずれかの化学療法レジメンを実施された。なお、標準治療群の患者は、IRC 判定により PD が確認され、かつ本品投与の適格性が確認された場合に、治験責任医師からの要請に基づき本品のクロスオーバー投与が可能とされた。

(1) 前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与

した。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンの投与量の減量が行われた。

(2) MM-003 試験の臨床成績

MM は既存の治療法では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患であり、無増悪生存期間（以下、「PFS」）の延長により、症状の改善、病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待されることから、本試験の主要評価項目は PFS とされ、PFS は無作為化から最初の病勢進行又は死因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義された。有効性の主要解析には、IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に従った IRC 判定に基づく治療効果データが用いられた。主要評価項目である PFS の結果（2022 年 4 月 18 日データカットオフ）は表 7 及び図 1 のとおりであり、標準治療群に対する本品群の優越性が示された（片側 p 値<0.001、有意水準片側 0.014、層別ログランク検定）。

表 7（略）

図 1（略）

OS について、2023 年 4 月 28 日データカットオフ時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 2 のとおりであった。なお、OS は 222 イベントが起きた時点で最終解析が実施される計画であり、本解析

	<p>はその 74.0% (164/222 イベント) が観察された時点で実施された。</p> <p>表 8 (略)</p> <p>図 2 (略)</p> <p>前治療レジメン数別の有効性の結果は、表 9 のとおりであった。</p> <p>表 9 (略)</p> <p>日本人集団の有効性の結果は、表 10 のとおりであった。2023 年 4 月 28 日データカットオフ時点における OS の中央値 [95%CI] (カ月) は本品群で NE [3.1, NE]、標準治療群で NE [NE, NE] であった。</p> <p>表 10 (略)</p>		
17～19 ページ	<p>(略)</p> <p>3.6. 国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003 試験)</p> <p>本試験で本品群に割り付けられ本品を投与された被験者 225 例において、投与後の有害事象及び副作用は全例 (100%) に認められた (データカットオフ日：2022 年 10 月 3 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 13 のとおりであった。</p> <p>表 13 (略)</p> <p>本品群に割り付けられ本品を投与された被験者で、投与後 8 週間以内の死亡は 5 例 (2.2%) に認められた。死因は、病勢進行及び死因不明が各 1 例並びに</p>		(略) (新設)

	<p>有害事象が 3 例 (敗血症、カンジダ性敗血症、サイトカイン放出症候群 各 1 例) で、いずれの有害事象も本品との因果関係は否定されなかった。本品投与から 8 週間を超えて 6 カ月以内に発現した死亡は 15 例 (6.8%) に認められ、病勢進行が 10 例、死因不明が 3 例、有害事象が 2 例 (脳血管発作及び肺敗血症 各 1 例) であった。肺敗血症 1 例は本品との因果関係が否定されなかった。</p>		
22 ページ	<p>(略)</p> <p>・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</p>		<p>(略)</p> <p>・免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した</p>
23 ページ	<p>(略)</p> <p>・CRS 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。また、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の CRS 管理アルゴリズム及び CRS に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。MM-001 試験及び MM-003 試験を踏まえた CRS 管</p>		<p>(略)</p> <p>・CRS 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。また、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の CRS 管理アルゴリズム及び CRS に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。MM-001 試験を踏まえた CRS 管理アルゴリズム</p>

	<p>理アルゴリズムは表 15 のとおりである。なお、MM-001 試験、CRB-401 試験及びMM-003 試験において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 1.0 日（1～12 日）、2.0 日（1～19 日）及び 1.0 日（1～14 日）であった。また、CRS に関連する重度の事象として、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が報告されている。</p>		<p>は表 8 のとおりである。なお、MM-001 試験及びCRB-401 試験において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 1.0 日（1～12 日）及び2.0 日（1～19 日）であった。また、CRS に関連する重度の事象として、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が報告されている。</p>
24 ページ	<p>（略）</p> <p>・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。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム及び神経系事象に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。MM-001 試験及びMM-003 試験を踏まえた神経系事象管理アルゴリズムは表 16 のとおりである。なお、MM-001 試験、CRB-401 試験及びMM-003 試験において、本品の投与開始から神経系事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 6.0 日（1～720 日）、6.0 日（1～451 日）及び 5.0 日（1～394</p>		<p>（略）</p> <p>・神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、錯乱状態、脳症、失語症、幻覚、精神状態変化、譫妄、嗜眠、振戦等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム及び神経系事象に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。MM-001 試験を踏まえた神経系事象管理アルゴリズムは表 9 のとおりである。なお、MM-001 試験及びCRB-401 試験において、本品の投与開始から神経系事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 6.0 日（1～720 日）及び6.0 日（1～451 日）であった。</p>

	日)であった。		
26 ページ	(略) ・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 <u>等</u> 、観察を十分に行うこと。		(略) ・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 <u>など</u> 、観察を十分に行うこと。

最適使用推進ガイドライン

イデカブタゲン ビクルユーセル

(販売名：アベクマ点滴静注)

～多発性骨髄腫～

令和5年12月

厚生労働省

目次

1.	はじめに	2
2.	本品の特徴、作用機序	4
3.	臨床成績	5
4.	施設について	20
5.	投与対象となる患者	22
6.	投与に際して留意すべき事項	23

1. はじめに

再生医療等製品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により革新的な新規作用機序を示す再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を示す再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等と明らかに異なることがある。このため、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、当該再生医療等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事が重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の再生医療等製品の最適化使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本血液学会、一般社団法人日本輸血・細胞治療学会、一般社団法人日本造血・免疫細胞療学会、日本血液疾患免疫療学会、一般社団法人日本遺伝子細胞治療学会、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本骨髄腫学会の協力のもと作成した。

対象となる再生医療等製品：

アベクマ点滴静注（一般名：イデカブタゲン ビクルユーセル）

対象となる効能、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

対象となる用法及び用量又は使用方法：

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-130℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

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

シクロホスファミド（無水物換算）として $300\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステルとして $30\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現 T 細胞として、体重を問わず目標投与数 450×10^6 個を、 $10\text{mL}/\text{分}$ を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR 発現 T 細胞として $280 \times 10^6 \sim 540 \times 10^6$ 個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

（本品の投与による副作用の治療に用いる薬剤について）

トシリズマブ（遺伝子組換え）注の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

用法及び用量：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重 30kg 以上は 1 回 $8\text{mg}/\text{kg}$ 、体重 30kg 未満は 1 回 $12\text{mg}/\text{kg}$ を点滴静注する。

2. 本品の特徴、作用機序

アベクマ点滴静注（一般名：イデカブタゲン ビクルユーセル、以下「本品」という）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ヒト B 細胞成熟抗原（BCMA）を認識する CAR を導入し培養・増殖させており、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入された 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 CD8 α ヒンジ及び膜貫通ドメイン並びに 4-1BB 及び CD3 ζ の細胞内シグナル伝達ドメインで構成される。本品が BCMA を発現する標的細胞を認識すると、導入 T 細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。これらの作用により、BCMA 陽性の腫瘍に対し腫瘍細胞を死滅させる効果が期待される。

本品の製造に先立ち、白血球アフェレーシス及び CAR T 細胞の生着を向上させる目的で 3 日間連続でリンパ球除去化学療法（以下、「LD 化学療法」という）を行う必要がある。LD 化学療法終了 3 日後に本品を投与する。さらに、本品の投与によりサイトカイン放出症候群（以下、「CRS」という）等の重篤な死亡に至る可能性がある副作用が認められる可能性がある。したがって、アフェレーシスの実施中、LD 化学療法の実施中、本品の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師により、必要に応じて ICU 等において集学的な全身管理を含む適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）の承認時に評価した主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

3.1. 国際共同第Ⅱ相試験（BB2121-MM-001 試験）

再発又は難治性の MM 患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験（以下、「MM-001 試験」）が実施された。主な選択・除外基準は表 1 のとおりであった。

