

令和3年12月6日  
医薬・生活衛生局  
医療機器審査管理課

## 審議結果報告書

[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品  
[一般的名称] 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  
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請日] 令和3年3月31日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

令和3年12月6日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、10年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

#### 承認条件

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

令和3年11月17日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] アベクマ点滴静注

[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品

[一般的名称] イデカブタグン ビクルユーセル

[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

[申請年月日] 令和3年3月31日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、患者の白血球アフェレーシス産物から選別した末梢血单核球（PBMC）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。

[申請区分] (1) 新再生医療等製品

[特記事項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(31再)第12号、令和元年11月25日付け  
薬生機審発1125第2号

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

### [効能、効果又は性能]

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- BCMA 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した

[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°C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°C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 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリソ酸エステルとして30 mg/m<sup>2</sup>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<sup>6</sup>個を、10 mL/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<sup>6</sup>～540×10<sup>6</sup>個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

[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。

## 審査報告 (1)

令和3年9月17日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] アベクマ点滴静注  
[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品  
[一般的名称] イデカブタゲン ビクルユーセル  
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日] 令和3年3月31日  
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、患者の白血球アフェレーシス産物から選別した末梢血単核球（PBMC）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。

## [申請時の効能、効果又は性能]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

ただし、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つ以上の前治療歴がある患者に限る。

## [申請時の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  
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  
白血球アフェレーシス産物を、梱包して冷蔵した状態で本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受け入れ～投与>

3. 本品の受領及び保管  
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで凍結した状態で保管する。
4. 投与前の処置  
リンパ球枯渇化学療法を行う。
  - 1) シクロホスファミド（無水物換算）として  $300 \text{ mg/m}^2$  及びフルダラビンリン酸エステルとして  $30 \text{ mg/m}^2$  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。

- 2) リンパ球枯渇化学療法終了 3 日後に本品を投与する。
5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、キメラ抗原受容体（CAR）発現 T 細胞として目標投与数  $450 \times 10^6$  個（体重問わず）を単回静脈内投与する。なお、CAR 発現 T 細胞として  $150 \times 10^6 \sim 540 \times 10^6$  個の範囲で投与できる。実際の投与細胞数及び投与量は、出荷証明書を参照する。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 .....	4
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
3.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
4.	製品の非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略 .....	15
5.	非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略 .....	16
6.	製品の臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略 .....	18
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
8.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略 .....	64
9.	臨床試験において認められた有害事象等 .....	65
10.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	71
11.	審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	71

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

### 1.1 申請品目の概要

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 BCMA を特異的に認識する CAR 遺伝子を導入し、培養・増殖させた T 細胞を構成細胞とし、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る CAR は、BCMA を特異的に認識するマウス由来 scFv、ヒト CD8α ヒンジ及び膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナルドメインであるヒト 4-1BB 及びヒト CD3ζ から構成される。本品が BCMA を発現した細胞を認識すると、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。

なお、本品は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定される効能、効果又は性能として、令和元年 11 月 25 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：(31 再) 第 12 号）。

### 1.2 開発の経緯等

MM は B リンパ球から分化した形質細胞ががん化した腫瘍で、骨髄腫細胞から產生される血清中又は尿中の単クローニング免疫グロブリン（M タンパク）や、貧血を主とする造血障害、腎臓障害、溶骨性病変等の多彩な臨床症状により特徴づけられる疾患である（多発性骨髄腫の診療指針 第 5 版. 2020; 文光堂. p2）。

MM は、初回治療により奏効が認められてもいずれ再発し、治療を重ねるごとに悪性度が増し、治療に対する PD までの期間が短くなる。最終的には難治性の MM に進行し、その予後は不良である。さらに、治療を重ねるごとに治療や疾患に関連した合併症のリスクが増加する。免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 抗体による治療後に再発又は難治性に移行した患者に対しては、標準治療が存在しない。

本品の開発は、20■ 年に bluebird bio 社により開始され、20■ 年からは Celgene 社と共同で進められている。海外において、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）が 2016 年 1 月から実施された。その後、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（MM-001 試験）が 20■ 年 ■ 月から実施された。

米国では、MM-001 試験を主要な試験成績として、2021 年 3 月に「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 four or more prior lines of therapy, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 monoclonal antibody.」を効能、効果又は性能として承認された。

欧州では、MM-001 試験を主要な試験成績として、2021 年 8 月に「Abecma is indicated for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.」を効能、効果又は性能として承認された。

本邦では、セルジーン株式会社により、MM-001 試験への患者の組入れが 20■ 年 ■ 月から開始され

た。

今般、CRB-401 試験及び MM-001 試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。

なお、本品はセルジーン株式会社により承認申請が行われたが、2021 年 7 月にブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社と合併したことに伴い、承認申請中にブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社への承継が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本品の構成細胞は、アフェレーシスにより得られた患者由来の PBMC に含まれる T 細胞を活性化した上でウイルスベクターを用いてヒト BCMA に対する CAR を遺伝子導入し、培養することにより増殖させた T 細胞である。

### 2.1 ウイルスベクター

遺伝子導入に使用するウイルスベクターは、HIV-1 に由来し、増殖能を欠損させた遺伝子組換え SIN 型 LTR を有するレンチウイルスベクターである。ウイルスベクターにより導入される抗 BCMA CAR は、抗 BCMA マウスモノクローナル抗体 C11D5.3 由来の scFv、ヒト CD8α ヒンジ及び膜貫通ドメイン領域、ヒト 4-1BB 及びヒト CD3ζ 由来の細胞内シグナルドメイン領域をそれぞれコードする遺伝子からなる。

ウイルスベクターのゲノムは、HIV-1 由来の 5'LTR、パッケージングシグナル(Ψ)、[REDACTED]、[REDACTED]、抗 BCMA CAR 導入遺伝子、[REDACTED] 及び [REDACTED] 3'LTR からなり、HIV-1 ゲノムの大半は削除されている。また、ウイルスベクター產生に必要な Gag/Pol、Rev 及び VSV-G をコードする遺伝子はそれぞれ異なるプラスミドベクターに分割されており、複製可能なウイルスが相同組換えにより產生されることのないようデザインされている。

#### 2.1.1 プラスミド

ウイルスベクターの製造には、トランスマーカープラスミド及び 3 つのヘルパープラスミドが使用される。各プラスミドは [REDACTED] の制御下において抗 BCMA CAR、Gag/Pol、Rev 又は VSV-G の遺伝子をそれぞれ含む。プラスミド管理項目として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、エンドトキシン及び無菌が設定されている。

#### 2.1.2 ウイルスベクター產生用の細胞基材の調製及び管理

ウイルスベクターの產生用細胞として、HEK293T 細胞が使用されている。ATCC より入手した HEK293T 細胞 ([REDACTED] [REDACTED]) を起源とし、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPC に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A (R1) 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。実施された外来性感染性物質に対する試験は表 1 のとおりである。これらの試験の結果、実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかつた。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

表1 外来性感染性物質に対する試験

<i>in vitro</i> ウイルス試験*1
<i>in vivo</i> ウイルス試験（乳飲みマウス、成熟マウス、モルモット及び発育鶏卵）
マウス抗体産生試験
ウシウイルス試験（HA 及び CPE*2、免疫蛍光染色（BVDV、BAV、BPV、BRSV、Reo、BTV 及び RABV））
ブタウイルス試験（HA 及び CPE（Vero 細胞及び PK15 細胞）、免疫蛍光染色（TGEV、PAV、PPV 及び PHEV））
<i>in vitro</i> ヒトウイルス試験（HTLV-1、HTLV-2、HIV-1、HIV-2、HBV、HCV、HHV-6、HHV-7、HHV-8、CMV、EBV 及び PVB19）
透過型電子顕微鏡観察
逆転写酵素活性試験
RCR（GALV、amphotropic）
無菌試験
マイコプラズマ試験

\*1：指標細胞として、MCB では [REDACTED] 細胞、[REDACTED] 細胞及び [REDACTED] 細胞が、WCB 及び EPC では [REDACTED] 細胞、[REDACTED] 細胞及び [REDACTED] 細胞が使用された。

\*2：指標細胞として、MCB では [REDACTED] 細胞及び [REDACTED] 細胞が、WCB 及び EPC では [REDACTED] 細胞及び [REDACTED] 細胞が使用された。

### 2.1.3 ウイルスベクターの製造方法

ウイルスベクターの製造工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED]、  
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 並びに [REDACTED]、充填及び試験の各工程からなる。

重要工程は、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 並びに [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の各工程とされている。

ウイルスベクターの製造工程は、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.1.4 ウイルスベクターの外来性感染性物質の安全性評価

ウイルスベクターの製造工程で使用される HEK293T 細胞以外の生物由来原料等は表2のとおりであり、FBS①以外はいずれも生物由来原料基準への適合性が確認されている。

MCB の調製に用いられた FBS①は、カナダ及び米国を原産国とする健康なウシの血液に由来する。製造工程においてウイルス不活化・除去能が評価された工程はないが、フィルターろ過により病原体の除去が行われたものであり、外来性ウシウイルス否定試験、エンドトキシン試験、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験が実施されている。また、当該 FBS を使用して調製された MCB に対し、表1のとおりウシウイルス否定試験が実施され、ウシ由来ウイルスは検出されないことが確認されている。なお、原材料の血液は、カナダで採取されたもの、及び米国が OIE において BSE の病原体の伝播のリスクが無視できることとされた国として認定された 2013 年以前に採取されたものであるが、「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号及び薬食安発第 0801001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び安全対策課長通知）に従って評価した結果、BSE に関する一定の安全性を確保する目安を満たすことが確認されている。

表2 HEK293T 細胞以外の生物由来原料等

原料等名	動物	使用部位	使用工程
FBS①	ウシ	血液	MCB の調製
FBS②	ウシ	血液	[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]
ガゼイン加水分解物	ウシ	乳	[REDACTED]
HSA	ヒト	血液	[REDACTED]

ウイルスベクターの生産培養終了後の [REDACTED] に対しては、2.1.7 に示すとおり、ウイルスベクターの規格試験として外来性感染性物質に係る試験が実施される。

### 2.1.5 ウイルスベクターの製造工程の開発の経緯

ウイルスベクターの開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである。なお、非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製造に用いられたウイルスベクターの製法は表 3 のとおりである。

- ・ 製法 A から製法 B : [REDACTED] の変更、[REDACTED] の変更
- ・ 製法 B から製法 C (申請製法) : [REDACTED] の変更、[REDACTED] 追加、[REDACTED]  
■ の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後のウイルスベクターの同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている。

表 3 非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製造に用いられたウイルスベクターの製法

製法	使用された非臨床試験又は臨床試験		
製法 A	[REDACTED]	試験、[REDACTED]	試験、[REDACTED]
製法 B	[REDACTED]	試験、[REDACTED]	試験、[REDACTED]
製法 C (申請製法)	-		

### 2.1.6 ウイルスベクターの特性

#### 2.1.6.1 構造及び特性

実施された特性解析は表 4 のとおりである。

表 4 特性解析における評価項目

ウイルスベクターに対する特性解析	構成タンパク質及び酵素タンパク質 (VSV-G、逆転写酵素、インテグラーゼ、Gag ポリタンパク質及びその分解産物 ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]))、[REDACTED]、[REDACTED]、不純物 (*不純物A ([REDACTED]))、RCL、プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来 DNA ([REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])、宿主細胞由来タンパク質、残存 *不純物B、残存 *不純物C)
ウイルスベクターにより遺伝子改変した本品構成細胞に対する特性解析	[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、染色体へのウイルスベクターの遺伝子挿入解析 (5.2.1 参照)

#### 2.1.6.2 目的物質由来不純物/製造工程由来不純物

\*不純物A ([REDACTED]) 及び RCL が目的物質由来不純物とされた。また、プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来 DNA (gDNA)、宿主細胞由来タンパク質、\*不純物B 及び \*不純物C が製造工程由来不純物とされた。製造工程由来不純物は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] はウイルスベクターの規格及び試験方法により管理される。RCL の発現はこれまでに製造されたロットでは認められていない。

### 2.1.7 ウイルスベクターの管理

ウイルスベクターの規格及び試験方法として、性状、確認試験 (■法、■法)、■、■、■、純度試験 (■、■、■)、■、■)、■、■)、エンドトキシン、マイコプラズマ (未精製バルクハーベストに対する試験)、無菌、RCL (■及び■)、ウイルス試験 (■に対する外来性ウイルス試験 (■及び *in vitro* ウイルス試験 (■細胞、■細胞、■細胞、■細胞及び■細胞))、■、力価 (■への遺伝子導入による■) 及び生物活性 (抗 BCMA CAR 発現 T 細胞の■) が設定されている。

### 2.1.8 ウイルスベクターの安定性

ウイルスベクターの主な安定性試験の概略は、表5のとおりである。

表5 ウイルスベクターの主要な安定性試験の概略

試験名	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 A	3	[REDACTED] °C	[REDACTED] カ月	[REDACTED] ゴム栓付き [REDACTED] バイアル
	製法 B	4		[REDACTED] カ月 *1	
	申請製法	5		[REDACTED] カ月 *2	
加速試験	申請製法	4	[REDACTED] °C	[REDACTED] カ月	
苛酷試験	申請製法	1	[REDACTED] °C	[REDACTED]	
		1	[REDACTED] °C	[REDACTED]	
		1	[REDACTED]	[REDACTED]	

長期保存試験(40℃)において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験 ( $40^{\circ}\text{C}$ ) では、 $\square$  の上昇傾向、 $\square$  、生物活性（抗 BCMA CAR 発現 T 細胞の

）及び力値（遺伝子導入による■ ■ ■ ■ ■ ）の減少傾向が認められた。

苛酷試験 (℃) では、[REDACTED]、生物活性 (抗 BCMA CAR 発現 T 細胞の [REDACTED] [REDACTED]) 及び力価 (遺伝子導入による [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]) の減少傾向が認められた。