表 1 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">• 以下の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者。<ul style="list-style-type: none">➢ MM に対する前治療を 3 レジメン以上受けている（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 レジメンとする）。➢ 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。➢ 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 抗体による前治療歴を有する。➢ 直近の前治療に対して難治性（治療中又は治療後 60 日以内に PD 確認）。• 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患者。<ul style="list-style-type: none">➢ 血清 M タンパク 1.0 g/dL 以上➢ 尿中 M タンパク 200 mg/24 h 以上➢ 血清 FLC アッセイにおいて、FLC レベルが 10 mg/dL（100 mg/L）以上であり、血清 FLC 比率が異常• ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">• 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のある患者。• 同種造血幹細胞移植、がんに対する遺伝子治療、がんに対する細胞治療（自家骨髄移植及び自家末梢血幹細胞移植は除く。）又は BCMA を標的とした治療の実施歴のある患者。• 中枢神経系（CNS）に骨髄腫病変を有する患者。• 臨床的に重大な中枢神経系（CNS）疾患の既往歴又は現病を有する患者。

本品の用法及び用量又は使用方法は、外国人コホートでは抗 BCMA CAR T 細胞として 150×10^6 個、 300×10^6 個又は 450×10^6 個¹⁾ を目標用量として単回静脈内投与することとされた。日本人コホートでは全例で 450×10^6 個を目標用量として単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。

(1) 前処置の LD 化学療法

¹⁾ 実際の投与量の上限として、 450×10^6 個の +20% の範囲内である 540×10^6 個までが許容範囲とされた。

シクロホスファミド 300 mg/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンの投与量の減量が行われた。

(2) MM-001 試験の臨床成績

本試験の主要評価項目は IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく IRC 判定による PR 以上の奏効割合（以下、「全奏効割合」）とされ、有効性の評価は外国人コホートの結果を主として評価する計画とされた。主要評価項目についての外国人コホートの結果（2019 年 10 月 16 日データカットオフ）は表 2 のとおりであり、全奏効割合 [95%CI] (%) は 73.4 [65.8, 81.1] であり、閾値 50%²⁾ に対して統計的に有意であった。

表 2 IMWG 基準に基づく最良治療効果（IRC 判定、有効性解析対象集団、2019 年 10 月 16 日データカットオフ）

	例数 (%)			
	外国人コホート			
	150×10 ⁶ 個 4 例	300×10 ⁶ 個 70 例	450×10 ⁶ 個 54 例	150×10 ⁶ ~ 450×10 ⁶ 個 128 例
sCR	1 (25.0)	19 (27.1)	19 (35.2)	39 (30.5)
CR	0	1 (1.4)	0	1 (0.8)
VGPR	1 (25.0)	10 (14.3)	15 (27.8)	26 (20.3)
PR	0	18 (25.7)	10 (18.5)	28 (21.9)
MR	0	2 (2.9)	0	2 (1.6)
SD	1 (25.0)	14 (20.0)	7 (13.0)	22 (17.2)
PD	1 (25.0)	6 (8.6)	1 (1.9)	8 (6.3)
NE	0	0	2 (3.7)	2 (1.6)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	2	48	44	94
全奏効割合 (%)	50.0	68.6	81.5	73.4
[95% CI* ¹] (%)	[6.8, 93.2]	[56.4, 79.1]	[68.6, 90.7]	[65.8, 81.1]
p 値 (片側) * ²				<0.0001

*1 : 外国人 (150×10⁶~450×10⁶ 個) は Wald 法、その他は Clopper-Pearson 法

*2 : 有意水準片側 2.5%、閾値 50% に対して正規近似を用いた一標本二項検定

また、日本人コホートの結果を含む本試験の 2020 年 12 月 21 日データカットオフ時点の有効性の結果は表 3 のとおりであり、日本人コホートにおける全奏効割合 [95%CI] (%) は 88.9 [51.8, 99.7] であった。

表 3 IMWG 基準に基づく最良治療効果（IRC 判定、有効性解析対象集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ）

	例数 (%)					全体集団
	日本人 コホート		外国人 コホート			
	450×10 ⁶ 個 9 例	150×10 ⁶ 個 4 例	300×10 ⁶ 個 70 例	450×10 ⁶ 個 54 例	150×10 ⁶ ~ 450×10 ⁶ 個 128 例	
sCR	5 (55.6)	1 (25.0)	19 (27.1)	21 (38.9)	41 (32.0)	46 (33.6)
CR	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.8)	1 (0.7)

²⁾ 帰無仮説（全奏効割合が 50%以下）は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有する又は免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤の両剤に抵抗性の再発又は難治性の MM 患者におけるダラツムマブの全奏効割合が 29~36%であった（Haematologica 2015; 100: 1327-33、Blood 2014; 123: 1826-32、Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66）ことから設定された。

	例数 (%)					全体集団
	日本人 コホート		外国人 コホート			
	450×10 ⁶ 個 9例	150×10 ⁶ 個 4例	300×10 ⁶ 個 70例	450×10 ⁶ 個 54例	150×10 ⁶ ~ 450×10 ⁶ 個 128例	
VGPR	3 (33.3)	1 (25.0)	11 (15.7)	14 (25.9)	26 (20.3)	29 (21.2)
PR	0	0	17 (24.3)	9 (16.7)	26 (20.3)	26 (19.0)
MR	0	0	2 (2.9)	0	2 (1.6)	2 (1.5)
SD	1 (11.1)	1 (25.0)	14 (20.0)	7 (13.0)	22 (17.2)	23 (16.8)
PD	0	1 (25.0)	6 (8.6)	2 (3.7)	9 (7.0)	9 (6.6)
NE	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.7)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	8	2	48	44	94	102
全奏効割合 (%)	88.9	50.0	68.6	81.5	73.4	74.5
[95% CI*] (%)	[51.8, 99.7]	[6.8, 93.2]	[56.4, 79.1]	[68.6, 90.7]	[65.8, 81.1]	[67.1, 81.8]

* : 外国人 (150×10⁶~450×10⁶個) 及び全体は Wald 法、その他は Clopper-Pearson 法

3.2. 海外第 I 相試験 (CRB-401 試験)

再発又は難治性の MM 患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照海外第 I 相試験 (以下、「CRB-401 試験」) が実施された。CRB-401 試験はパート A (用量漸増期) 及びパート B (用量拡大期) の 2 つのパートで構成され、パート A では BCMA 発現腫瘍を有する MM 患者での本品の最大耐量 (MTD) 及び第 II 相試験の推奨用量 (RP2D) を決定すること、パート B ではパート A で決定した RP2D での安全性を確認することを主要目的とした。主な選択・除外基準は表 4 のとおりであった。

表 4 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • 以下のいずれかの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ パート A : 免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する、又は免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤の両方に対して難治性 (これらの薬剤による治療中又は治療後 60 日以内に PD)。 ➢ パート B : 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びダラツムマブによる前治療歴を有し、直近の前治療に対して難治性。 • 以下の基準の少なくとも一つに合致する、測定可能病変を有する患者。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 血清 M タンパク 0.5 g/dL 以上 ➢ 尿中 M タンパク 200 mg/24 h 以上 ➢ 血清 FLC アッセイにおいて、FLC レベルが 10 mg/dL (100 mg/L) 以上であり、血清 FLC 比率が異常 • 骨髄生検又は形質細胞腫生検のいずれかのホルマリン固定パラフィン包埋組織における BCMA 発現割合が以下に合致する患者*1。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ パート A : BCMA 発現割合 50%以上 ➢ パート B <ul style="list-style-type: none"> ✓ コホート 1 : BCMA 発現割合 50%未満 ✓ コホート 2 : BCMA 発現割合 50%以上 ✓ コホート 3 : BCMA 発現割合に係る規定なし • ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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又は既往歴のある患者。 • 同種造血幹細胞移植又はがんに対する遺伝子治療の実施歴のある患者。

• 臨床的に重大な中枢神経系（CNS）疾患の既往歴又は現病を有する患者*2。

*1：治験実施計画書改訂第 5.0 版において、パート B のコホート 1 及び 2 の BCMA 発現割合に係る規定が変更され、BCMA の事前測定を不要とするコホート 3 が追加された。なお、以前の版ではコホート 1 及び 2 に BCMA 発現割合 50%以上及び 50%未満の患者各 10 例を組み入れることとされていた。

*2：治験実施計画書改訂第 4.1 版において、MM-001 試験にあわせて除外基準が変更された。以前の版では中枢神経系の疾患の既往歴を有する患者は除外されていなかった。

本品の用法及び用量又は使用方法は、パート A では抗 BCMA CAR T 細胞として 50×10^6 個、 150×10^6 個、 450×10^6 個又は 800×10^6 個を目標用量として単回静脈内投与することとされた。パート B ではパート A で決定された RP2D である抗 BCMA CAR T 細胞として 150×10^6 個又は 450×10^6 個を目標用量として単回静脈内投与することとされた。実際の投与量は規定された目標用量の $\pm 20\%$ まで許容された。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。

(1) 前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与した。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンの投与量の減量が行われた。

(2) CRB-401 試験の臨床成績

有効性について、2020 年 4 月 7 日データカットオフ時点における IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく IRC 判定による全奏効割合の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 IMWG 基準に基づく最良治療効果（IRC 判定、本品投与集団、2020 年 4 月 7 日データカットオフ）

	例数 (%)					
	50×10 ⁶ 個 3 例	150×10 ⁶ 個 18 例	450×10 ⁶ 個 38 例	800×10 ⁶ 個 3 例	150×10 ⁶ ~ 450×10 ⁶ 個 56 例	全体 62 例
sCR	0	6 (33.3)	15 (39.5)	2 (66.7)	21 (37.5)	23 (37.1)
CR	0	0	0	0	0	0
VGPR	0	1 (5.6)	11 (28.9)	1 (33.3)	12 (21.4)	13 (21.0)
PR	1 (33.3)	3 (16.7)	6 (15.8)	0	9 (16.1)	10 (16.1)
MR	0	1 (5.6)	1 (2.6)	0	2 (3.6)	2 (3.2)
SD	2 (66.7)	4 (22.2)	3 (7.9)	0	7 (12.5)	9 (14.5)
PD	0	3 (16.7)	2 (5.3)	0	5 (8.9)	5 (8.1)
NE	0	0	0	0	0	0
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	1	10	32	3	42	46
全奏効割合 (%)	33.3	55.6	84.2	100	75.0	74.2
[95%CI*] (%)	[0.8, 90.6]	[30.8, 78.5]	[68.7, 94.0]	[29.2, 100]	[61.6, 85.6]	[61.5, 84.5]

* : Clopper-Pearson 法

3.3. 国際共同第Ⅲ相試験（BB2121-MM-003 試験）

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 患者を対象に本品と標準治療の有効性及び安全性を比較する国際共同第Ⅲ相試験（以下、「MM-003 試験」）が実施された。主な選択・除外基準は表 6 のとおりであった。

表 6 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">• 以下のすべての前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者。<ul style="list-style-type: none">➢ 2~4 レジメンの MM に対する前治療がある（導入療法、造血幹細胞移植及び維持療法は 1 レジメンとする）。➢ 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び DARA を含む前治療歴を有する。各レジメンの治療サイクルは、それぞれ連続 2 サイクル以上受けていなければならない。➢ 直近の前治療に対して難治性（治療中又は治療後 60 日以内に PD 確認）。➢ 少なくとも 1 つの前治療に何らかの治療効果（MR 以上）が認められている。• 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患者。<ul style="list-style-type: none">➢ 血清 M タンパク 0.5 g/dL 以上➢ 尿中 M タンパク 200 mg/24 h 以上➢ 血清 FLC アッセイにおいて、FLC レベルが 10 mg/dL（100 mg/L）以上であり、血清 FLC 比率が異常• ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">• 同種造血幹細胞移植、がんに対する遺伝子治療、がんに対する細胞治療又は BCMA を標的とした治療の実施歴のある患者。• 中枢神経系（CNS）に骨髄腫病変を有する患者。• 臨床的に重大な中枢神経系（CNS）疾患の既往歴又は現病を有する患者。
--

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 BCMA CAR T 細胞として $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$ 個³⁾ の用量範囲で単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は、患者の直近の前治療レジメンに基づき、治験責任医師の判断により、標準治療群の化学療法レ

³⁾ 実際の投与量の上限として、 450×10^6 個の +20% の範囲内である 540×10^6 個までが許容範囲とされた。

ジメン (DPd⁴⁾、DVd⁵⁾、IRd⁶⁾、Kd⁷⁾ 又は EPd⁸⁾) のうちいずれかを 1 サイクル以下で実施することとされ⁹⁾、LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。

標準治療群の用法及び用量又は使用方法は、無作為化後 1 日目から、患者の直近の前治療レジメンに基づき、治験責任医師の判断により、DPd、DVd、IRd、Kd 又は EPd のうちいずれかの化学療法レジメンを実施された。なお、標準治療群の患者は、IRC 判定により PD が確認され、かつ本品投与の適格性が確認された場合に、治験責任医師からの要請に基づき本品のクロスオーバー投与¹⁰⁾ が可能とされた。

(1) 前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与した。また、患者の状態 (腎機能障害等) に応じてフルダラビンの投与量の減量が行われた。

(2) MM-003 試験の臨床成績

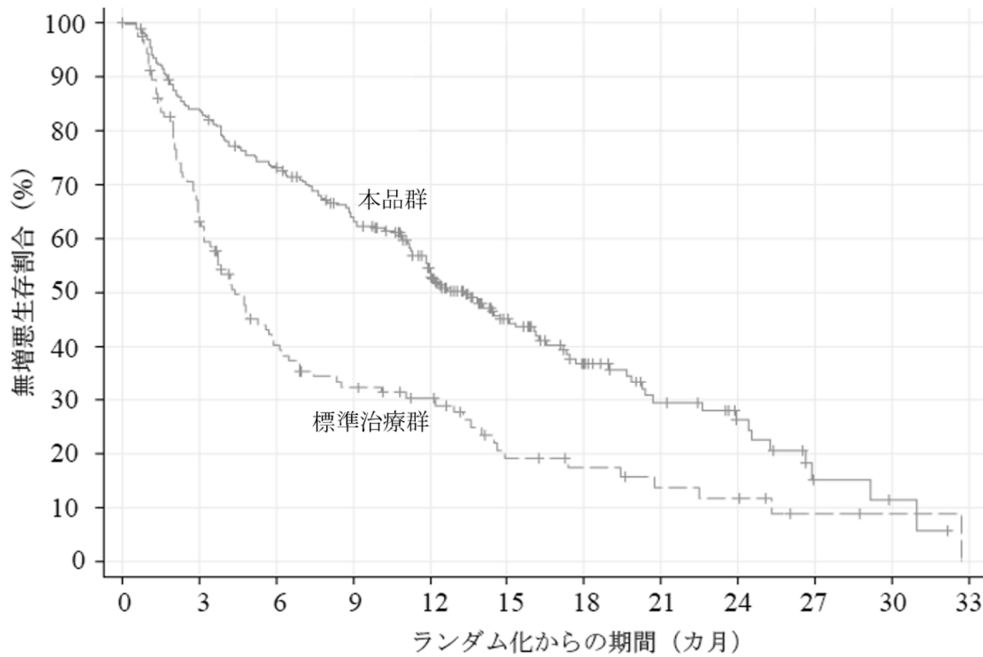
MM は既存の治療法では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患であり、無増悪生存期間 (以下、「PFS」) の延長により、症状の改善、病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待されることから、本試験の主要評価項目は PFS とされ、PFS は無作為化から最初の病勢進行又は死因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義された。有効性の主要解析には、IMWG 基準 (Lancet Oncol 2016; 17: e328-46) に従った IRC 判定に基づく治療効果データが用いられた。主要評価項目である PFS の結果 (2022 年 4 月 18 日データカットオフ) は表 7 及び図 1 のとおりであり、標準治療群に対する本品群の優越性が示された (片側 p 値 < 0.001、有意水準片側 0.014、層別ログランク検定)。