苛酷試験 (■ °C) では、苛酷試験 (■ °C) で認められた変化に加え、■ ■ 時点で力価 (遺伝子導入による■ ■ ■ ■ ) の低下が認められた。

苛酷試験 ( ) では、生物活性 (抗 BCMA CAR 発現 T 細胞の ) 及び力価 (遺伝子導入による ) の減少傾向が認められた。

以上より、ウイルスベクターの有効期間は、[REDACTED] ゴム栓付き [REDACTED] バイアルを用いて [REDACTED] で保存するとき、■カ月とされた。

## 2.2 製品

### 2.2.1 製品及び処方並びに製品設計

製品は、EVA 製凍結保存バッグ<sup>1)</sup>あたり、用法及び用量又は使用方法に定める抗 BCMA CAR 発現 T

1) 容量の異なる3種類のバッグ(50mL、250mL、500mLサイズ)が用いられ、それぞれ細胞懸濁液10~30mL、30~

細胞数となるよう調製された構成細胞を含有する。製品には、Plasma-Lyte A 及び CryoStor CS10 が副成分として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製品の製造工程は、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]、充填・表示、包装・凍結・保管・試験並びに保管の各工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の各工程とされている。

製品の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.2.3 外来性感染性物質の安全性評価

#### 2.2.3.1 患者由来末梢血単核球

製品の原料となる患者由来末梢血単核球は、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）のヒト細胞組織原料基準における採取方法、記録等に係る要件に適合するものである。アフェレーシス実施前に医療機関において患者に対して問診が実施され、必要に応じて CMV、HBV、HCV 及び HIV の感染症検査が実施される。

#### 2.2.3.2 患者由来末梢血単核球以外の生物由来原料等

製造工程で使用される患者由来末梢血単核球以外の生物由来原料等は表 6 のとおりであり、いずれも生物由来原料基準への適合性が確認されている。

表 6 製造工程で使用される患者由来末梢血単核球以外の生物由来原料等

原料等名	動物	由来	使用工程
HSA	ヒト	血液	[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]に使用する）成分
ヒト [REDACTED] 血清	ヒト	血液	[REDACTED]（[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]に使用する）成分
ウシトロンビン	ウシ	血漿及び肺	[REDACTED]
ヒトトランスフェリン	ヒト	血液	[REDACTED]（[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]に使用する）成分
抗 [REDACTED] 抗体	マウス	ハイブリドーマ細胞	[REDACTED]
抗 [REDACTED] 抗体	マウス	ハイブリドーマ細胞	[REDACTED]

#### 2.2.4 製造工程の開発の経緯

製品の開発過程における主な変更点は表 7 のとおりである。なお、非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製法は表 8 のとおりであり、製造販売される製品は、製法 V で製造される。

これらの製法変更に伴い、製法の変更前後において製品の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている。

70 mL、55～100 mL が充填される。

表7 製品の製造工程の変更

製法	変更等
製法 I から製法 II	[REDACTED] を追加
製法 II から製法 III	[REDACTED] 並びに [REDACTED] 及び [REDACTED] の変更、[REDACTED] の変更、 [REDACTED] の変更
製法 III から製法 IV	[REDACTED] の追加、[REDACTED] の変更、 [REDACTED] の追加、[REDACTED] の変更
製法 IV から製法 V (申請製法)	[REDACTED] の追加、 [REDACTED] を削除、 [REDACTED] を追加、[REDACTED] の削除

表 8 非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製法

表3. 非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製法	
製法	使用された非臨床試験又は臨床試験
製法I	■試験、■試験
製法II	■試験、■試験
製法III	■試験、■試験、■試験
製法IV	■試験、■試験
製法V（申請製法）	-

## 2.2.5 特性

#### 2.2.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は表 9 のとおりである。

表9 構成細胞の特性解析における評価項目

構造及び細胞学的特性	抗 BCMA CAR タンパク質の一次アミノ酸配列、形質導入率、導入遺伝子コピー数、ウイルスベクターの遺伝子挿入解析（5.2.1 参照）、T 細胞サブセット解析（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）
生物学的特性	BCMA 結合活性、BCMA 抗原特異的 T 細胞活性化、BCMA 抗原特異的刺激応答性サイトカイン産生量（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）、BCMA 抗原特異的な [REDACTED] 及び [REDACTED]、BCMA 抗原特異的細胞傷害活性、BCMA 誘導性の [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
純度	細胞生存率、目的外細胞（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）、残存ウイルスベクター、[REDACTED] タンパク質、プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来 DNA (gDNA)、宿主細胞由来タンパク質、*不純物 B 、*不純物 C 、*不純物 D 、*不純物 E 、*不純物 F 、*不純物 G 、*不純物 H 、*不純物 I 、*不純物 J 、*不純物 K 、*不純物 L 、*不純物 M

#### 2.2.5.2 製造工程由來不純物

残存ウイルスベクター、■タンパク質、プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来 DNA (gDNA)、宿主細胞由来タンパク質、\*不純物B、\*不純物C、\*不純物D、\*不純物E、\*不純物F、\*不純物G、\*不純物H、\*不純物I、\*不純物J、\*不純物K 及び \*不純物L が製造工程由来不純物とされた。

残存ウイルスベクターを除く製造工程由来不純物について、製品中の推定残存量から算出された投与1回あたりの推定曝露量でのヒトへの安全性上の懸念は低いとされ、製造工程由来不純物に関する管理

項目は設定されていない。

残存ウイルスベクターに対する製造工程の除去性能は、製法Ⅲ及びⅣで評価され、最終製品中の残存量は定量限界 (■ ■ /mL) 未満であることが確認されている。なお、申請製法と製法Ⅲ及びⅣのウイルスベクターの除去性能は同等であることが確認されている。

## 2.2.6 製品の管理

製品の規格及び試験方法として、性状、確認試験（[REDACTED]法）、純度試験（[REDACTED]、  
■ [REDACTED]、■ [REDACTED] ■ [REDACTED]）、エンドトキシン、無菌、マイコプラズマ、[REDACTED]、生物  
活性（[REDACTED]）及び含量（抗 BCMA CAR 発現 T 細胞数）が設定されている。

### 2.2.7 製品の安定性

製品の主な安定性試験の概略は、表 10 のとおりである。

表 10 製品の主要な安定性試験の概略

\*1:1ロットで12カ月、2ロットで■カ月の成績が得られている。

\*2 : PBMC の調製工程は、製法IVとは異なる製造所で行われた。

\*3: 本製品は、表面を保護する漆喰で作成された製造所で販売されています。

\*4：12カ月まで安定性試験を継続中。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の低下が認められた。

使用時安定性試験では、解凍後 [ ] 時点で [ ] 及び [ ] の低下傾向が認められた。

以上より、製品の有効期間は、EVA 製凍結保存バッグを用いて-130°C以下で保存するとき、12カ月とされた。また、解凍後、室温で1時間以内に投与を完了することとされた。

### 2.3 QbD

製品の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定 :

製造工程由来不純物及び製品特性について、本品の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- ウイルスベクターの CQA

[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、  
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、  
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、無菌、バイオバーデン、  
エンドトキシン、マイコプラズマ、外来性ウイルス、RCL、 \*不純物M 、 \*不純物N  
、 \*不純物C 、 \*不純物B 、 [REDACTED] 及び [REDACTED]

- 製品の CQA

無菌、マイコプラズマ、エンドトキシン、RCL、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]  
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、  
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、  
[REDACTED]、[REDACTED] 、 \*不純物N 、 [REDACTED] 、 \*不純物M 、 \*不純物C 、  
[REDACTED] 及び \*不純物B

- 工程の特性解析 :

CQA への影響に基づくリスクアセスメントにより工程パラメータが分類され、各工程の特性解析が実施された。

- 管理方法の策定 :

上記の工程の特性解析を含む工程知識に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理、並びに規格及び試験方法の組合せにより本品の品質管理戦略が構築され、本品の特性が適切に管理されていることが確認された（製造工程由来不純物の管理については、2.2.5.2 参照）。

### 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、ウイルスベクター及び製品の品質は適切に管理されていると判断した。

### 3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本品の効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、以下に示す *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の成績が提出されたほか、ヒト BL 細胞株を静脈内に移植した NSG マウスに本品を投与することにより抗腫瘍効果を評価した *in vivo* 試験等の成績が提出された。なお、各試験で使用された本品は、健康成人由来 PBMC を用いて、製法■（2.2.4 参照）をスケールダウンした製法で製造された。

#### 3.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1 標的細胞の BCMA mRNA 発現レベル及び BCMA 発現量と本品による IFN- $\gamma$ 産生との相関 (CTD 4.2.1.1.1)

種々の腫瘍細胞株における BCMA mRNA の発現レベル及び BCMA 抗原の発現量が、RT-qPCR 法及び

フローサイトメトリー法により検討された。その上で、各腫瘍細胞株 ( $5 \times 10^4$  個) と本品（総 T 細胞数として  $5 \times 10^4$  個）を共培養した際の本品の IFN- $\gamma$  産生量が ELISA 法により評価された。

その結果、BCMA 非発現あるいは低発現腫瘍細胞株（ML 由来 K562 細胞、ALL 由来 NALM-6 細胞及び NALM-16 細胞、MCL 由来 REC-1 細胞並びに HL 由来 HDLM-2 細胞）との共培養では、本品による IFN- $\gamma$  産生は検出されない、もしくはほとんど産生されなかった。一方、BCMA を強制発現させた K562.BCMA (16) 細胞<sup>2)</sup> 及び K562.BCMA (B5) 細胞<sup>3)</sup>、並びに BCMA を発現する腫瘍細胞株（MM 由来 RPMI-8226 細胞、CLL 由来 MEC-1 細胞、MCL 由来 JeKo-1 細胞、HL 由来 RPMI-6666 細胞、BL 由来 Daudi 細胞及び Ramos 細胞）との共培養では、本品による IFN- $\gamma$  産生が確認された（表 11 及び表 12）。

以上より、BCMA 発現量が異なる腫瘍細胞株と本品を共培養した結果、本品による IFN- $\gamma$  産生は BCMA mRNA の発現レベル及び BCMA 抗原の発現量と相関することが示された。

表 11 本品の IFN- $\gamma$  産生と各種細胞の BCMA mRNA 発現レベルとの相関関係

腫瘍細胞株		BCMA mRNA ( $\Delta Ct^*$ )	IFN- $\gamma$ 産生量 (ng/mL)	
			n	平均値±標準誤差 (n=1 の場合は個別値)
K562 細胞	ML 細胞株	12.0	1	0
HDLM-2 細胞	HL 細胞株	11.4	1	0
NALM-16 細胞	ALL 細胞株	6.6	1	0
NALM-6 細胞	ALL 細胞株	5.4	1	0
JeKo-1 細胞	MCL 細胞株	0.9	4	13.4±1.7
MEC-1 細胞	CLL 細胞株	1.0	6	16.1±1.6
Daudi 細胞	BL 細胞株	1.3	6	36.0±4.8
RPMI-6666 細胞	HL 細胞株	0.1	6	32.5±5.6

\* : RT-qPCR 法により測定した BCMA mRNA の相対的発現レベルを、ハウスキーピング遺伝子と比較した際の増幅サイクル時間の差

表 12 本品の IFN- $\gamma$  産生と各種細胞の BCMA 発現量との相関関係

腫瘍細胞株		BCMA 発現量*		IFN- $\gamma$ 産生量 (ng/mL)	
		n	平均値±標準誤差 (n=1 の場合は個別値)	n	平均値±標準誤差 (n=1 の場合は個別値)
K562 細胞	ML 細胞株	12	0	1	0
K562.BCMA (16) 細胞	ML 細胞株	7	5061±429	6	46±5
K562.BMCA (B5) 細胞	ML 細胞株	12	76942±6758	6	47±3
NALM-6 細胞	ALL 細胞株	3	0	1	0
NALM-16 細胞	ALL 細胞株	3	0	1	0
REC-1 細胞	MCL 細胞株	3	0	1	0
HDLM-2 細胞	HL 細胞株	12	0	1	0
JeKo-1 細胞	MCL 細胞株	5	222±138	4	13±2
Daudi 細胞	BL 細胞株	9	1173±234	6	36±5
RPMI-6666 細胞	HL 細胞株	3	1219±67	6	32±6
Ramos 細胞	BL 細胞株	3	1713±220	4	28±6
MEC-1 細胞	CLL 細胞株	3	3173±351	6	16±2
RPMI-8226 細胞	MM 細胞株	3	12590±1276	5	37±3

\* : 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 BCMA 発現量を、結合数が既知の抗体と比較したときの相対量

<sup>2)</sup> K562 細胞に BCMA 遺伝子を導入し、BCMA 発現量が中程度の細胞をクローニングした細胞株

<sup>3)</sup> K562 細胞に BCMA 遺伝子を導入し、BCMA 発現量が高い細胞をクローニングした細胞株

### 3.1.2 本品による BCMA 依存的細胞傷害作用 (CTD 4.2.1.1.1)

本品又は陰性対照として bb612 細胞<sup>4)</sup>を以下に示す標的細胞とそれぞれ共培養した際の生細胞数がフローサイトメトリー法により測定され、BCMA 非発現細胞の生存細胞数に対する BCMA 発現細胞の生存細胞数の比率から細胞傷害活性が評価された。その結果、本品は、BCMA 非発現の K562 細胞に対しては細胞傷害作用を示さなかつたが、BCMA 強制発現 K562-BCMA 細胞<sup>5)</sup>及び BCMA 発現細胞の MM 由来 RPMI-8226 細胞に対しては、エフェクターT 細胞と標的腫瘍細胞の比（以下、「E/T 比」）に相関する細胞傷害活性を示した。一方、bb612 細胞ではこれらの細胞に対する細胞傷害活性はほとんど認められなかつた。