-
- 4) 1 サイクルを 28 日間として、DARA 16 mg/kg を、第 1~2 サイクルは第 1、8、15 及び 22 日目に静脈内投与、第 3~6 サイクルは第 1 及び 15 日目に静脈内投与、第 7 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与。POM 4 mg を、各サイクルの第 1~21 日目に経口投与。DEX 40 mg (75 歳以上の患者では 20 mg) を、各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に投与。
- 5) 1 サイクルを 21 日間として、DARA 16 mg/kg を、第 1~3 サイクルは第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、第 4~8 サイクルは第 1 日目に静脈内投与、第 9 サイクル以降は 1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目に静脈内投与。BTZ 1.3 mg/m² を、第 1~8 サイクルは第 1、4、8 及び 11 日目に皮下投与、第 9 サイクル以降は投与を中止する。DEX 20 mg を、第 1~8 サイクルの第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に投与 (75 歳以上、BMI 18.5 kg/m² 未満、糖尿病合併又はステロイド治療に対する忍容性に問題がある患者では週 20 mg)。第 9 サイクル以降は DEX の投与を中止する。
- 6) 1 サイクルを 28 日間として、IXA 4 mg を第 1、8 及び 15 日目に経口投与、LEN 25 mg を第 1~21 日目に経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与。
- 7) 1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルでは CFZ 20 mg/m² を第 1 及び 2 日目、CFZ 56 mg/m² を第 8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与。第 2 サイクル以降は CFZ 56 mg/m² を各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与。DEX 20 mg を各サイクルの第 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に経口投与。
- 8) 1 サイクルを 28 日間として、第 1 及び 2 サイクルでは ELO 10 mg/kg を第 1、8、15 及び 22 日目、第 3 サイクル以降では ELO 20 mg/kg を第 1 日目に静脈内投与。POM 4 mg を第 1~21 日目に経口投与、75 歳以下の患者には、DEX 40 mg (75 歳以上の患者では週 20 mg) を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与。ELO 投与日のみ DEX 28 mg 経口投与及び 8 mg 静脈内投与。
- 9) ITT 集団の本品群 254 例のうち 213 例がブリッジング療法を受けた。ブリッジング療法で投与された主な抗骨髄腫薬 (25%以上の患者に投与) は、POM 48.4% (123 例)、DARA 31.9% (81 例) 及び ELO 26.4% (67 例) であった。
- 10) 標準治療群の 70 例は本品のクロスオーバー投与が適切と判断され、1 例 (死亡) を除く 69 例に白血球アフェレーシスが実施され、9 例 (死亡 2 例、治療基準に不適合 2 例、同意撤回 2 例、製造失敗 1 例、データカットオフ時点で本品投与前の 2 例) を除く 60 例に本品が投与された (2022 年 4 月 18 日データカットオフ)。

表 7 PFS の中間解析結果
(IRC 判定、ITT 集団、2022 年 4 月 18 日データカットオフ)

	本品群 254 例	標準治療群 132 例
PFS イベント (%)	149 (58.7)	93 (70.5)
PD (%)	129 (50.8)	89 (67.4)
PD 確認前の死亡 (%)	20 (7.9)	4 (3.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.3 [11.8, 16.1]	4.4 [3.4, 5.9]
ハザード比 [97.2%CI] *1	0.493 [0.365, 0.666]	
片側 p 値*2,*3	<0.0001	

- *1 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、3 又は 4) 及び高リスクの細胞遺伝学的異常 (t (4;14)、t (14;16) 又は del 17p) の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル
 *2 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、3 又は 4) 及び高リスクの細胞遺伝学的異常 (t (4;14)、t (14;16) 又は del 17p) の有無を層別因子とした層別ログランク検定
 *3 有意水準片側 0.014、試験全体の有意水準として片側 0.025 とし、中間解析と最終解析の間の仮説検定の多重性の調整方法として、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いた。



リスク患者数

本品群	254	206	178	149	110	62	40	22	14	4	2	0
標準治療群	132	75	42	32	25	13	10	7	6	2	1	0

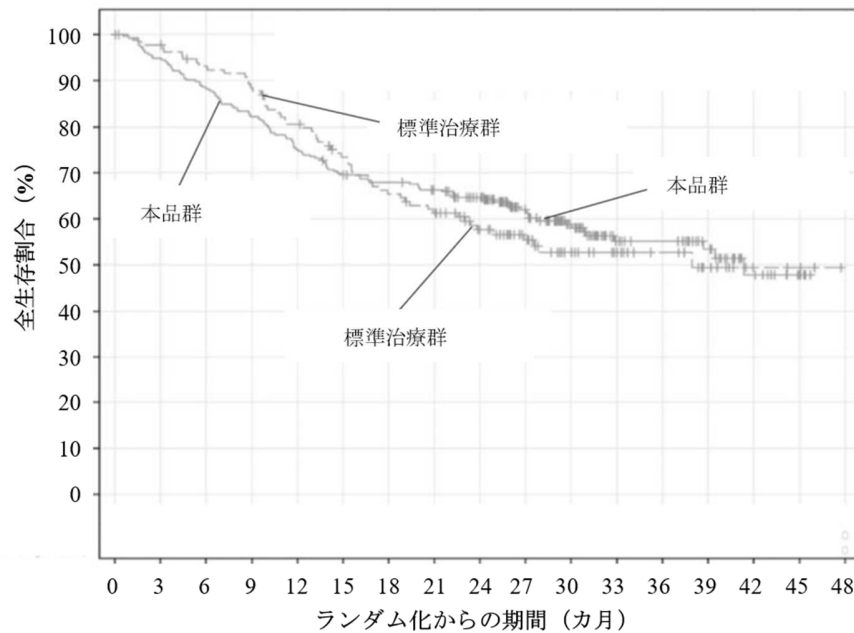
図 1 MM-003 試験における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2022 年 4 月 18 日データカットオフ)

OS について、2023 年 4 月 28 日データカットオフ時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 2 のとおりであった。なお、OS は 222 イベントが起きた時点で最終解析が実施される計画であり、本解析はその 74.0% (164/222 イベント) が観察された時点で実施された。

表 8 OS の結果 (MM-003 試験、ITT 集団、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

	本品群 254 例	標準治療群 132 例
死亡数 (%)	106 (41.7)	58 (43.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	41.4 [30.9, NE]	37.9 [23.4, NE]
ハザード比 [95%CI] *	1.012 [0.731, 1.400]	

* : 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、3 又は 4) 及び高リスクの細胞遺伝学的異常 (t (4;14) 、t (14;16) 又は del 17p) の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル



リスク患者数

本品群	254	240	223	208	190	175	169	161	143	103	75	48	44	30	13	4	0
標準治療群	132	128	120	114	103	91	81	75	59	45	32	24	18	11	4	3	0

図 2 MM-003 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

前治療レジメン数別の有効性の結果は、表 9 のとおりであった。

表 9 前治療レジメン数別の有効性
(IRC 判定、MM-003 試験、ITT 集団、2022 年 4 月 18 日データカットオフ)

	2レジメン		3レジメン		4レジメン		全体	
	本品群 78例	標準治療群 39例	本品群 95例	標準治療群 49例	本品群 81例	標準治療群 44例	本品群 254例	標準治療群 132例
PFS イベント (%)	41 (52.6)	26 (66.7)	57 (60.0)	37 (75.5)	51 (63.0)	30 (68.2)	149 (58.7)	93 (70.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.1 [12.7, 19.7]	4.8 [3.2, 13.3]	12.5 [10.8, 17.7]	3.2 [2.3, 5.7]	11.2 [7.4, 14.1]	4.9 [3.2, 6.9]	13.3 [11.8, 16.1]	4.4 [3.4, 5.9]
ハザード比 [95% CI]	0.511 [0.311, 0.839]		0.445 [0.292, 0.678]		0.580 [0.364, 0.923]		0.493 [0.377, 0.645]	
最良治療効果 (例数 (%))								
sCR	29 (37.2)	5 (12.8)	30 (31.6)	0	31 (38.3)	1 (2.3)	90 (35.4)	6 (4.5)
CR	4 (5.1)	0	3 (3.2)	1 (2.0)	1 (1.2)	0	8 (3.1)	1 (0.8)
VGPR	18 (23.1)	6 (15.4)	23 (24.2)	3 (6.1)	14 (17.3)	4 (9.1)	55 (21.7)	13 (9.8)
PR	7 (9.0)	9 (23.1)	10 (10.5)	13 (26.5)	11 (13.6)	13 (29.5)	28 (11.0)	35 (26.5)
MR	2 (2.6)	0	1 (1.1)	6 (12.2)	1 (1.2)	3 (6.8)	4 (1.6)	9 (6.8)
SD	10 (12.8)	16 (41.0)	13 (13.7)	19 (38.8)	8 (9.9)	13 (29.5)	31 (12.2)	48 (36.4)
PD	3 (3.8)	2 (5.1)	11 (11.6)	3 (6.1)	10 (12.3)	5 (11.4)	24 (9.4)	10 (7.6)
NE	5 (6.4)	1 (2.6)	4 (4.2)	4 (8.2)	5 (6.2)	5 (11.4)	14 (5.5)	10 (7.6)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又はPR)	58	20	66	17	57	18	181	55
全奏効割合 [95% CI] (%)	74.4 [64.7, 84.0]	51.3 [35.6, 67.0]	69.5 [60.2, 78.7]	34.7 [21.4, 48.0]	70.4 [60.4, 80.3]	40.9 [26.4, 55.4]	71.3 [65.7, 76.8]	41.7 [33.3, 50.1]

日本人集団の有効性の結果は、表 10 のとおりであった。2023 年 4 月 28 日データカットオフ時点における OS の中央値 [95%CI] (カ月) は本品群¹¹⁾ で NE [3.1, NE]、標準治療群¹²⁾ で NE [NE, NE] であった。

¹¹⁾ Kaplan-Meier 法による推定に基づく無作為化後 6、12、18、24 カ月、30 カ月及び 36 カ月時点での全生存率はそれぞれ 75.0%、50.0%、50.0%、50%、NE 及び NE であった。

¹²⁾ Kaplan-Meier 法による推定に基づく無作為化後 6、12、18、24 カ月、30 カ月及び 36 カ月時点での全生存率はいずれも 100% であった。

表 10 日本人集団と全体集団の有効性の比較
(MM-003 試験、IRC 判定、ITT 集団、2022 年 4 月 18 日データカットオフ)

	日本人集団		全体集団	
	本品群 4 例*1	標準治療群 5 例*2	本品群 254 例	標準治療群 132 例
PFS イベント (%)	2 (50.0)	1 (20.0)	149 (58.7)	93 (70.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [2.0, NE]	20.7 [NE, NE]	13.3 [11.8, 16.1]	4.4 [3.4, 5.9]
ハザード比 [95% CI]	5.21 × 10 ⁷ [0.000, NE]		0.493 [0.377, 0.645]	
最良治療効果 (例数 (%))				
sCR	1 (25.0)	0	90 (35.4)	6 (4.5)
CR	0	0	8 (3.1)	1 (0.8)
VGPR	1 (25.0)	0	55 (21.7)	13 (9.8)
PR	0	2 (40.0)	28 (11.0)	35 (26.5)
MR	0	2 (40.0)	4 (1.6)	9 (6.8)
SD	1 (25.0)	0	31 (12.2)	48 (36.4)
PD	1 (25.0) *3	0	24 (9.4)	10 (7.6)
NE	0	1 (20.0)	14 (5.5)	10 (7.6)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	2*4	2*5	181	55
全奏効割合 [95% CI] (%)	50.0 [1.0, 99.0]	40.0 [0.0, 82.9]	71.3 [65.7, 76.8]	41.7 [33.3, 50.1]

*1 : 3レジメンの前治療歴のある2例及び4レジメンの前治療歴のある2例。

*2 : 2レジメンの前治療歴のある1例、3レジメンの前治療歴のある2例及び4レジメンの前治療歴のある2例。

*3 : LD化学療法開始前 (本品投与前) にPDと判定された。

*4 : 3レジメンの前治療歴のある1例 (VGPR) 及び4レジメンの前治療歴のある1例 (sCR)。

*5 : 2レジメンの前治療歴のある1例 (PR) 及び3レジメンの前治療のある1例 (PR)。

【安全性】

3.4. 国際共同第Ⅱ相試験（BB2121-MM-001 試験）

有害事象は目標用量 150×10⁶ 個、300×10⁶ 個、450×10⁶ 個でそれぞれ 4/4 例（100%）、67/70 例（95.7%）、63/63 例（100%）に認められ、副作用は目標用量 150×10⁶ 個、300×10⁶ 個、450×10⁶ 個でそれぞれ 4/4 例（100%）、67/70 例（95.7%）、63/63 例（100%）に認められた（データカットオフ日：2020 年 12 月 21 日）。目標用量全体で全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 11 のとおりであった。

表 11: 目標用量全体（150×10⁶~450×10⁶ 個）で全グレードの発現割合が 5%以上の副作用（MM-001 試験、データカットオフ日：2020 年 12 月 21 日）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 22.0)	例数 (%)							
	150×10 ⁶ 個 4 例		300×10 ⁶ 個 70 例		450×10 ⁶ 個 63 例		全体 137 例	
	全 グレード	グレード 3 以上	全 グレード	グレード 3 以上	全 グレード	グレード 3 以上	全 グレード	グレード 3 以上
全副作用	4 (100.0)	4 (100.0)	67 (95.7)	41 (58.6)	63 (100.0)	50 (79.4)	134 (97.8)	95 (69.3)
免疫系障害	2 (50.0)	0	57 (81.4)	6 (8.6)	61 (96.8)	5 (7.9)	120 (87.6)	11 (8.0)
サイトカイン放出症候群	2 (50.0)	0	53 (75.7)	4 (5.7)	61 (96.8)	3 (4.8)	116 (84.7)	7 (5.1)
低γグロブリン血症	1 (25.0)	0	7 (10.0)	0	8 (12.7)	2 (3.2)	16 (11.7)	2 (1.5)
血液およびリンパ系障害	4 (100.0)	4 (100.0)	39 (55.7)	37 (52.9)	50 (79.4)	47 (74.6)	93 (67.9)	88 (64.2)
好中球減少症	3 (75.0)	3 (75.0)	34 (48.6)	32 (45.7)	45 (71.4)	45 (71.4)	82 (59.9)	80 (58.4)
血小板減少症	3 (75.0)	3 (75.0)	26 (37.1)	22 (31.4)	33 (52.4)	29 (46.0)	62 (45.3)	54 (39.4)
貧血	4 (100.0)	4 (100.0)	26 (37.1)	22 (31.4)	22 (34.9)	20 (31.7)	52 (38.0)	46 (33.6)
白血球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	19 (27.1)	17 (24.3)	17 (27.0)	17 (27.0)	38 (27.7)	36 (26.3)
リンパ球減少症	0	0	8 (11.4)	6 (8.6)	12 (19.0)	11 (17.5)	20 (14.6)	17 (12.4)
発熱性好中球減少症	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (4.3)	3 (4.3)	4 (6.3)	4 (6.3)	8 (5.8)	8 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	28 (40.0)	0	15 (23.8)	1 (1.6)	43 (31.4)	1 (0.7)
疲労	0	0	14 (20.0)	0	8 (12.7)	0	22 (16.1)	0
発熱	0	0	10 (14.3)	0	4 (6.3)	0	14 (10.2)	0
無力症	0	0	4 (5.7)	0	4 (6.3)	1 (1.6)	8 (5.8)	1 (0.7)
臨床検査	1 (25.0)	1 (25.0)	24 (34.3)	7 (10.0)	17 (27.0)	2 (3.2)	42 (30.7)	10 (7.3)
C-反応性蛋白増加	0	0	8 (11.4)	3 (4.3)	4 (6.3)	0	12 (8.8)	3 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (8.6)	2 (2.9)	5 (7.9)	0	11 (8.0)	2 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (8.6)	2 (2.9)	3 (4.8)	0	9 (6.6)	2 (1.5)
代謝および栄養障害	2 (50.0)	0	12 (17.1)	2 (2.9)	18 (28.6)	11 (17.5)	32 (23.4)	13 (9.5)
食欲減退	0	0	7 (10.0)	0	4 (6.3)	1 (1.6)	11 (8.0)	1 (0.7)
低カリウム血症	0	0	2 (2.9)	0	7 (11.1)	0	9 (6.6)	0
低リン酸血症	0	0	1 (1.4)	0	8 (12.7)	8 (12.7)	9 (6.6)	8 (5.8)
低ナトリウム血症	1 (25.0)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	4 (6.3)	2 (3.2)	7 (5.1)	3 (2.2)
神経系障害	0	0	17 (24.3)	1 (1.4)	10 (15.9)	3 (4.8)	27 (19.7)	4 (2.9)
失語症	0	0	4 (5.7)	0	3 (4.8)	1 (1.6)	7 (5.1)	1 (0.7)
脳症	0	0	2 (2.9)	1 (1.4)	5 (7.9)	2 (3.2)	7 (5.1)	3 (2.2)
胃腸障害	0	0	14 (20.0)	1 (1.4)	5 (7.9)	2 (3.2)	19 (13.9)	3 (2.2)
下痢	0	0	7 (10.0)	1 (1.4)	2 (3.2)	1 (1.6)	9 (6.6)	2 (1.5)
精神障害	0	0	10 (14.3)	1 (1.4)	8 (12.7)	1 (1.6)	18 (13.1)	2 (1.5)
錯乱状態	0	0	6 (8.6)	1 (1.4)	7 (11.1)	0	13 (9.5)	1 (0.7)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 22.0)	例数 (%)							
	150×10 ⁶ 個 4例		300×10 ⁶ 個 70例		450×10 ⁶ 個 63例		全体 137例	
	全 グレード	グレード3 以上	全 グレード	グレード3 以上	全 グレード	グレード3 以上	全 グレード	グレード3 以上
血管障害	0	0	5 (7.1)	0	3 (4.8)	1 (1.6)	8 (5.8)	1 (0.7)
低血圧	0	0	4 (5.7)	0	3 (4.8)	0	7 (5.1)	0