- K562 細胞及び K562-BCMA 細胞を 1:1 の割合で混合した標的細胞懸濁液に対し、E/T 比：0.5、1.7 及び 5.0 で本品又は bb612 細胞と共に培養。
- K562 細胞及び RPMI-8226 細胞を 1:1 の割合で混合した標的細胞懸濁液に対し、E/T 比：0.7、2.2、6.7 及び 20.0 で本品又は bb612 細胞と共に培養。

### 3.1.3 本品の BCMA 依存的増殖 (CTD 4.2.1.1.1)

本品を細胞質蛍光色素 (CellTrace Violet) で染色し、本品単独、BCMA 非発現の K562 細胞との共培養 (1:1)、及び BCMA 強制発現 K562-BCMA 細胞との共培養 (1:1) を行った際の本品の細胞増殖能が、フローサイトメトリー法<sup>6)</sup>により評価された。その結果、本品は K562-BCMA 細胞と共に培養した場合にのみ増殖することが示された。

## 3.2 *in vivo* 試験

### 3.2.1 ヒト MM 細胞株皮下移植 NSG マウスにおける本品の薬理活性の評価 (CTD 4.2.1.1.4)

雌性 NSG マウスにヒト MM 由来 RPMI-8226 細胞を皮下移植し、移植した腫瘍組織が約 400 mm<sup>3</sup> となった時点で、培養培地のみ (Vehicle)、総 T 細胞数として  $1.0 \times 10^7$  個の本品又は陰性対照として bb612 細胞<sup>4)</sup>が単回静脈内投与された（各群 n=10）。投与日を試験 1 日目として 50 日間、Vehicle 群、bb612 細胞投与群及び本品投与群の抗腫瘍活性<sup>7)</sup>、体重の推移及び生存率が評価された。その結果、Vehicle 群及び bb612 細胞投与群 (CAR 発現 T 細胞として  $3.28 \times 10^6$  個) では腫瘍組織の体積の減少は認められず、体重減少は認められなかつたが、両群ともにすべての被験動物が 29 日目までに腫瘍関連死（人道的理由による安楽死）が認められ、50 日目における生存率は 0% であった。一方、本品投与群 (CAR 発現 T 細胞として  $6.16 \times 10^6$  個) では、試験 19 日目までに腫瘍組織の消失が確認され、体重増加が認められた。50 日目における生存率は 100% であった。

### 3.2.2 ヒト MM 細胞株皮下移植 NSG マウスにおける本品による用量依存的抗腫瘍効果の評価 (CTD 4.2.1.1.5)

雌性 NSG マウスにヒト MM 由来 RPMI-8226 細胞を皮下移植し、移植した腫瘍組織の体積が約 130

<sup>4)</sup> シグナル伝達ドメインを欠失した不活性 CD19 CAR を発現させた T 細胞であり、健康成人由来 PBMC を用いて、製法■ (2.2.4 参照) をスケールダウンした製法で製造された。

<sup>5)</sup> ML 由来 K562 細胞に BCMA 遺伝子を導入した細胞株

<sup>6)</sup> 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現象を観察することで細胞増殖能の代替評価とした。

<sup>7)</sup> RPMI-8226 細胞移植組織の体積を測定することにより評価された。

$\text{mm}^3$  となった時点で、培養培地のみ (Vehicle) 又は総 T 細胞数として  $1.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^7$  個 (CAR 発現 T 細胞として  $6.16 \times 10^5 \sim 6.16 \times 10^6$  個) の本品が単回静脈内投与された (各群 n=9)。投与日を試験 1 日目として 23 日間、抗腫瘍活性<sup>7)</sup>、体重の推移及び生存率が評価された。その結果、Vehicle 群では体重増加が認められ、腫瘍組織の体積の減少は認められなかった。一方、本品投与群のうち、CAR 発現 T 細胞として  $6.16 \times 10^5$  個以上の用量群では 20 日目までに腫瘍組織が消失し、体重増加が確認された。なお、最高用量の  $6.16 \times 10^6$  個の用量群では腫瘍組織の縮小が早期に認められ、12 日目に 6/9 例、20 日目に全例で腫瘍組織が消失した。一方、CAR 発現 T 細胞として  $6.16 \times 10^5 \sim 6.16 \times 10^6$  個の用量群では腫瘍組織の減少は認められなかった。なお、23 日目まですべての群のすべての被験動物が生存していた。

### 3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の効果について、以下のとおり説明している。

*in vitro* 試験により、本品は、BCMA 依存的に IFN- $\gamma$  産生、増殖及び細胞傷害活性を示すことが確認された。また、*in vivo* 試験において、BCMA を発現するヒト MM 細胞株が移植されたマウスに対し、本品を単回静脈内投与することによって、BCMA を発現する腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果及び生存期間の延長が認められた。

以上の結果より、本品は BCMA 依存的に MM 細胞を認識し、細胞傷害活性を示すと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 4. 製品の非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床体内動態に関する試験として、以下に示す資料が提出された。なお、試験で使用された本品は、健康成人由来 PBMC を用いて、製法■ (2.2.4 参照) をスケールダウンした製法で製造された。

### 4.1 ヒト MM 細胞株皮下移植 NSG マウスにおける本品の細胞動態及び生体内分布の評価 (CTD)

#### 4.2.2.7.1)

雌性 NSG マウスにヒト MM 由来 RPMI-8226 細胞を皮下移植し、移植した腫瘍組織が約  $150 \text{ mm}^3$  となった時点で、総 T 細胞数として  $5.0 \times 10^6$  個 (CAR 発現 T 細胞として  $3 \times 10^6$  個) の本品が単回静脈内投与された (n=14)。また、腫瘍細胞株を移植しない雌性 NSG マウス (非処置マウス) にも同様に本品が単回静脈内投与された (n=14)。投与日を試験 1 日目として 29 日間、末梢血中の CD3 陽性 CAR 発現 T 細胞数及び CD3 陽性 T 細胞数がフローサイトメトリー法により、腫瘍組織中の CD3 陽性 T 細胞の割合<sup>8)</sup> が IHC 法により評価された。また、本品の骨髄、腎臓、肝臓、肺、脾臓における分布が、CD3 陽性 T 細胞数の割合<sup>8)</sup> を IHC 法で測定することにより評価された。さらに、血清中の sBCMA 濃度が ELISA 法により、腫瘍組織における BCMA 発現 RPMI-8226 細胞の割合<sup>8)</sup> が IHC 法により評価された。

非処置マウス群では、末梢血中の CD3 陽性 CAR 発現 T 細胞数及び CD3 陽性 T 細胞数の平均値は試験 2 日目にピークを示し、その後試験 29 日目まで減少した。CD3 陽性 T 細胞は、肝臓、腎臓及び骨髄ではほとんど認められず (それぞれ組織全体の 1% 未満)、脾臓及び肺では 8 日目及び 15 日目にピークを示したもの、

<sup>8)</sup> 骨髄、腎臓、肝臓、肺、脾臓又は腫瘍組織のスライド標本が作製され、観察された視野中の全細胞数を 100% として、染色された細胞の割合が目視で評価された。

それぞれ組織全体の25%以下であった。また、血清中にsBCMAは検出されなかった。

一方、腫瘍移植NSGマウス群では、末梢血中のCD3陽性CAR発現T細胞数は、2日目に1回目のピークを示した後、8日目にかけて減少し、11日目に2回目のピークを示した後、29日目まで減少した（図1）。末梢血中のCD3陽性T細胞数も同様の推移を示した。腫瘍組織の体積は、18日目には検出不能となった（図1）。申請者は、末梢血中のCD3陽性CAR発現T細胞数の2回目のピークは初回のピークと比べ約20倍の高値を示しているが、当該高値はBCMA発現腫瘍細胞を認識することで本品の増殖が刺激されたためであり、腫瘍が縮小するにつれて、末梢血中のCD3陽性CAR発現T細胞数も減少したと説明している。

また、腫瘍組織中のCD3陽性T細胞の割合<sup>8)</sup>は経時的に増加し、一方、腫瘍組織中のBCMA発現細胞の割合<sup>8)</sup>は減少した。肺、肝臓、脾臓、腎臓及び骨髄におけるCD3陽性T細胞の割合<sup>8)</sup>は8日目又は15日目に一過性の増加（それぞれ組織全体の50～75%、25～50%、50～75%、1～5%、1～5%）を示した。

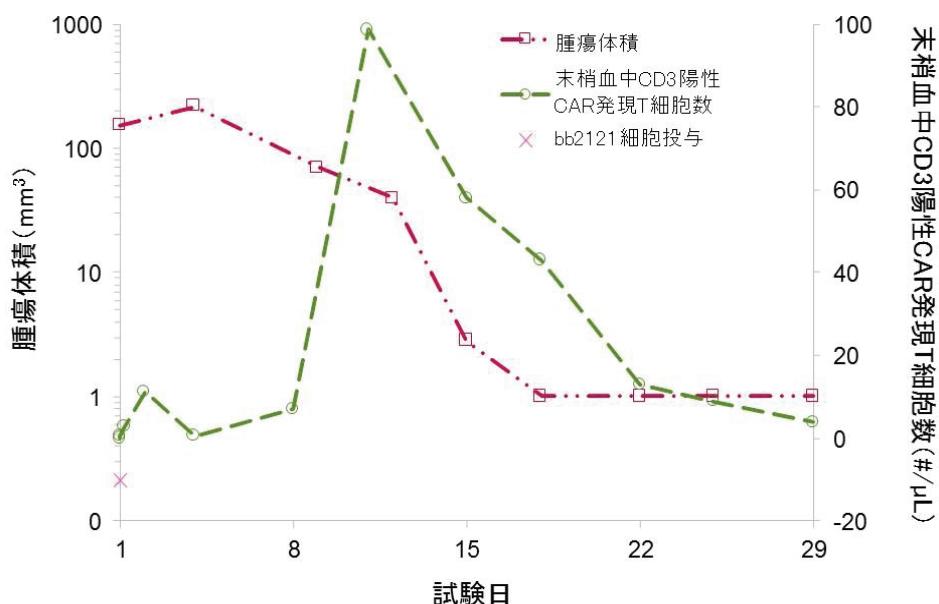


図1 ヒトMM細胞株皮下移植NSGマウスにおける本品及び腫瘍体積の推移

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本品の非臨床体内動態に関する申請者の説明を了承した。

### 5. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床安全性に関する資料として、マウスMMモデルに本品を投与した薬理試験、レンチウイルスベクターの遺伝子挿入部位解析、*in vitro* IL-2 依存的細胞増殖解析及びヒト細胞膜タンパク質発現細胞を用いたBCMA scFvの結合試験の成績に加え、不純物及び副成分の安全性を評価した資料が提出された。

#### 5.1 一般毒性の評価

本品はヒトT細胞から製造されるCAR発現T細胞製品であり、ヒトBCMAに特異的に作用することから、従来の一般毒性試験から得られる安全性情報は限定的との判断のもと、ヒトMM細胞株を移植した担癌

モデル動物に本品を投与した*in vivo*薬理試験等において、本品の一般毒性が評価された。

### 5.1.1 マウス MM モデルに本品を投与した試験（CTD 4.2.1.1.4 及び 4.2.1.1.5）

ヒトMM細胞株（RPMI-8226細胞）を皮下に移植したNSGマウスに対して、本品を最大で $1 \times 10^7$ 個単回静脈内投与した試験（3.2.1及び3.2.2参照）において、生存率、一般状態及び体重が評価され、本品投与に起因する毒性は認められなかった。

## 5.2 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価

レンチウイルスベクターの染色体への組込みに伴う本品のがん化の可能性を評価するため、レンチウイルスベクターの遺伝子挿入部位解析及び本品の *in vitro* IL-2 依存的細胞増殖解析が実施された。

### 5.2.1 レンチウイルスベクターの遺伝子挿入解析（CTD 4.2.3.3.1.1<sup>9)</sup>）

ディープシーケンシングにより、レンチウイルスベクターの遺伝子挿入部位が確認され（表 13）、申請者は遺伝子挿入に起因する本品のがん化のリスクは示唆されなかつたと説明している。

表 13 レンチウイルスベクターの遺伝子挿入部位解析

試験系及び試験方法	結果
本品から抽出したゲノム DNA について、ディープシーケンシングによる遺伝子挿入部位の同定及び Shearing-Extension Primer Tag Selection/Ligation-Mediated PCR 法による挿入部位配列の特定が実施された。	<ul style="list-style-type: none"><li>遺伝子挿入部位には高度な多クローン性が認められた。</li><li>野生型レンチウイルスと同様の挿入パターン（CpG アイランド、DNase I 高感受性部位及び高 GC 含量領域への挿入）が認められた。</li><li>がん遺伝子等の発がんリスクが懸念される遺伝子の転写開始領域への選択的な挿入は認められなかつた。</li></ul>

### 5.2.2 *in vitro* IL-2 依存的細胞増殖解析（CTD 4.2.3.4.3.1<sup>9)</sup>）

本品をIL-2存在下及び非存在下で培養した*in vitro*増殖性試験（表14）において、IL-2非依存性の細胞増殖は認められず、本品のがん化のリスクは示唆されなかつた。

表 14 本品の *in vitro* IL-2 依存的細胞増殖解析

試験系及び試験方法	結果
本品を IL-2 存在下及び非存在下で培養し 30 日まで細胞数等が評価された。	IL-2 存在下では増殖傾向が認められた。一方、IL-2 非存在下では細胞数は経時に減少し、培養22日で検出されなくなつた。

## 5.3 ヒト細胞膜タンパク質発現細胞を用いた BCMA scFv の結合試験（CTD 4.2.3.7.7.3<sup>9)</sup>）

ヒト細胞膜タンパク質、細胞表面に固定化した分泌タンパク質又はヒト細胞膜タンパク質のヘテロダイマー計6,232種類を各々発現するHEK293細胞を用いて、本品との結合性が検討された。その結果、BCMAを含む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以外の16種類は対照群（抗BCMA CAR遺伝子非導入細胞）でも結合が認められたことから、本品はBCMAに特異的に結合すると申請者は説明している。