本品の初回投与から8週間以内の死亡は、目標用量300×10⁶個及び450×10⁶個でそれぞれ2例及び3例に認められた。死因は、目標用量300×10⁶個で病勢進行及びサイトカイン放出症候群が各1例、目標用量450×10⁶個で病勢進行、気管支肺アスペルギルス症及び胃腸出血が各1例であった。このうち、気管支肺アスペルギルス症、サイトカイン放出症候群及び胃腸出血の各1例は、本品との因果関係が否定されなかった。本品の初回投与から8週間を超えて発現した有害事象による死亡は、目標用量300×10⁶個及び450×10⁶個でそれぞれ4例及び5例に認められた。死因は、目標用量300×10⁶個でサイトメガロウイルス性肺炎、敗血症、脳出血及び肺腺癌が各1例、目標用量450×10⁶個で気道感染、敗血症性ショック、硬膜下血腫、各種物質毒性及び脳血腫が各1例であった。このうち、サイトメガロウイルス性肺炎は本品との因果関係が否定されなかった。その他、病勢進行により目標用量150×10⁶個、300×10⁶個、450×10⁶個でそれぞれ2例、27例、12例が、その他の原因により目標用量300×10⁶個で4例（死亡、安楽死、心停止及び不明各1例）、目標用量450×10⁶個で6例（死亡及び不明各2例、敗血症及び形質細胞性白血病各1例）が死亡した。

3.5. 海外第I相試験 (CRB-401 試験)

有害事象は目標用量50×10⁶個、150×10⁶個、450×10⁶個、800×10⁶個でそれぞれ2/3例（66.7%）、13/18例（72.2%）、37/38例（97.4%）、3/3例（100%）に認められ、副作用は目標用量50×10⁶個、150×10⁶個、450×10⁶個、800×10⁶個でそれぞれ2/3例（66.7%）、13/18例（72.2%）、37/38例（97.4%）、3/3例（100%）に認められた（データカットオフ日：2020年4月7日）。目標用量全体で全グレードの発現割合が5%以上の副作用は表12のとおりであった。

表12: 目標用量全体（50×10⁶~800×10⁶個）で全グレードの発現割合が5%以上の副作用（CRB-401試験、データカットオフ日：2020年4月7日）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 22.0)	例数 (%)											
	50×10 ⁶ 個 3例		150×10 ⁶ 個 18例		450×10 ⁶ 個 38例		800×10 ⁶ 個 3例		150×10 ⁶ ~ 450×10 ⁶ 個 56例		全体 62例	
	全 グレード	グレード3 以上	全 グレード	グレード3 以上	全 グレード	グレード3 以上	全 グレード	グレード3 以上	全 グレード	グレード3 以上	全 グレード	グレード3 以上
全副作用	2 (66.7)	1 (33.3)	13 (72.2)	9 (50.0)	37 (97.4)	26 (68.4)	3 (100.0)	3 (100.0)	50 (89.3)	35 (62.5)	55 (88.7)	39 (62.9)
免疫系障害	2 (66.7)	0	7 (38.9)	0	35 (92.1)	3 (7.9)	3 (100.0)	1 (33.3)	42 (75.0)	3 (5.4)	47 (75.8)	4 (6.5)
サイトカイン放出症候群	2 (66.7)	0	7 (38.9)	0	35 (92.1)	3 (7.9)	3 (100.0)	1 (33.3)	42 (75.0)	3 (5.4)	47 (75.8)	4 (6.5)
低γグロブリン血症	0	0	1 (5.6)	0	3 (7.9)	0	0	0	4 (7.1)	0	4 (6.5)	0
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	9 (50.0)	8 (44.4)	27 (71.1)	23 (60.5)	2 (66.7)	2 (66.7)	36 (64.3)	31 (55.4)	39 (62.9)	34 (54.8)
好中球減少症	0	0	4 (22.2)	4 (22.2)	20 (52.6)	16 (42.1)	2 (66.7)	2 (66.7)	24 (42.9)	20 (35.7)	26 (41.9)	22 (35.5)
血小板減少症	0	0	5 (27.8)	3 (16.7)	19 (50.0)	14 (36.8)	1 (33.3)	1 (33.3)	24 (42.9)	17 (30.4)	25 (40.3)	18 (29.0)
貧血	0	0	5 (27.8)	2 (11.1)	18 (47.4)	13 (34.2)	1 (33.3)	1 (33.3)	23 (41.1)	15 (26.8)	24 (38.7)	16 (25.8)
白血球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (16.7)	3 (16.7)	12 (31.6)	10 (26.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	15 (26.8)	13 (23.2)	17 (27.4)	15 (24.2)
リンパ球減少症	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	8 (21.1)	7 (18.4)	0	0	10 (17.9)	9 (16.1)	10 (16.1)	9 (14.5)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (10.5)	3 (7.9)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (8.9)	4 (7.1)	6 (9.7)	5 (8.1)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 22.0)	例数 (%)											
	50×10 ⁶ 個 3例		150×10 ⁶ 個 18例		450×10 ⁶ 個 38例		800×10 ⁶ 個 3例		150×10 ⁶ ～ 450×10 ⁶ 個 56例		全体 62例	
	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上	全 グレード	グレード 3以上
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	7 (38.9)	1 (5.6)	19 (50.0)	4 (10.5)	1 (33.3)	0	26 (46.4)	5 (8.9)	27 (43.5)	5 (8.1)
疲労	0	0	4 (22.2)	0	15 (39.5)	3 (7.9)	1 (33.3)	0	19 (33.9)	3 (5.4)	20 (32.3)	3 (4.8)
悪寒	0	0	1 (5.6)	0	4 (10.5)	0	0	0	5 (8.9)	0	5 (8.1)	0
発熱	0	0	2 (11.1)	0	3 (7.9)	0	0	0	5 (8.9)	0	5 (8.1)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	4 (10.5)	1 (2.6)	0	0	4 (7.1)	1 (1.8)	4 (6.5)	1 (1.6)
神経系障害	0	0	6 (33.3)	1 (5.6)	18 (47.4)	1 (2.6)	2 (66.7)	0	24 (42.9)	2 (3.6)	26 (41.9)	2 (3.2)
頭痛	0	0	2 (11.1)	0	7 (18.4)	0	0	0	9 (16.1)	0	9 (14.5)	0
神経毒性	0	0	1 (5.6)	0	5 (13.2)	1 (2.6)	0	0	6 (10.7)	1 (1.8)	6 (9.7)	1 (1.6)
浮動性めまい	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.3)	0	1 (33.3)	0	4 (7.1)	0	5 (8.1)	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	14 (36.8)	4 (10.5)	2 (66.7)	1 (33.3)	16 (28.6)	5 (8.9)	18 (29.0)	6 (9.7)
低リン酸血症	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	7 (18.4)	3 (7.9)	0	0	8 (14.3)	4 (7.1)	8 (12.9)	4 (6.5)
低アルブミン血症	0	0	0	0	5 (13.2)	0	0	0	5 (8.9)	0	5 (8.1)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	4 (10.5)	1 (2.6)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (8.1)	2 (3.2)
食欲減退	0	0	1 (5.6)	0	2 (5.3)	0	1 (33.3)	0	3 (5.4)	0	4 (6.5)	0
臨床検査	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	12 (31.6)	1 (2.6)	1 (33.3)	0	14 (25.0)	2 (3.6)	15 (24.2)	2 (3.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (5.6)	0	3 (7.9)	0	1 (33.3)	0	4 (7.1)	0	5 (8.1)	0
胃腸障害	0	0	6 (33.3)	1 (5.6)	6 (15.8)	0	1 (33.3)	0	12 (21.4)	1 (1.8)	13 (21.0)	1 (1.6)
悪心	0	0	5 (27.8)	0	4 (10.5)	0	0	0	9 (16.1)	0	9 (14.5)	0
下痢	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (7.9)	0	1 (33.3)	0	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (8.1)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	0	0	4 (22.2)	2 (11.1)	4 (10.5)	1 (2.6)	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (14.3)	3 (5.4)	10 (16.1)	4 (6.5)
上気道感染	0	0	3 (16.7)	0	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (33.3)	0	6 (10.7)	1 (1.8)	7 (11.3)	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (11.1)	0	7 (18.4)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	9 (16.1)	0	10 (16.1)	1 (1.6)
関節痛	0	0	1 (5.6)	0	5 (13.2)	0	0	0	6 (10.7)	0	6 (9.7)	0
心臓障害	0	0	2 (11.1)	0	7 (18.4)	0	0	0	9 (16.1)	0	9 (14.5)	0
頻脈	0	0	0	0	4 (10.5)	0	0	0	4 (7.1)	0	4 (6.5)	0

本品の初回投与から8週間以内の死亡は目標用量 150×10⁶個で1例に認められた。死因は死亡で、本品との因果関係は否定されなかった。本品の初回投与から8週間を超えて発現した有害事象による死亡は、目標用量 150×10⁶個、450×10⁶個、800×10⁶個でそれぞれ1例、2例、1例に認められた。死因は、目標用量 150×10⁶個で真菌感染が1例、目標用量 450×10⁶個で心肺停止及び多臓器機能不全症候群が各1例、目標用量 800×10⁶個でムコール症が1例であった。いずれも本品との因果関係は否定された。その他、病勢進行により目標用量 50×10⁶個、150×10⁶個、450×10⁶個、800×10⁶個でそれぞれ3例、5例、8例、1例が死亡した。

3.6. 国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003 試験)

本試験で本品群に割り付けられ本品を投与された被験者 225 例において、投与後の有害事象及び副作用は全例 (100%) に認められた (データカットオフ日: 2022 年 10 月 3 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 13 のとおりであった。

表 13: 全グレードの発現割合が5%以上の副作用 (MM-003 試験、データカットオフ日: 2022年10月3日)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 25.1)	例数 (%) N=225	
	全グレード	グレード3以上
全副作用	225 (100.0)	211 (93.8)
血液およびリンパ系障害	203 (90.2)	197 (87.6)
好中球減少症	182 (80.9)	177 (78.7)
貧血	131 (58.2)	101 (44.9)
血小板減少症	120 (53.3)	95 (42.2)
白血球減少症	65 (28.9)	64 (28.4)
リンパ球減少症	66 (29.3)	64 (28.4)
発熱性好中球減少症	16 (7.1)	16 (7.1)
免疫系障害	201 (89.3)	15 (6.7)
サイトカイン放出症候群	197 (87.6)	11 (4.9)
低γグロブリン血症	19 (8.4)	2 (0.9)
胃腸障害	143 (63.6)	9 (4.0)
悪心	55 (24.4)	2 (0.9)
下痢	67 (29.8)	4 (1.8)
便秘	39 (17.3)	0
嘔吐	29 (12.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	131 (58.2)	21 (9.3)
疲労	49 (21.8)	2 (0.9)
発熱	49 (21.8)	2 (0.9)
末梢性浮腫	28 (12.4)	0
無力症	17 (7.6)	1 (0.4)
悪寒	15 (6.7)	0
代謝および栄養障害	141 (62.7)	79 (35.1)
低カリウム血症	67 (29.8)	11 (4.9)
低リン血症	75 (33.3)	49 (21.8)
低マグネシウム血症	46 (20.4)	2 (0.9)
食欲減退	37 (16.4)	4 (1.8)
低カルシウム血症	41 (18.2)	10 (4.4)
低ナトリウム血症	23 (10.2)	10 (4.4)
高トリグリセリド血症	22 (9.8)	5 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	111 (49.3)	14 (6.2)
関節痛	39 (17.3)	1 (0.4)
背部痛	30 (13.3)	0
四肢痛	21 (9.3)	1 (0.4)
筋肉痛	13 (5.8)	0
筋力低下	13 (5.8)	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	123 (54.7)	48 (21.3)
上気道感染	22 (9.8)	1 (0.4)
肺炎	21 (9.3)	14 (6.2)
COVID-19	12 (5.3)	3 (1.3)
尿路感染	12 (5.3)	2 (0.9)
神経系障害	104 (46.2)	13 (5.8)
頭痛	41 (18.2)	0
浮動性めまい	23 (10.2)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	93 (41.3)	13 (5.8)
呼吸困難	27 (12.0)	3 (1.3)
咳嗽	27 (12.0)	0
口腔咽頭痛	14 (6.2)	0
臨床検査	81 (36.0)	26 (11.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (9.3)	6 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (8.9)	6 (2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	20 (8.9)	10 (4.4)
体重減少	14 (6.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (6.2)	2 (0.9)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 25.1)	例数 (%) N=225	
	全グレード	グレード3以上
C-反応性蛋白増加	13 (5.8)	0
血管障害	71 (31.6)	19 (8.4)
高血圧	32 (14.2)	16 (7.1)
低血圧	32 (14.2)	3 (1.3)
精神障害	57 (25.3)	7 (3.1)
不眠症	24 (10.7)	0
錯乱状態	21 (9.3)	3 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	57 (25.3)	1 (0.4)
脱毛症	13 (5.8)	0
心臓障害	51 (22.7)	9 (4.0)
頻脈	20 (8.9)	0

本品群に割り付けられ本品を投与された被験者で、投与後 8 週間以内の死亡は 5 例 (2.2%) に認められた。死因は、病勢進行及び死因不明が各 1 例並びに有害事象が 3 例 (敗血症、カンジダ性敗血症、サイトカイン放出症候群 各 1 例) で、いずれの有害事象も本品との因果関係は否定されなかった。本品投与から 8 週間を超えて 6 カ月以内に発現した死亡は 15 例 (6.8%) に認められ、病勢進行が 10 例、死因不明が 3 例、有害事象が 2 例 (脳血管発作及び肺敗血症 各 1 例) であった。肺敗血症 1 例は本品との因果関係が否定されなかった。

4. 施設について

本品の製造には白血球アフェレーシスが必要なこと、LD 化学療法や本品の投与に際して重篤な有害事象が認められる可能性が高いことから、本品の投与が適切な患者を診断・特定し、本品の投与により重篤な副作用が発現した際に対応することが必要である。したがって、本品は以下の①～③のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

① 施設について

① -1 下記の(1)～(4)のすべてに該当する施設であること。

(1) 以下のいずれかに該当すること。

- 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
- 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
- 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
- 本品に係る治験の実施設

(2) 有害事象に対する全身管理が可能な ICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1日につき）「1」特定集中治療室管理料1から「4」特定集中治療室管理料4のいずれかを届け出ている医療機関）。

(3) アフェレーシス機器の使用に熟知した医療スタッフ（医師、看護師、臨床検査技師又は臨床工学技士）が配置されており、アフェレーシス中には少なくとも 1 名の医療スタッフ（医師、看護師、臨床検査技師又は臨床工学技士）による常時監視体制及び医師への連絡体制が整っていること。

(4) 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関連学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

① -2 多発性骨髄腫の診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、治療の責任者を含めて複数名配置されていること。具体的には、表 14 の(1)～(3)のすべてに該当する医師が治療の責任者として 1 名配置されており、その他に表 14 の(1)に該当する医師が 1 名以上配置されていること。

表 14: 治療の責任者等に関する要件

(1) 医師免許取得後、6年以上の臨床経験を有し、うち3年以上は、血液悪性腫瘍の研修を行っていること。

- | |
|---|
| (2) 造血細胞移植に関する研修による診療実績が通算1年以上あり、必要な経験と学識技術を習得していること。 |
| (3) 同種造血細胞移植の診療実績が5例以上あること。 |

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 不具合・副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。特に、CRSの緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫が本品投与前に確保されていること。