<sup>9)</sup> 参考資料として提出された。

## 5.4 不純物の安全性評価

最終製品に残存する可能性のある製造工程由来不純物は、残存ウイルスベクター、■タンパク質、宿主細胞由来DNA（gDNA）、宿主細胞由来タンパク質、プラスミド由来DNA、\*不純物C、\*不純物B、\*不純物D、\*不純物E、\*不純物F、\*不純物G、\*不純物H、\*不純物I、\*不純物J、\*不純物K及び\*不純物Lとされている。

申請者は、臨床投与量における本品中のこれらの不純物の推定残存量を踏まえ、各不純物について臨床使用経験、生理学的濃度等に基づく安全性評価を実施し、ヒトに対する安全性上の懸念はないと考察している。

## 5.5 副成分の安全性評価

本品の副成分は、複合電解質液（Plasma-Lyte A）及び凍結保存液（CryoStor CS10）である。申請者は、臨床投与量における本品中のこれらの副成分の含有量を踏まえ、各副成分の臨床使用経験等に基づく安全性評価を実施し、安全性上の懸念はないと考察している。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料及び以下の検討から、本品の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

### 5.R.1 生殖発生毒性について

機構は、本品を妊婦に投与した場合及び本品を投与された女性が妊娠した場合の胎児及び出生児への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

母体のT細胞は出生児において検出されることが報告されている（Lab Invest 2006; 86: 1185-92）ことから、理論的には、胎盤を介して胎児の血液中に本品に含まれるCAR発現T細胞が移行し、出生児に形質細胞の形質不全及び低γグロブリン血症を引き起こす可能性が示唆される。しかしながら、胎盤を介して胎児に移行するCAR発現T細胞の絶対量は少ないと考えられ、発育中の胎児においてBCMA陽性細胞が枯渇するリスクは極めて低いと考える。一方で、本品の投与前に実施されるLD化学療法に用いられるシクロホスファミド及びフルダラビンでは胎児の先天異常等のリスクが知られていることも踏まえ、妊娠可能な女性に対しては、本品投与中及び投与後は一定期間避妊するよう、添付文書において注意喚起する予定である。なお、本品の最新の治験安全性最新報告の調査単位終了日（20■年■月■日データカットオフ）時点で、本品投与後の妊娠又は妊娠中に本品が投与された患者は認められていない。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、現時点で本品の生殖発生毒性に関する情報は非常に限られていることから、製造販売後において本品が妊婦に投与された例を確認した場合には、胎児への影響について情報収集することが必要と考える。

## 6. 製品の臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

CRB-401 試験及びMM-001 試験から得られた情報により、本品の臨床体内動態が検討された。

## 6.1 CRB-401 試験 (CTD 5.3.5.2.2)

血中の本品由来の遺伝子量の推移が、CRB-401 試験の 62 例（パート A : 21 例、パート B : 41 例）において検討された。CRB-401 試験では、再発又は難治性の MM 患者を対象に、本品  $50 \times 10^6$ 、 $150 \times 10^6$ 、 $450 \times 10^6$  又は  $800 \times 10^6$  個の目標用量で単回静脈内投与された。血中の本品由来の遺伝子量は、本品投与前、本品投与後 2、4、7、9、11、14、21 日目及び 1、2、3、6、12、18、24 カ月目に採取された血液を検体とし、qPCR 法により測定された。

本品投与後、血中の本品由来の遺伝子量は急速に上昇し、目標用量  $50 \times 10^6$  個の群では投与後 7 日（中央値）、 $150 \times 10^6$ ～ $800 \times 10^6$  個の群では投与後 11 日（中央値）で最大となり、その後は二相性に減少した（図 2）。目標用量別の本品由来の遺伝子量に基づく細胞動態パラメータは表 15 のとおりであった。用量の増加に伴い曝露量 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-28days}$ 、 $AUC_{0-3M}$ 、 $AUC_{0-6M}$ 、 $AUC_{0-9M}$ ) も増大した。一方で、いずれの細胞動態パラメータも患者間のばらつきが大きく、目標用量全体にわたって本品の曝露量の分布は重複していた。

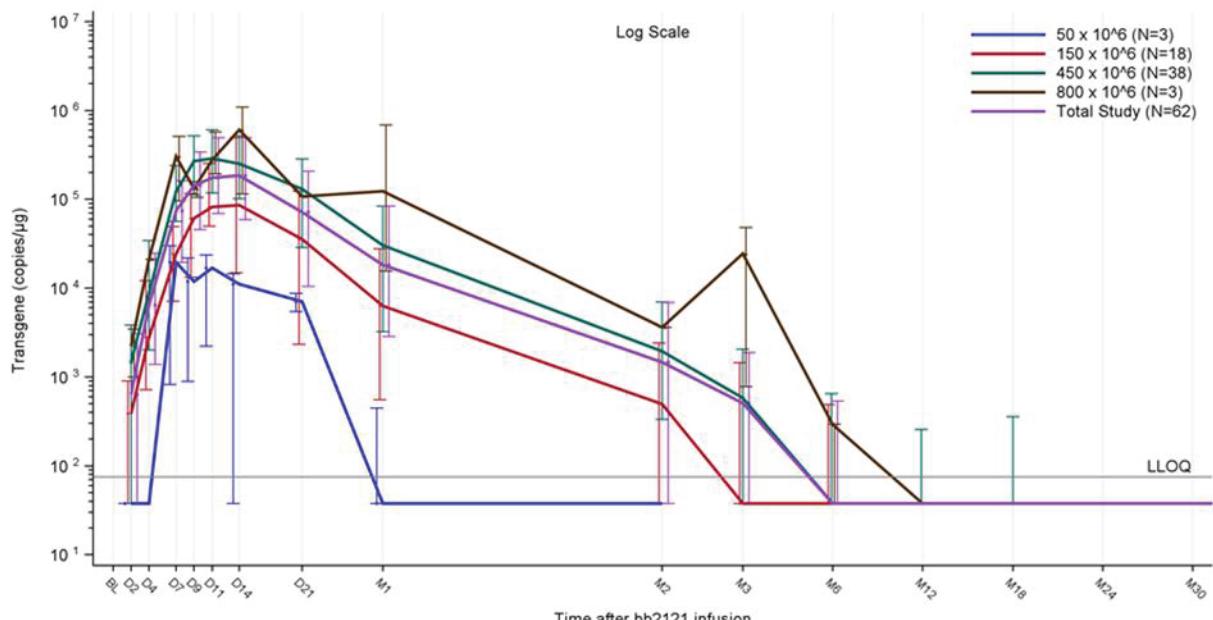


図 2 CRB-401 試験における目標用量別の本品由来の遺伝子量の推移

表 15 CRB-401 試験における目標用量別の本品由来の遺伝子量に基づく細胞動態パラメータ

細胞動態 パラメータ	本品目標用量 (CAR 発現 T 細胞数として)			
	50×10 <sup>6</sup> 個 N=3	150×10 <sup>6</sup> 個 N=18	450×10 <sup>6</sup> 個 N=38	800×10 <sup>6</sup> 個 N=3
C <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (copies/μg)	10,907 (245)	107,335 (489)	306,727 (133)	389,278 (114)
T <sub>max</sub> <sup>*2</sup> (days)	7 (7~10)	11 (4~22)	11 (7~20)	11 (10~14)
T <sub>last</sub> <sup>*2</sup> (days)	21 (10~30)	29.5 (14~344)	91 (14~555)	175 (90~178)
AUC <sub>0-28days</sub> <sup>*1</sup> (day · copies/μg)	82,184 (722)	1,141,448 (509)	3,483,374 (155)	5,166,140 (184)
AUC <sub>0-3M</sub> <sup>*1</sup> (day · copies/μg)	288,445 (n=1)	1,960,965 (468) (n=16)	4,264,100 (171) (n=36)	7,205,195 (262)
AUC <sub>0-6M</sub> <sup>*1</sup> (day · copies/μg)	288,445 (n=1)	2,614,645 (432) (n=13)	4,433,749 (179) (n=35)	7,432,030 (272)
AUC <sub>0-9M</sub> <sup>*1</sup> (day · copies/μg)	288,445 (n=1)	2,628,137 (433) (n=13)	4,465,385 (179) (n=35)	7,461,621 (270)

\*1：幾何平均 (CV (%)) (n=1 の場合は個別値)

\*2：中央値 (範囲)

## 6.2 MM-001 試験 (CTD 5.3.5.2.1)

血中の本品由来の遺伝子量の推移が、MM-001 試験の 136 例（外国人：127 例、日本人：9 例）において検討された。MM-001 試験では、再発又は難治性の MM 患者を対象に、本品 150×10<sup>6</sup>、300×10<sup>6</sup> 又は 450×10<sup>6</sup> 個の目標用量で単回静脈内投与された。血中の本品由来の遺伝子量は、本品投与前、本品投与後 2、4、7、9、11、14、21 日目及び 1、2、3、4、5、6、9、12、15、18、21、24 カ月目に採取された血液を検体とし、qPCR 法により測定された。

本品投与後、血中の本品由来の遺伝子量は急速に上昇し、目標用量 150×10<sup>6</sup> 個の群では投与後 14 日（中央値）、300×10<sup>6</sup> 及び 450×10<sup>6</sup> 個の群では投与後 11 日（中央値）で最大となり、その後は二相性に減少した（図 3）。目標用量別の本品由来の遺伝子量に基づく細胞動態パラメータは表 16 のとおりであった。用量の増加に伴い曝露量 (C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-28days</sub>、AUC<sub>0-3M</sub>、AUC<sub>0-6M</sub>、AUC<sub>0-9M</sub>) も増大した。一方で、いずれの細胞動態パラメータも患者間のばらつきが大きく、目標用量全体にわたって本品の曝露量の分布は重複していた。

また、表 16 の細胞動態パラメータに基づき、日本人患者と外国人患者における本品投与後の体内動態の類似性が考察された。申請者は、本品を目標用量 450×10<sup>6</sup> 個で投与された日本人患者における細胞動態パラメータは、同じ用量の本品を投与された外国人患者の約 60~70% であったが、いずれの細胞動態パラメータも CV は 100% を超えており、患者間でのばらつきの大きさを考慮すると、両集団での体内動態は類似していると考えると説明している。

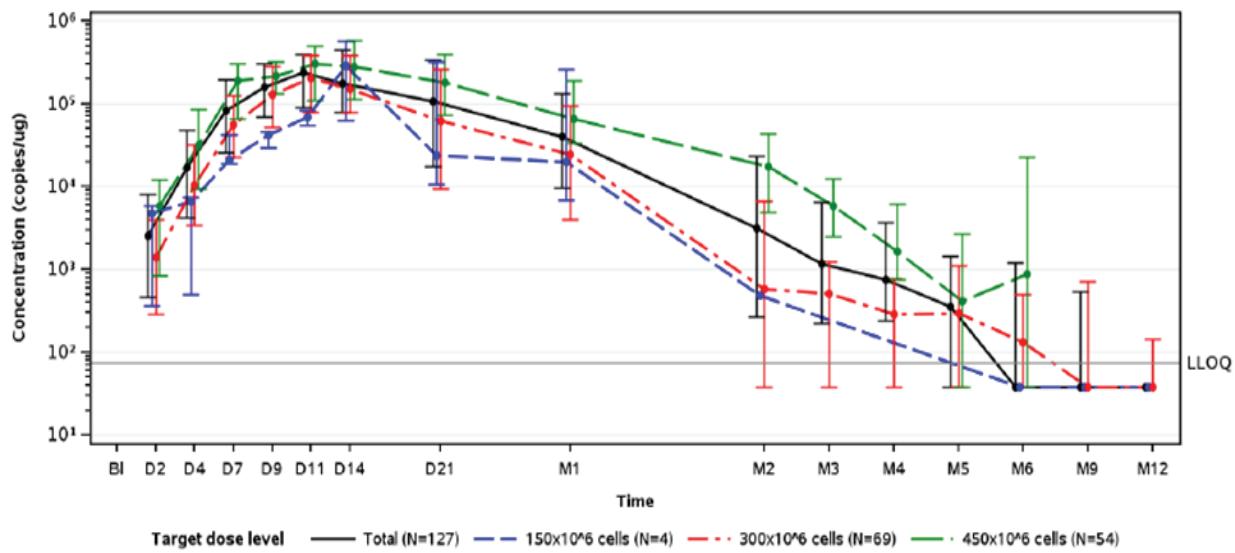


図3 MM-001 試験における目標用量別の本品由来の遺伝子量の推移

表16 MM-001 試験における目標用量別の本品由来の遺伝子量に基づく細胞動態パラメータ

細胞動態 パラメータ	本品目標用量 (CAR 発現 T 細胞数として)			
	外国人			
	150×10 <sup>6</sup> 個 N=4	300×10 <sup>6</sup> 個 N=69	450×10 <sup>6</sup> 個 N=54	450×10 <sup>6</sup> 個 N=9
C <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (copies/μg)	204,229 (169)	180,185 (210)	321,117 (126)	212,672 (139)
T <sub>max</sub> <sup>*2</sup> (days)	14 (11~14)	11 (7~30)	11 (7~28)	11 (7~14)
T <sub>last</sub> <sup>*2</sup> (days)	58 (29~142)	119 (21~365)	115 (22~184)	92 (28~183)
AUC <sub>0-28days</sub> <sup>*1</sup> (day · copies/μg)	1,942,929 (154)	2,138,414 (215) (n=68)	4,277,327 (152) (n=53)	2,629,818 (174)
AUC <sub>0-3M</sub> <sup>*1</sup> (day · copies/μg)	4,372,535 (1,023) (n=2)	2,952,312 (213) (n=62)	5,955,266 (170) (n=51)	3,636,213 (259)
AUC <sub>0-6M</sub> <sup>*1</sup> (day · copies/μg)	4,413,811 (997) (n=2)	3,249,486 (214) (n=59)	6,528,331 (180) (n=47)	3,863,743 (288)
AUC <sub>0-9M</sub> <sup>*1</sup> (day · copies/μg)	4,420,074 (993) (n=2)	3,276,494 (225) (n=56)	6,572,367 (181) (n=47)	3,910,822 (294)