③-2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

多発性骨髄腫の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 不具合・副作用の診断や対応に関して

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者で本品の有効性が確認されている。
- 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（なお、治験時は直近の前治療に対して治療中又は治療後 60 日以内に PD が確認された場合、難治性と定義した。）
- ② 下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。
- 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患者。
 - 以下に該当する疾患を有する又は既往歴のある患者：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に伴う重大な臓器障害
 - 同種造血幹細胞移植の治療歴のある患者。
 - 骨髄腫に加えて他の悪性腫瘍を有し、他の悪性腫瘍が過去 3 年間に治療を要したか、完全に寛解していない患者。ただし、非転移性の皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌又は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を除く。

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。
- 一度解凍した本品を再凍結した場合
 - 患者に本品の成分に対し過敏症の既往歴がある場合
 - 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合
- ② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の安全性が確立されておらず、本品の投与対象とならない。
- ECOG Performance Status¹³⁾ が 2～4 の患者

¹³⁾ ECOG Performance Status

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資材等に基づき本品の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 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すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - infusion reaction、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。infusion reaction のリスクを抑えるため、本品の投与約 30～60 分前に、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。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。
 - CRS 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。また、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の CRS 管理アルゴリズム及び CRS に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。MM-001 試験及び MM-003 試験を踏まえた CRS 管理アルゴリズムは表 15 のとおりである。なお、MM-001 試験、CRB-401 試験及び MM-003 試験において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 1.0 日（1～12 日）、2.0 日（1～19 日）及び 1.0 日（1～14 日）であった。また、CRS に関連する重度の事象として、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が報告されている。

表 15: CRS 管理アルゴリズム

CRS Grade [※]	トシリズマブ	副腎皮質ステロイド
Grade 1 対症療法のみを必要とする症状（38.5℃以上の発熱に加えて、悪心、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感等を伴う場合がある。）	本品投与後 72 時間未満の場合： 必要に応じて、トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。 本品投与後 72 時間以上経過している場合： 対症療法を行う。	該当なし
Grade 2 症状が中等度の介入を必要とし、介入に反応する。 FiO ₂ 0.4 未満の酸素投与を必要とする、輸液もしくは低用量の 1 つの昇圧薬に反応する低血	トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。	デキサメタゾン 10 mg の 12～24 時間ごとの静脈内投与を考慮する。

CRS Grade [※]	トシリズマブ	副腎皮質ステロイド
圧、又は Grade 2 の臓器毒性。	上記の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合、又は急速に悪化する場合：トシリズマブを再度投与し、デキサメタゾンの用量及び投与頻度を漸増する（20 mg を 6～12 時間ごとに静脈内投与）。	
	以上の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合、又は急速な悪化が継続する場合： メチルプレドニゾロン（2 mg/kg 投与後、2 mg/kg を 1 日 4 回に分割投与）に切り替える。 副腎皮質ステロイドの投与を開始した場合は、少なくとも 3 回は投与を継続し、最大 7 日間かけて漸減すること。 なお、トシリズマブの投与回数上限は、24 時間で 3 回、合計 4 回までとする。	
Grade 3 症状が高度な介入を必要とし、介入に反応する。 FiO ₂ 0.4 以上の酸素投与を必要とする、高用量もしくは複数の昇圧薬を必要とする低血圧、Grade 3 の臓器毒性、又は Grade 4 のトランスアミナーゼ上昇。	トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。	デキサメタゾンを投与する（例：10 mg を 12 時間ごとに静脈内投与）。
	上記の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合、又は急速に悪化する場合：トシリズマブを再度投与し、デキサメタゾンの用量及び投与頻度を漸増する（20 mg を 6～12 時間ごとに静脈内投与）。	
	以上の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合、又は急速な悪化が継続する場合： メチルプレドニゾロン（2 mg/kg 投与後、2 mg/kg を 1 日 4 回に分割投与）に切り替える。 副腎皮質ステロイドの投与を開始した場合は、少なくとも 3 回は投与を継続し、最大 7 日間かけて漸減すること。 なお、トシリズマブの投与回数上限は、24 時間で 3 回、合計 4 回までとする。	
Grade 4 生命を脅かす症状 人工呼吸器サポートが必要、又は Grade 4 の臓器毒性（トランスアミナーゼ上昇を除く）	トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。	デキサメタゾン 20 mg を 6 時間ごとに静脈内投与する。
	上記の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合、又は急速に悪化する場合：トシリズマブを再度投与する。トシリズマブの投与回数上限は、24 時間で 3 回、合計 4 回までとする。	
	以上の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合： メチルプレドニゾロン（1～2 g、必要に応じて 24 時間ごとに反復投与、臨床的に必要な場合は漸減）又は抗 T 細胞療法（シクロホスファミド 1.5 g/m ² 等）を考慮する。	

注：Lee らの CRS Grade 判定基準（Lee ら、2014 年）

* トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの最新の添付文書、適正使用ガイド等を熟読すること。

- 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。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム及び神経系事象に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。MM-001 試験及び MM-003 試験を踏まえた神経系事象管理アルゴリズムは表 16 のとおりである。なお、MM-001 試験、CRB-401 試験及び MM-003 試験において、本品の投与開始から神経系事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 6.0 日（1～720 日）、6.0 日（1～451 日）及び 5.0 日（1～394 日）であった。

表 16: 神経系事象管理アルゴリズム

Grade ^注	対処法
Grade 1	<p>本品投与後 72 時間未満の場合： デキサメタゾン 10 mg を 12～24 時間ごとに 2～3 日間静脈内投与することを考慮する。</p> <p>本品投与後 72 時間以上経過している場合： 経過を観察する。</p>
Grade 2	<p>デキサメタゾン 10 mg を 12 時間ごとに 2～3 日間（症状が継続する場合はそれ以上）静脈内投与する。副腎皮質ステロイド曝露期間が計 3 日を超える場合は漸減を考慮する。孤発性の Grade 2 の頭痛には副腎皮質ステロイドの使用は推奨されない。</p> <p>24 時間以内に改善が認められない場合、又は神経系事象が悪化した場合： デキサメタゾンの用量及び投与頻度を最大 20 mg の 6 時間ごとまで漸増する。</p>
Grade 3	<p>デキサメタゾン 10～20 mg を 8～12 時間ごとに静脈内投与する。孤発性の Grade 3 の頭痛には副腎皮質ステロイドの使用は推奨されない。</p> <p>24 時間以内に改善が認められない場合、又は神経系事象が悪化した場合： メチルプレドニゾロンの静脈内投与に切り替える（2 mg/kg 投与後、2 mg/kg を 1 日 4 回に分割投与、7 日以内に漸減）。</p> <p>脳浮腫が疑われる場合は、過換気療法及び高浸透圧療法を考慮する。高用量のメチルプレドニゾロン（1～2 g、必要に応じて 24 時間ごとに反復投与、臨床的に必要な場合は漸減）及びシクロホスファミド 1.5 g/m² を静脈内投与する。</p>
Grade 4	<p>デキサメタゾン 20 mg を 6 時間ごとに静脈内投与する。</p> <p>24 時間以内に改善が認められない場合、又は神経系事象が悪化した場合： 高用量のメチルプレドニゾロンの静脈内投与に切り替える（1～2 g、必要に応じて 24 時間ごとに反復投与、臨床的に必要な場合は漸減）。シクロホスファミド 1.5 g/m² の静脈内投与も考慮する。</p> <p>脳浮腫が疑われる場合は、過換気療法及び高浸透圧療法を考慮する。高用量のメチルプレドニゾロン（1～2 g、必要に応じて 24 時間ごとに反復投与、臨床的に必要な場合は漸減）及びシクロホスファミド 1.5 g/m² を静脈内投与する。</p>

注：NCI CTCAE 基準を用いる。

- 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。活動性の感染症又は炎症性疾患がある場合は、本品の投与は行わないこと。細菌、真菌及びウイルス等による重度の感染症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があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- B 型肝炎又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性があり、HIV 感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。また、サイトメガロウイルス感染により肺炎及び死亡に至った例が報告されていることから、サイトメガロウイルスの再活性化について観察し、適切な処置を行うこと。白血球アフェレーシスを実施する前に、サイトメガロウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス及び HIV 感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

- 本品投与後数週間以上にわたり、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等の血球減少があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 低 γ グロブリン血症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（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。
- 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。
- 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。