\*1：幾何平均 (CV (%))

\*2：中央値 (範囲)

本品の体内動態と有効性の関連性が、AUC<sub>0-28days</sub>を指標に検討された。全奏効割合については、AUC<sub>0-28days</sub>の中央値は奏効患者 (93/125 例) で 4,626,382 day·copies/μg、非奏効患者 (32/125 例) で 845,455 day·copies/μg となり、奏効患者では非奏効患者と比較して 5.47 倍高かった。他の有効性評価項目に関しても AUC<sub>0-28days</sub>の中央値は奏効患者で高く、VGPR 未満の患者 (58/125 例) では 1,855,855 day·copies/μg であったのに対し VGPR 以上の患者 (67/125 例) では 5,087,097 day·copies/μg となり 2.74 倍、CR 未満の患者 (84/125 例) では 2,810,607 day·copies/μg であったのに対し CR 以上の患者 (41/125 例) では 5,231,339 day·copies/μg となり 1.86 倍高かった。また、AUC<sub>0-28days</sub>の四分位別に PFS の評価を行ったところ、AUC<sub>0-28days</sub>が低いほど PFS は短く、AUC<sub>0-28days</sub>の第 1 四分位では PFS の中央値が 3 カ月であったのに対し、第

2四分位以上では8カ月以上であった。以上より、申請者は、全奏効割合、VGPR以上の奏効割合、CR以上の奏効割合及びPFSについて、本品の曝露量との関連が認められると説明している。

本品の体内動態と安全性の関連性が、AUC<sub>0-28days</sub>を指標に検討された。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-28days</sub>の中央値は、CRSが発現しトリズマブの投与を受けた患者ではそれぞれ328,438 copies/μg及び4,452,614 day·copies/μg、CRSが発現したがトリズマブの投与を受けなかった又はCRSが発現していない患者ではそれぞれ232,703 copies/μg及び2,740,635 day·copies/μgであり、CRSが発現しトリズマブの投与を受けた患者でそれぞれ1.41倍及び1.62倍高かった。また、CRSが発現しステロイドの投与を受けた患者ではそれぞれ461,994 copies/μg及び6,786,554 day·copies/μg、CRSが発現したがステロイドの投与を受けなかった又はCRSが発現していない患者ではそれぞれ271,435 copies/μg及び3,061,572 day·copies/μgであり、CRSが発現しステロイドの投与を受けた患者でそれぞれ1.70倍及び2.22倍高かった。一方、治験責任医師により特定された神経障害<sup>10)</sup>及び好中球減少症については、本品の曝露量との関連性は認められなかった。以上より、申請者は、トリズマブ又はステロイドの投与が必要となったCRSについて、本品の曝露量との関連が認められると説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本品の臨床体内動態に関する申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表17に示す海外第I相試験1試験及び国際共同第II相試験1試験の計2試験の成績が提出された。

表17 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法及び用量の概略	主な評価項目
評価	海外	CRB-401	I	パートA： 再発又は難治性の MM患者  パートB： 再発又は難治性の MM患者	パートA： 24例  パートB： 43例	抗BCMA CAR 発現T細胞として以下の 用量を静脈内投与  パートA：50×10 <sup>6</sup> 個、150×10 <sup>6</sup> 個、450 ×10 <sup>6</sup> 個又は800×10 <sup>6</sup> 個を単回投与  パートB：150×10 <sup>6</sup> 個又は450×10 <sup>6</sup> 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	有効性 安全性
	国際共同	MM-001	II	再発又は難治性の MM患者	149例	抗BCMA CAR 発現T細胞として150× 10 <sup>6</sup> 個、300×10 <sup>6</sup> 個又は450×10 <sup>6</sup> 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

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「9. 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

<sup>10)</sup> CAR 発現T細胞に関する神経毒性と治験責任医師に判断された事象

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 海外臨床試験

#### 7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : CRB-401 試験 <2016 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 4 月 7 日] >)

再発又は難治性の MM 患者（目標登録症例数：（パート A）最大 30 例、（パート B）20～40 例）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試験が、米国の 9 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 18 のとおりであった。

表 18 主な選択・除外基準

<選択基準>	
• 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。	➢ 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。	➢ 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。	➢ パート A : BCMA 発現割合 50% 以上 ➢ パート B ✓ 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。	
<除外基準>	
• 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。

本試験には 2 つのパートが設定され、目的は以下のとおりとされた。

- パート A (用量漸増期) : BCMA 発現割合が高い腫瘍（骨髄中の形質細胞での BCMA 発現割合 50% 以上）を有する患者を登録し、本品の MTD 及び RP2D (目標用量) を決定する。
- パート B (用量拡大期) : パート A で決定した目標用量の安全性及び有効性を確認する。

パート B では 3 つのコホートが設定され、コホート 1 には主に BCMA 発現割合が低い（骨髄中の形質細胞での BCMA 発現割合 50% 未満）患者、コホート 2 には BCMA 発現割合が高い（骨髄中の形質細胞での BCMA 発現割合 50% 以上）患者を組み入れ、コホート 3 は BCMA 発現割合にかかわらず組入れ可能とされた。

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 発現 T 細胞として  $50 \times 10^6$  個、 $150 \times 10^6$  個、 $450 \times 10^6$  個又は  $800 \times 10^6$  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、抗 BCMA CAR 発現 T 細胞として  $150 \times 10^6$  個又は  $450 \times 10^6$  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±20%まで許容された。最良治療効果が SD 以上であった患者では、本品投与後 8 週以降に PD が確認された場合、抗 BCMA CAR 発現 T 細胞として  $150 \times 10^6$  個又は  $450 \times 10^6$  個の目標用量で本品の再投与が可能とされた。DLT を発現した患者は再投与を行わないこととされた。

また、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で前処置としてシクロホスファミド  $300 \text{ mg/m}^2$  及びフルダラビン  $30 \text{ mg/m}^2$  をいずれも 1 日 1 回 30 分かけて点滴静脈内投与する LD 化学療法を行うこととされた。本品の製造期間中に、病勢コントロールのためのブリッジング療法が許容された。パート B コホート 3 では、被験者が過去に受けたことのない治療薬及び骨髄腫治療は、ブリッジング療法として使用してはいけないこととされた。また、ブリッジング療法は LD 化学療法の開始日より 14 日前までに完了することとされた。

パート A では 24 例が登録され、全例が白血球アフェレーシスを受けたが、3 例（有害事象、医師の判断、患者による中止各 1 例）が本試験から離脱し、21 例が LD 化学療法及び本品の投与を受け、DLT 評価対象集団とされた。そのうち 8 例が本品の再投与を受けた。治験中止例は 18 例で、理由の内訳は疾患進行 15 例（ $50 \times 10^6$  個投与群：3 例、 $150 \times 10^6$  個投与群：3 例、 $450 \times 10^6$  個投与群：7 例、 $800 \times 10^6$  個投与群：2 例）、患者による中止 1 例（ $150 \times 10^6$  個投与群）、死亡 1 例（ $450 \times 10^6$  個投与群）、その他 1 例（ $150 \times 10^6$  個投与群）であった。

パート A の結果、本品投与後 21 日目までの DLT 評価期間において DLT は認められず、MTD は特定されなかった。パート 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 RP2D は安全性評価委員会により抗 BCMA CAR 発現 T 細胞として  $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$  個とされた。

パート B では 43 例が登録され、全例が白血球アフェレーシスを受けたが、2 例（医師の判断、疾患進行各 1 例）が本試験から離脱し、41 例が LD 化学療法及び本品の投与を受けた。そのうち 10 例が本品の再投与を受けた。治験中止例は 33 例で、理由の内訳は疾患進行 23 例（コホート 1・ $150 \times 10^6$  個投与群：1 例、コホート 1・ $450 \times 10^6$  個投与群：7 例、コホート 2・ $150 \times 10^6$  個投与群：5 例、コホート 3・ $450 \times 10^6$  個投与群：10 例）、患者の判断 5 例（コホート 1・ $150 \times 10^6$  個投与群：1 例、コホート 2・ $150 \times 10^6$  個投与群：2 例、コホート 3・ $450 \times 10^6$  個投与群：2 例）、死亡 5 例（コホート 1・ $450 \times 10^6$  個投与群：1 例、コホート 2・ $150 \times 10^6$  個投与群：2 例、コホート 3・ $450 \times 10^6$  個投与群：2 例）であった。本品の投与を受けた 41 例が主たる安全性及び有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、最後の患者への本品投与から 15 カ月以上経過した 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 PR 以上の最良治療効果を示した患者の割合（以下、「全奏効割合」）の結果は表 19 のとおりであった。

表 19 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 (%)					全体 62 例
	$50 \times 10^6$ 個 3 例	$150 \times 10^6$ 個 18 例	$450 \times 10^6$ 個 38 例	$800 \times 10^6$ 個 3 例	$150 \times 10^6 \sim$ $450 \times 10^6$ 個 56 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

安全性 (2020 年 4 月 7 日データカットオフ) について、本品投与集団 62 例において、本品投与後の死亡は 22 例 ( $50 \times 10^6$  個 : 3 例、 $150 \times 10^6$  個 : 7 例、 $450 \times 10^6$  個 : 10 例、 $800 \times 10^6$  個 : 2 例) に認められた。死因について、病勢進行による死亡例は 17 例 ( $50 \times 10^6$  個 : 3 例、 $150 \times 10^6$  個 : 5 例、 $450 \times 10^6$  個 : 8 例、 $800 \times 10^6$  個 : 1 例) 、有害事象による死亡例は 5 例 ( $150 \times 10^6$  個 : 死亡及び真菌感染各 1 例、 $450 \times 10^6$  個 : 多臓器機能不全症候群及び心肺停止各 1 例、 $800 \times 10^6$  個 : ムコール症 1 例) であった。有害事象による死亡例のうち、 $150 \times 10^6$  個の 1 例 (死亡)<sup>11)</sup> は本品初回投与後 8 週までに発現し、本品との因果関係は否定されなかった。

### 7.1.2 国際共同試験

#### 7.1.2.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : MM-001 試験 <20■ 年 ■ 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 12 月 21 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 150 例 (外国人コホート 140 例、日本人コホート 10 例)) 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試験が、本邦を含む 8 カ国の 24 施設 (日本 4 施設) で実施された。主な選択・除外基準は、表 20 のとおりであった。

<sup>11)</sup> 6■歳、男性、9 レジメンの化学療法歴あり。本品投与後 1 日目 (本品投与日) に Grade 2 の CRS、Grade 3 の発熱性好中球減少症、Grade 4 の血小板減少症及び Grade 3 のヘモグロビン低下を発現した。4 日目に CRS は回復したが好中球数減少は Grade 4 のままであり、8 日目に Grade 2 の CRS が再び発現し、低血圧、発熱、肝機能障害 (トランスアミナーゼ増加、ビリルビン増加) 等が認められた。副腎皮質ステロイドの予防投与及びトシリズマブ等で治療された結果、CRS は 12 日目に回復したが肝機能障害及び血球減少は持続した。51 日目に死亡が報告され、病理理解剖は拒否され実施されなかつたため原因は不明であった。治験担当医師により、死亡は本品投与と関連ありと判断された。

表 20 主な選択・除外基準

<選択基準>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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"> <li>➢ 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）。</li> <li>➢ 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 サイクル以上受けいなければならぬ。</li> <li>➢ 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。</li> <li>➢ 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）。</li> </ul> </li> <li>• 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"> <li>➢ 血清 M タンパク 1.0 g/dL 以上</li> <li>➢ 尿中 M タンパク 200 mg/24 h 以上</li> <li>➢ 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</li> </ul> </li> <li>• ECOG PS が 0 又は 1 の患者。</li> </ul>
<除外基準>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• 中枢神経系 (CNS) に骨髄腫病変を有する患者。</li> <li>• 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。</li> </ul>

本試験は、前治療期（スクリーニング後、白血球アフェレーシスから LD 化学療法までの期間、本品製造期間）、治療期（LD 化学療法開始時から本品投与までの期間）、治療後追跡調査期（本品投与後 24 カ月以上又は PD が確認されるまでの期間のうちより長い期間、最長 5 年間）から構成された。

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 発現 T 細胞として  $150 \times 10^6$  個、 $300 \times 10^6$  個又は  $450 \times 10^6$  個<sup>12)</sup> 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  $450 \times 10^6$  個を目標用量として単回静脈内投与することとされた。なお、最良治療効果が SD 以上であった患者では、本品投与後 8 週以降に PD が確認された場合、かつ凍結保存した本品が利用可能な場合<sup>13)</sup> は、抗 BCMA CAR 発現 T 細胞として  $150 \times 10^6$  個、 $300 \times 10^6$  個又は  $450 \times 10^6$  個の目標用量で本品の再投与が可能とされた。

また、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で、シクロホスファミド  $300 \text{ mg/m}^2$  及びフルダラビン  $30 \text{ mg/m}^2$  をいずれも 1 日 1 回 30 分かけて点滴静脈内投与する LD 化学療法を行うこととされた。本品の製造期間中に、病勢コントロールのためのブリッジング療法が許容された。ブリッジング療法として、副腎皮質ステロイド、アルキル化剤、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤又は抗 CD38 抗体の単剤投与又は併用投与を行うこととされた。被験者が過去に受けたことのない治療薬及び骨髄腫治療は、ブリッジング療法として使用してはいけないこととされた。また、ブリッジング療法は LD 化学療法の開始日より 14 日前までに完了することとされた。

本試験の開始時点の本品の用量は  $150 \times 10^6$  個又は  $300 \times 10^6$  個とされ、主要評価項目である全奏効割合の期待値を 70%、閾値を 50% として有意水準片側 2.5% の下で検出力 96% を確保するための症例数として 80 例と算出し、15% の脱落を考慮して外国人コホートにおける目標症例数は 94 例と設定された。本試験開始後、CRB-401 試験の結果から  $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$  個の用量範囲での用量反応性が示唆されたため、治験実施計画書改訂第 2.0 版（20■ 年 ■ 月 ■ 日付け）において本試験の用量として  $450 \times 10^6$  個が追加された。当初の目標症例数では目標用量  $450 \times 10^6$  個が投与される症例数は約 15 例と予想された

<sup>12)</sup> 実際の投与量の上限として、 $450 \times 10^6$  個の +20% の範囲内である  $540 \times 10^6$  個までが許容範囲とされた。

<sup>13)</sup> 治験実施計画書改訂第 1.0 版までは白血球アフェレーシスの再実施、第 3.0 版までは凍結保存した PBMC からの再製造も可能とされていた。

ことから、目標用量  $450 \times 10^6$  個での十分な症例数を組み入れるため、外国人コホートの目標症例数が最大 140 例に変更された。なお 140 例の組入れのうち、本品投与例は 119 例と想定され、この症例数の下では、全奏効割合の期待値を 70%、閾値を 50%、有意水準片側 2.5%とした場合に、検出力は 99%を超えると算出された。

外国人コホートには 140 例が登録され、全例が白血球アフェレーシスを受けた後に、LD 化学療法前に 8 例（有害事象 1 例、医師の判断 3 例、疾患進行 1 例、製造の失敗 1 例<sup>14)</sup>、患者による中止 2 例）、LD 化学療法後の本品投与前に 4 例（死亡、患者による中止各 2 例）が離脱した。本品の投与を受けた 128 例（ $150 \times 10^6$  個 : 4 例、 $300 \times 10^6$  個 : 70 例、 $450 \times 10^6$  個 : 54 例）が主たる有効性及び安全性の解析対象集団とされた。日本人コホートには 9 例が登録され、全例が白血球アフェレーシスを受けた後に本品  $450 \times 10^6$  個が投与された。なお、31 例（ $300 \times 10^6$  個 : 2 例、 $450 \times 10^6$  個 : 29 例、いずれも外国人）に本品が再投与された。

有効性について、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。最後の外国人患者への本品投与から 10 カ月以上経過した 2019 年 10 月 16 日データカットオフ時点の主要評価項目についての外国人コホートの結果は表 21 のとおりであり、全奏効割合 [95%CI] (%) は 73.4 [65.8, 81.1] と、閾値 50%<sup>15)</sup> に対して統計的に有意であった。

表 21 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			
	$150 \times 10^6$ 個 4 例	$300 \times 10^6$ 個 70 例	$450 \times 10^6$ 個 54 例	$150 \times 10^6 \sim$ $450 \times 10^6$ 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 <sup>*1</sup> ] (%)	[6.8, 93.2]	[56.4, 79.1]	[68.6, 90.7]	[65.8, 81.1]
p 値 (片側) <sup>*2</sup>				<0.0001

\*1：外国人（ $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$  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

<sup>14)</sup> 2 回のアフェレーシスを実施し、2 回の製造が試みられたものの、アフェレーシス産物の品質が原因でいずれも目的細胞の増殖が認められなかった。

<sup>15)</sup> 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。

最後の日本人患者への本品投与から 3 カ月以上経過した 2020 年 12 月 21 日データカットオフ時点の日本人コホートの結果を含む本試験の有効性の結果は表 22 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 22 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 (%)					
	日本人 コホート		外国人 コホート		全体集団	
	$450 \times 10^6$ 個 9 例	$150 \times 10^6$ 個 4 例	$300 \times 10^6$ 個 70 例	$450 \times 10^6$ 個 54 例	$150 \times 10^6 \sim$ $450 \times 10^6$ 個 128 例	137 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)
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 ( $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$  個) 及び全体は Wald 法、その他は Clopper-Pearson 法

安全性 (2020 年 12 月 21 日データカットオフ) について、本品投与後の死亡は 65 例に認められた。死因について、病勢進行による死亡例は 43 例 ( $150 \times 10^6$  個 : 2 例、 $300 \times 10^6$  個 : 28 例、 $450 \times 10^6$  個 : 13 例)、有害事象による死亡例は 12 例 ( $300 \times 10^6$  個 : CRS、サイトメガロウイルス性肺炎、敗血症、肺腺癌、脳出血各 1 例、 $450 \times 10^6$  個 : 気管支肺アスペルギルス症、胃腸出血、気道感染、硬膜下血腫、各種物質毒性<sup>16)</sup>、敗血症性ショック、脳血腫各 1 例)、その他の原因による死亡例は 10 例 ( $300 \times 10^6$  個 : 死亡、不明、安楽死、心停止各 1 例、 $450 \times 10^6$  個 : 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) であった。このうち、日本人患者において本品投与後の死亡は 2 例に認められ、死因は病勢進行及び死亡が各 1 例であった。死亡の 1 例は、投与後の追跡調査への参加の同意を撤回した後、本品投与後 8 週を過ぎてから死亡した。

<sup>16)</sup> 6 島、男性。本品投与後 269 日目に PD と診断され、318 日目にエロツズマブ（遺伝子組換え）、ポマリドミド及びデキサメタゾンによる治療が開始されたが毒性（発熱）を認めたため中止。その後にデキサメタゾン、シスプラチニン、シクロホスファミド、エトポシド及びボルテゾミブによる治療が開始されたが（開始日不明）、これらの薬剤の毒性のため、本品投与後 388 日目に死亡が報告された。本品との因果関係は否定された。

有害事象による死亡例のうち、 $300 \times 10^6$  個の 2 例 (CRS<sup>17)</sup>、サイトメガロウイルス性肺炎<sup>18)</sup> )、 $450 \times 10^6$  個の 2 例 (気管支肺アスペルギルス症<sup>19)</sup> 及び胃腸出血<sup>20)</sup> ) は本品との因果関係が否定されなかつた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM に対して、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.1.1 有効性の評価項目について

申請者は、MM-001 試験の主要評価項目として全奏効割合を設定した経緯について、以下のように説明している。

奏効が得られることは腫瘍量の減少及び疾患をコントロールすることを意味しており、腫瘍量の減少に伴う症状の改善が期待されること及び再発（病勢進行）が遅れることによる PFS 及び OS の延長も期待できることから、MM-001 試験においては全奏効割合を主要評価項目として設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能と考える。しかしながら、再発又は難治性の MM に対する治療効果の評価に際しては、DOR、PFS 及び OS の結果も重要と考える。したがって、本品の有効性は全奏効割合を中心に評価を行い、DOR、PFS 及び OS の成績も確認することとした。

#### 7.R.1.2 有効性の評価結果について

申請者は、再発又は難治性の MM に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

MM-001 試験において、有効性の主要評価項目である外国人コホートにおける IMWG 基準に基づく IRC 判定による全奏効割合 [95%CI] (%) は 73.4 [65.8, 81.1] であり、事前に設定した有効性の基準 (50%) を上回る結果が得られた (2019 年 10 月 16 日データカットオフ)。また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] であり、外国人コホートと大きな差異はなかった (2020 年 12 月 21 日データカットオフ)。

<sup>17)</sup> 4歳、女性、14 レジメンの化学療法歴あり。本品投与後 2 日目に Grade 3 の CRS、Grade 2 の脳症及び Grade 4 の血球減少を発現した。人工呼吸管理、トシリズマブ及びデキサメサンを含む治療が行われたが、4 日目に CRS は Grade 4 に悪化し、血球貪食性リンパ組織球症、低血圧及び多臓器機能不全症候群を発現。集学的治療が行われたものの状態が悪化し、5 日目に死亡が報告された。

<sup>18)</sup> 5歳、男性、7 レジメンの化学療法歴あり。本品投与後 85 日目に Grade 2 の上気道感染を発現、98 日目に Grade 3 のサイトメガロウイルス性肺炎と診断され入院。ニューモシスチス感染も合併し、集学的治療が行われたが改善せず、113 日目に死亡が報告された。

<sup>19)</sup> 7歳、男性、3 レジメンの化学療法歴あり。本品投与後 1 日目に Grade 1 の CRS を発現し、5 日目に Grade 2、8 日目に Grade 3 に悪化。9 日目に Grade 4 の血球貪食性リンパ組織球症、29 日目に Grade 4 の気管支肺アスペルギルス症を発現。抗真菌薬等による治療が行われたが、腸球菌による菌血症、アスペルギルス菌塊の脳塞栓症によると考えられる神経症状等を合併し、集学的治療が行われたものの改善せず、55 日目に死亡が報告された。

<sup>20)</sup> 5歳、男性、7 レジメンの化学療法歴あり。本品投与後 1 日目に Grade 1 の CRS、Grade 4 の発熱性好中球減少症、Grade 4 の血小板減少症を発現。3 日目に CRS は Grade 3 に悪化し Grade 3 の神経毒性を発現。22 日目に Grade 4 の敗血症、36 日目に胃腸出血（直腸から）を発現し、死亡が報告された。

DOR<sup>21)</sup>について、全体集団（102例）における2020年12月21日データカットオフ時点での中央値[95%CI]（カ月）は11.0 [9.9, 12.5]であった。外国人コホートにおける目標用量別の中央値[95%CI]（カ月）は、 $150 \times 10^6$ 個（2例）では15.8 [2.8, 28.8]、 $300 \times 10^6$ 個（48例）では9.9 [5.6, 11.0]、 $450 \times 10^6$ 個（44例）では11.3 [10.3, 16.9]であった。目標用量別のKaplan-Meier曲線は図4のとおりであった。

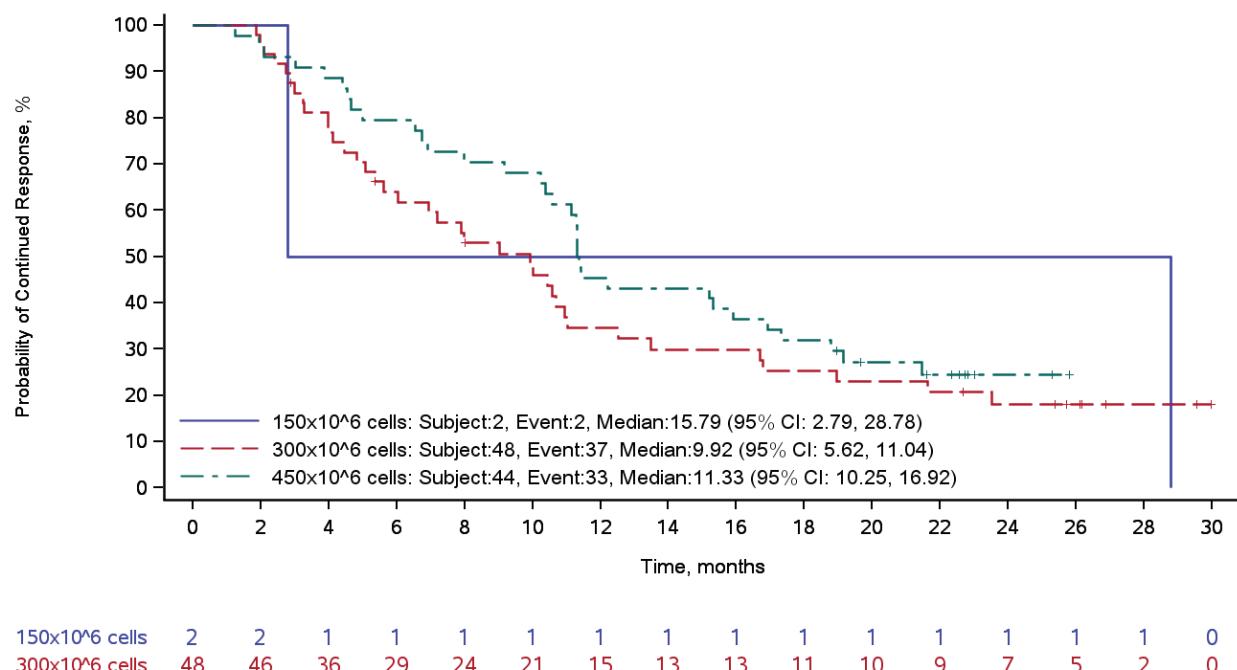
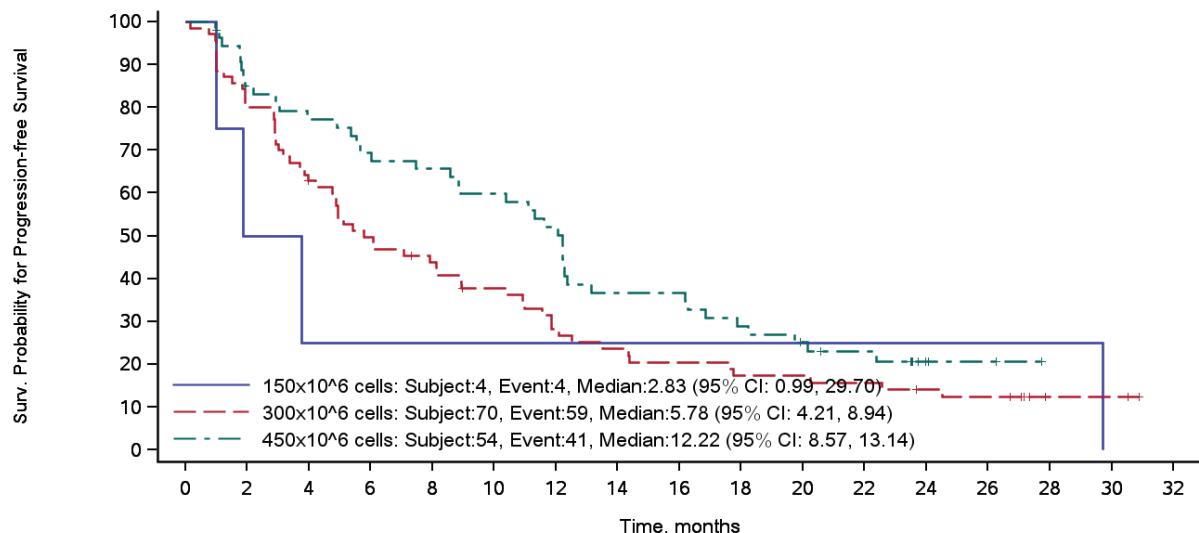


図4 MM-001試験の外国人コホートにおける目標用量別のDORのKaplan-Meier曲線  
(有効性解析対象集団、2020年12月21日データカットオフ)

PFSについて、全体集団(137例)における2020年12月21日データカットオフ時点での中央値[95%CI]（カ月）は8.9 [6.0, 11.9]であった。外国人コホートにおける目標用量別の中央値[95%CI]（カ月）は $150 \times 10^6$ 個（4例）では2.8 [1.0, 29.7]、 $300 \times 10^6$ 個（70例）では5.8 [4.2, 8.9]、 $450 \times 10^6$ 個（54例）では12.2 [8.6, 13.1]であった。目標用量別のKaplan-Meier曲線は、図5のとおりであった。

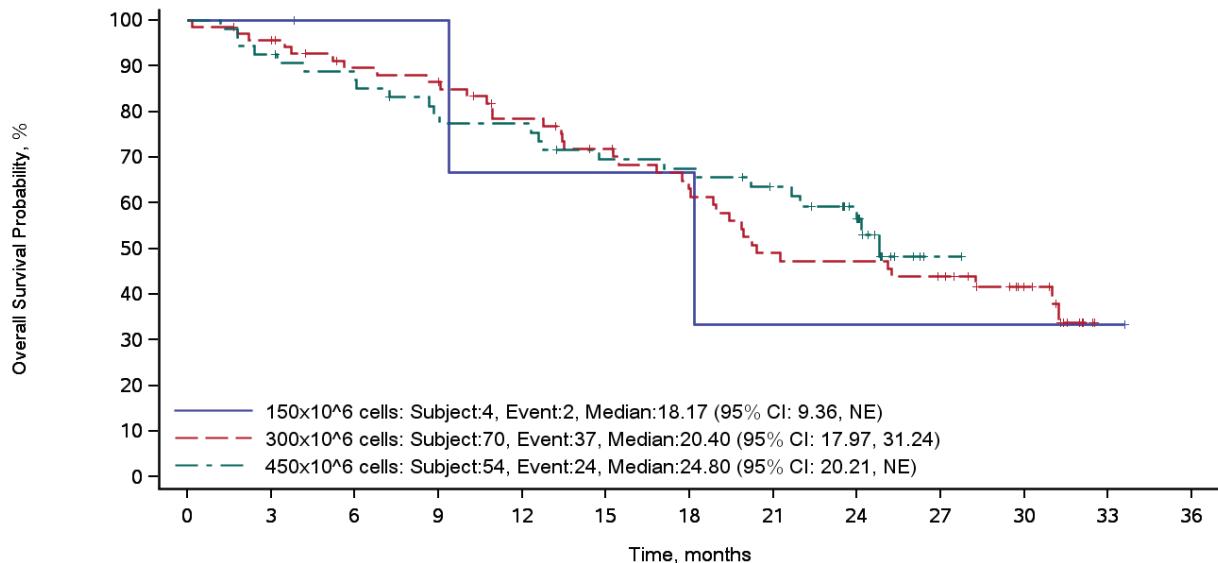
<sup>21)</sup> IMWG基準に基づくIRC判定による最良治療効果が奏効(PR以上)であった患者における奏効持続期間



150x10 <sup>6</sup> cells	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
300x10 <sup>6</sup> cells	70	56	43	34	29	24	18	15	13	11	11	10	8	0
450x10 <sup>6</sup> cells	54	44	40	36	34	31	27	19	19	15	12	10	3	0

図 5 MM-001 試験の外国人コホートにおける目標用量別の PFS の Kaplan-Meier 曲線  
(有効性解析対象集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

OSについて、全体集団(137例)における2020年12月21日データカットオフ時点での中央値[95%CI]（ヶ月）は24.8 [19.9, 31.2]であった。外国人コホートにおける目標用量別の中央値[95%CI]（ヶ月）は150×10<sup>6</sup>個(4例)では18.2 [9.4, 推定不能]、300×10<sup>6</sup>個(70例)では20.4 [18.0, 31.2]、450×10<sup>6</sup>個(54例)では24.8 [20.2, 推定不能]であった。目標用量別のKaplan-Meier曲線は、図6のとおりであった。



150x10 <sup>6</sup> cells	4	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	0
300x10 <sup>6</sup> cells	70	66	58	56	48	42	36	28	27	24	13	0	0
450x10 <sup>6</sup> cells	54	50	46	41	40	35	34	30	20	1	0	0	0

NE : Not estimable (推定不能)

図 6 MM-001 試験の外国人コホートにおける目標用量別の OS の Kaplan-Meier 曲線  
(有効性解析対象集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

また、CRB-401 試験において  $150 \times 10^6$ ～ $450 \times 10^6$  個の目標用量で投与された患者における有効性の結果（2020 年 4 月 7 日データカットオフ）は、以下のとおりである。

全奏効割合 [95%CI] (%) は 75.0 [61.6, 85.6] であった。

DOT<sup>21)</sup> の中央値 [95%CI] (ヶ月) は 10.3 [7.4, 13.6] であった。目標用量別の DOT の中央値 [95%CI] (ヶ月) は、 $150 \times 10^6$  個 (10 例) では 10.8 [2.1, 推定不能]、 $450 \times 10^6$  個 (32 例) では 10.0 [7.2, 14.8] であった。

PFS の中央値 [95%CI] (ヶ月) は 8.8 [5.9, 11.3] であった。目標用量別の PFS の中央値 [95%CI] (ヶ月) は、 $150 \times 10^6$  個 (18 例) では 4.5 [2.0, 10.9]、 $450 \times 10^6$  個 (38 例) では 9.0 [7.2, 12.2] であった。

OS の中央値 [95%CI] (ヶ月) は 36.6 [23.2, 推定不能] であった。6、12、18、24、30 及び 36 ヶ月時点での全生存率はそれぞれ 88.9%、82.7%、74.5%、65.7%、60.2% 及び 50.2% であった。目標用量別の OS の中央値 [95%CI] (ヶ月) は、 $150 \times 10^6$  個では推定不能 [10.8, 推定不能]、 $450 \times 10^6$  個では 34.2 [23.2, 推定不能] であった。

さらに、以下のとおり外部対照との比較により本品の有効性について評価した。

リアルワールドデータを収集した NDS-MM-003 試験<sup>22)</sup>において、MM-001 試験の組入れ基準に合致しており、かつ次治療として利用可能な治療を受けた患者 (Eligible RRMM コホート) 190 例での全奏効割合は 32.2%、DOT の中央値は 9.0 ヶ月、PFS の中央値は 3.5 ヶ月、OS の中央値は 14.7 ヶ月であった (20■ 年 ■ ヶ月 ■ 日データカットオフ)。また、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に関する臨床試験の報告 (Leukemia 2019; 33: 2266-75、N Engl J Med 2019; 381: 727-38、J Clin Oncol 2018; 36: 859-66、Lancet Oncol 2020; 21: 207-21) における全奏効割合は 26～34%、PFS の中央値の範囲は 2.9～4.9 ヶ月、OS の中央値の範囲は 5.6～9.3 ヶ月であったことに基づくと、外部対照との比較には限界があるものの、MM-001 試験及び CRB-401 試験において本品の有効性が示唆される結果が得られたと考える。

また、MM-001 試験の日本人コホート (目標用量 :  $450 \times 10^6$  個) において、全奏効割合は 88.9% (sCR を達成した割合 55.6%、VGPR を達成した割合 33.3%)、DOT の中央値 [95%CI] (ヶ月) は推定不能 [3.9, 推定不能]、PFS の中央値 [95%CI] (ヶ月) は推定不能 [4.9, 推定不能]、OS の中央値 [95%CI] (ヶ月) は推定不能 [3.3, 推定不能] であり、Kaplan-Meier 法による推定に基づく 3、6、9、12 及び 15 ヶ月時点での全生存率はそれぞれ 100%、88.9%、88.9%、77.8% 及び 77.8% であった。以上より、日本人患者に対する本品の有効性が期待できる結果が得られていると考える。

日本人コホートで検討されなかった目標用量である本品  $150 \times 10^6$ ～ $300 \times 10^6$  個投与時の本品の有効性について、日本人患者では本品の有効性を示す臨床試験成績は得られていないものの、申請者は、以下の点等から日本人においても本品の有効性は期待できると考えると説明している。

<sup>22)</sup> 実臨床下での再発又は難治性の MM 患者 (特に免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 抗体投与後の患者) での治療パターンを調査することを目的とした、非介入、レトロスペクティブの海外試験

- ・ 目標用量  $450 \times 10^6$  個を投与された日本人患者及び外国人患者における本品の有効性が類似していること。
- ・ 目標用量  $450 \times 10^6$  個を投与された日本人患者における細胞動態パラメータ (AUC<sub>0-28days</sub> 及び C<sub>max</sub>) は外国人患者の約 60~70% であったが、すべての細胞動態パラメータで CV は 100% を超えており、患者間で大きなばらつきが認められたことを考慮すると、両集団での体内動態は類似していると考えられたこと (6.2 項参照)。
- ・ 国内外の診療ガイドライン等より、再発又は難治性の MM の病態、診断及び治療体系について、国内外で明確な差は認められていないこと。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能であり、MM-001 試験及び CRB-401 試験の結果から、再発又は難治性の MM に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。なお、本品の用法及び用量の適切性については、「7.R.4.2 本品の用法及び用量について」の項で引き続き検討する。

#### 7.R.2 安全性について(有害事象については、「9. 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本品投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、血球貪食性リンパ組織球症、神経障害、感染症、血球減少症、過敏症、低γグロブリン血症及び TLS であり、本品の投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本品の投与にあたって、上記の有害事象の発現に対応できる十分な設備の整った医療施設において、MM の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本品は忍容可能であると判断した。

##### 7.R.2.1 本品の安全性プロファイル及びその国内外差について

申請者は、本品の安全性について、以下のように説明している。

MM-001 試験における安全性の概要 (2020 年 12 月 21 日データカットオフ) は、表 23 のとおりであった。

表 23 安全性の概要  
(MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	$150 \times 10^6$ 個 4 例	$300 \times 10^6$ 個 70 例	$450 \times 10^6$ 個 63 例	$150 \times 10^6 \sim$ $450 \times 10^6$ 個 137 例
全有害事象	4 (100)	70 (100)	63 (100)	137 (100)
Grade 3 以上の有害事象	4 (100)	69 (98.6)	63 (100)	136 (99.3)
重篤な有害事象	4 (100)	46 (65.7)	44 (69.8)	94 (68.6)
死亡	2 (50.0)	37 (52.9)	26 (41.3)	65 (47.4)
有害事象による死亡	0	5 (7.1)	7 (11.1)	12 (8.8)

MM-001 試験において、重篤な有害事象の発現状況は、「9.2 国際共同第Ⅱ相試験 (MM-001 試験)」の項のとおりであった。

CRB-401 試験における安全性の概要（2020 年 4 月 7 日データカットオフ）は、表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要（CRB-401 試験、本品投与集団、2020 年 4 月 7 日データカットオフ）

	例数 (%)					
	50×10 <sup>6</sup> 個 3 例	150×10 <sup>6</sup> 個 18 例	450×10 <sup>6</sup> 個 38 例	800×10 <sup>6</sup> 個 3 例	150×10 <sup>6</sup> ～ 450×10 <sup>6</sup> 個 56 例	50×10 <sup>6</sup> ～ 800×10 <sup>6</sup> 個 62 例
全有害事象	3 (100)	18 (100)	38 (100)	3 (100)	56 (100)	62 (100)
Grade 3 以上の有害事象	3 (100)	18 (100)	37 (97.4)	3 (100)	55 (98.2)	61 (98.4)
重篤な有害事象	3 (100)	13 (72.2)	29 (76.3)	3 (100)	42 (75.0)	48 (77.4)
有害事象による死亡	0	1 (5.6)	2 (5.3)	1 (33.3)	3 (5.4)	4 (6.5)

CRB-401 試験において、いずれかの目標用量で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、「9.1 海外第 I 相試験（CRB-401 試験）」の項のとおりであった。

さらに、申請者は、本品の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

MM-001 試験における日本人コホートと外国人コホート別の安全性の概要是表 25 のとおりであった。また、発現割合が外国人コホートと比較して日本人コホートで 20% 以上高かった全 Grade 及び Grade3 以上の有害事象は表 26 のとおりであった。

表 25 安全性の概要（MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ）

	例数 (%)		
	日本人コホート	外国人コホート	全体
	450×10 <sup>6</sup> 個 9 例	450×10 <sup>6</sup> 個 54 例	150×10 <sup>6</sup> ～ 450×10 <sup>6</sup> 個 128 例
全有害事象	9 (100)	54 (100)	128 (100)
Grade 3 以上の有害事象	9 (100)	54 (100)	127 (99.2)
重篤な有害事象	4 (44.4)	40 (74.1)	90 (70.3)
死亡に至った有害事象	1 (11.1)	14 (25.9)	34 (26.6)
ICU 入室あり	3 (33.3)	13 (24.1)	26 (20.3)
うち有害事象による ICU 入室	1 (11.1)	13 (24.1)	26 (20.3)
			137 例

表 26 日本人コホートでの発現割合が外国人コホートと比較して 20% 以上高かった有害事象（MM-001 試験、目標用量 450×10<sup>6</sup> 個、2020 年 12 月 21 日データカットオフ）

PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)	
	日本人コホート 9 例	外国人コホート 54 例
白血球減少症	8 (88.9)	18 (33.3)
リンパ球減少症	7 (77.8)	15 (27.8)
低リン酸血症	5 (55.6)	14 (25.9)
低γグロブリン血症	4 (44.4)	11 (20.4)
そう痒症	2 (22.2)	1 (1.9)
Grade 3 以上の有害事象		
白血球減少症	8 (88.9)	18 (33.3)
リンパ球減少症	7 (77.8)	14 (25.9)
低リン酸血症	5 (55.6)	8 (14.8)

日本人患者での有害事象の発現傾向は本品投与集団全体と類似していた。また、日本人特有の安全性上の大きな問題は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRB-401 試験及び MM-001 試験では重篤な有害事象が高率に認められており、本品の投与にあたっては、極めて慎重に患者の状態を観察し、有害事象が発現した際には、各有害事象に応じて集学的な対応を行う必要があると考える。また、日本人患者に対する本品の投与経験は限られており、本品の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者では白血球減少症等で高い発現割合が認められていることから、日本人患者では、より慎重に有害事象の管理を行う必要があると考える。

### 7.R.2.2 本品の安全性プロファイルの個別の事象について

機構は、以下の項では、CRB-401 試験及び MM-001 試験における本品の安全性の結果を基に、発現割合が高かった事象、重篤な有害事象が発現した事象に着目して検討を行った。

#### 7.R.2.2.1 CRS

申請者は、本品投与による CRS について、①臨床試験における CRS の発現状況、②CRS の発現及び重症化に関するリスク因子、並びに③CRS が発現した際の管理について、それぞれ以下のように説明している。

##### ① 臨床試験における CRS の発現状況

CRS として、MedDRA PT 「サイトカイン放出症候群」に該当する事象を集計した。

また、CRB-401 試験及び MM-001 試験では、表 27 に示す CRS の Grade の定義 (Lee の基準 (Blood 2014; 124: 188-95) ) を用いた。

表 27 CRS の Grade の判定基準

Grade 1	軽度の症状 体温 38.5°C 以上
Grade 2	中等度の症状 静脈内輸液若しくは低用量の単一の昇圧剤に対して反応する低血圧、 又は酸素要求量が FiO <sub>2</sub> 40%未満、 又は Grade 2 の臓器毒性
Grade 3	重度の症状 高用量若しくは複数の昇圧剤を要する低血圧、 又は酸素要求量が FiO <sub>2</sub> 40%以上、 又は Grade 3 の臓器毒性若しくは Grade 4 の高トランスマニナーゼ血症
Grade 4	生命を脅かす症状 人工呼吸器を要する、 又は Grade 4 の臓器毒性 (高トランスマニナーゼ血症は除く)
Grade 5	死亡

MM-001 試験及び CRB-401 試験における CRS に関する事象の発現状況は、表 28 及び表 29 のとおりであった。

表 28 CRS の発現状況  
(MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	$150 \times 10^6$ 個 4 例	$300 \times 10^6$ 個 70 例	$450 \times 10^6$ 個 63 例
全有害事象	2 (50.0)	53 (75.7)	61 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	0	4 (5.7)	3 (4.8)
重篤な有害事象	2 (50.0)	11 (15.7)	9 (14.3)
死亡に至った有害事象	0	1 (1.4)	0
初回発現までの期間の中央値 (範囲) (日)	7.0 (2~12)	2.0 (1~12)	1.0 (1~10)
各事象の持続期間の中央値 (範囲) (日)	5.0 (3~7) (2 件)	4.0 (2~28) (56 件)	6.5 (1~63) (64 件)

表 29 CRS の発現状況 (CRB-401 試験、本品投与集団、2020 年 4 月 7 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	$50 \times 10^6$ 個 3 例	$150 \times 10^6$ 個 18 例	$450 \times 10^6$ 個 38 例	$800 \times 10^6$ 個 3 例
全有害事象	2 (66.7)	7 (38.9)	35 (92.1)	3 (100)
Grade 3 以上の有害事象	0	0	3 (7.9)	1 (33.3)
重篤な有害事象	1 (33.3)	3 (16.7)	7 (18.4)	2 (66.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
初回発現までの期間の中央値 (範囲) (日)	10.0 (1~19)	2.0 (1~17)	2.0 (1~11)	1.0 (1~4)
各事象の持続期間の中央値 (範囲) (日)	2.0 (1~3) (2 件)	4.0 (1~22) (11 件)	5.0 (1~32) (40 件)	4.5 (3~7) (4 件)

CRS の発現割合は目標用量の増加に伴い上昇した。目標用量  $450 \times 10^6$  個の患者では、 $150 \times 10^6$  個及び  $300 \times 10^6$  個の患者に比べて初回発現までの期間の中央値が短く、持続期間の中央値は長かった。

MM-001 試験及び CRB-401 試験において、重篤又は Grade 3 以上の CRS を発現した患者の詳細は、表 30 のとおりであった。

MM-001 試験では、死亡に至った CRS が 1 例に認められた<sup>17)</sup>。

表 30 重篤又は Grade 3 以上の CRS を発現した患者一覧 (MM-001 試験及び CRB-401 試験)

年齢	性別	目標用量	Grade	重篤性	因果関係	発現時期 (日)	持続期間 (日)	転帰	トシリズマブ 投与の有無/回数
MM-001 試験									
4	男	150	1	重篤	あり	12	7	回復	なし
6	男	150	2	重篤	あり	2	3	回復	あり/1
5	女	300	3	重篤	あり	9	9	回復	
5	女	300	2	重篤	あり	17	12	回復	あり/3
5	女	300	2	重篤	あり	1	5	回復	あり/2
7	男	300	2	重篤	あり	6	3	回復	あり/2
6	女	300	1	重篤	あり	15	5	回復	なし
			3	重篤	あり	2	2	回復	
4	女	300	4	重篤	あり	4	1	回復 (後遺症あり)	あり/2
			5	重篤	あり	5	1	死亡	
6	男	300	1	重篤	あり	22	2	回復	なし
7	女	300	3	重篤	あり	3	2	回復	あり/1
3	男	300	2	重篤	あり	3	2	回復	なし
4	女	300	2	重篤	あり	2	3	回復	
			2	重篤	あり	7	3	回復	あり/2
5	男	300	1	重篤	あり	2	5	回復	
			4	重篤	あり	7	6	回復	あり/3
5	男	300	2	重篤	あり	4	4	回復	あり/1
7	女	450	2	重篤	あり	10	9	回復	あり/1
6	男	450	2	重篤	あり	6	8	回復	あり/2
5	男	450	3	重篤	あり	3	23	回復	あり/2
5	男	450	2	重篤	あり	1	2	回復	あり/1
6	女	450	1	重篤	あり	1	8	回復	あり/2
4	女	450	2	重篤	あり	1	10	回復	あり/2
6	女	450	2	重篤	あり	9	3	回復	あり/3
4	女	450	3	重篤	あり	2	4	回復	あり/2
7	男	450	3	重篤	あり	8	10	回復	あり/2
CRB-401 試験									
6	男	50	1	重篤	あり	19	3	回復	なし
6	女	150	1	重篤	あり	36	5	回復	なし
5	女	150	1	重篤	あり	17	3	回復	なし
7	男	150	2	重篤	あり	11	5	回復	なし
6	男	450	1	重篤	あり	3	12	回復	なし
5	女	450	1	重篤	あり	18	5	回復	なし
4	女	450	1	重篤	あり	2	2	回復	あり/1
4	女	450	3	重篤	あり	11	32	回復	あり/1
5	男	450	3	重篤	あり	4	3	回復	あり/1
			1	重篤	あり	4	2	回復	
6	女	450	2	重篤	あり	5	2	回復	なし
			1	重篤	あり	6	2	回復	
3	男	450	3	重篤	あり	6	2	回復	あり/1
6	女	800	2	重篤	あり	12	7	回復	あり/1
5	女	800	3	重篤	あり	4	2	回復	あり/1

## ② CRS の発現及び重症化に関するリスク因子

CRS は、多数のリンパ球（B 細胞、T 細胞、NK 細胞等）や骨髄系細胞が活性化され、炎症性サイトカイン (IFN- $\gamma$  等) を放出することによって生じる全身性炎症反応であり、高腫瘍量及びベースライン時の炎症性サイトカインの高値は、CRS の発現頻度の増加と関連していると報告されている（Bone Marrow Transplant 2019; 54: 780-4）。

MM-001 試験において、ベースライン時に高腫瘍量（骨髄 CD138 陽性形質細胞が 50%以上）であった患者の割合は、CRS を発現した患者では 51.7%であり、CRS を発現しなかった患者での割合（38.1%）と比較して高かった。なお、本品投与前の免疫関連可溶性因子又は炎症性マーカー（CRP 及びフェリチン）と CRS 発現との関連は認められなかった。

### ③ CRS の管理アルゴリズムについて

CRB-401 試験及び MM-001 試験での CRS の管理アルゴリズムは、表 31 のとおりであった。

表 31 CRS の管理アルゴリズム（CRB-401 試験及び MM-001 試験）

	対処法
本品の投与後	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験実施計画書に従って CRS 症状（発熱、血行動態不安定、低酸素症）のモニタリング及び神経学的評価を行う。</li> <li>血清 CRP、フェリチン及び凝固パラメータをモニタリングする。</li> <li>綿密なモニタリングのために入院を検討する。</li> </ul>
一次治療 ① 本品投与後 72 時間未満に 38.5°C 以上の発熱、又は CRS Grade 2 以上の何らかの微候又は症状が発現した場合 ② 本品投与後 72 時間以降に 38°C 以上の発熱があった場合で対症療法等を行った後に CRS が臨床的に進行又は急激に増悪した場合	<p>CRS Grade 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>①の場合：トシリズマブ 8 mg/kg（単独又はデキサメタゾン 10 mg・24 時間毎を併用）の静脈内投与を検討する。</li> <li>②の場合：対症療法を行う。</li> </ul> <p>CRS Grade 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>①の場合：トシリズマブ 8 mg/kg 及びデキサメタゾン 10 mg（12～24 時間毎）を静脈内投与する。</li> <li>②の場合：トシリズマブ 8 mg/kg（単独又はデキサメタゾン 10 mg・12～24 時間毎を併用）を静脈内投与する。</li> </ul> <p>CRS Grade 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>トシリズマブ 8 mg/kg 及びデキサメタゾン 10 mg（12 時間毎）を静脈内投与する。</li> </ul> <p>CRS Grade 4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>トシリズマブ 8 mg/kg 及びデキサメタゾン 20 mg（6 時間毎）を静脈内投与する。</li> </ul> <p>一次治療で 24 時間以内に CRS が改善しないか急速に進行した場合 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>二次治療を開始する。</li> </ul>
二次治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 回目のトシリズマブ 8 mg/kg 及びデキサメタゾン 20 mg（6～12 時間毎）を静脈内投与する。</li> <li>臨床的増悪の他の原因を検討する（例：敗血症、副腎機能不全）。</li> </ul> <p>二次治療で 24 時間以内に CRS が改善しないか急速に進行した場合 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>三次治療を開始する。</li> </ul>
三次治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>メチルプレドニゾロン 2 mg/kg を投与し、その後 2 mg/kg を 1 日 4 回に分けて投与する（7 日以内に漸減）。</li> <li>他の抗 IL-6 拮抗薬の使用を検討する。</li> </ul> <p>以上の治療後も CRS が持続する場合 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>四次治療を開始する。</li> </ul>
四次治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>シクロホスファミド（1.5 g/m<sup>2</sup>）等による抗 T 細胞療法を検討する。</li> </ul>
他の留意事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>デキサメタゾン投与を開始した場合は、少なくとも 3 回、又は CRS 及び関連する神経症状が消失するまで投与する。</li> </ul> <p>CRS Grade 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>痙攣発作の予防（例：レベチラセタムの投与）を検討する。</li> </ul> <p>CRS Grade 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>発熱や症状が消失するまで、入院下で頻回にモニタリングを実施し、神経学的評価と対症療法（酸素補給、静脈内輸液及び積極的な電解質補充、解熱薬、低用量の昇圧薬）を行う。神経障害が認められる場合は、痙攣発作の予防（例：レベチラセタムの投与）を開始し、脳波モニタリングを検討する。</li> </ul> <p>CRS Grade 3 以上 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ICU においてモニタリング、対症療法、血行動態管理、呼吸の補助及び神経学的評価を行う。神経障害が認められる場合は、痙攣発作の予防（例：レベチラセタムの投与）を開始し、脳波モニタリングを検討する。</li> </ul>

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本品投与後に CRS が多く発現しており、重篤な CRS も認められていること、さらに本品の投与後 1～2 日目に CRS の発現が認められている場合があることを考慮すると、入院管理下で本品を投与し、特に投与後早期には綿密なモニタリングを行う必要がある。CRS の発現状況及び臨床試験における CRS 管理方法については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。さらに、本品の投与は、緊急時に素早く全身管理が可能な ICU 等を有する医療施設において、造血器悪性腫瘍、CRS 等の危機的な状態に対する全身管理に関する十分な知識及び経験を持つ医師のもとで行われるよう、添付文書等を用いて適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.2.2.2 血球貪食性リンパ組織球症

申請者は、本品投与による血球貪食性リンパ組織球症について、以下のように説明している。

血球貪食性リンパ組織球症として、MedDRA PT<sup>23)</sup> の「血球貪食性リンパ組織球症」を集計したところ、表 32 のとおりであった。

MM-001 試験では 5 例（3.6%）に認められ、目標用量別では、 $300 \times 10^6$  個で 1 例、 $450 \times 10^6$  個で 4 例（うち日本人 1 例）であった。重症度は Grade 2 が 3 例及び Grade 4 が 2 例であり、すべて投与後 8 週以内に発現していた。

CRB-401 試験では認められなかった。

表32 血球貪食性リンパ組織球症を発現した患者一覧  
(MM-001試験、本品投与集団、2020年12月21日データカットオフ)

年齢	性別	目標用量	Grade	重篤性	因果関係	発現時期 (日)	持続期間 (日)	CRS 発現 の有無	転帰
4	女	300	4	非重篤	あり	4	—	あり	未回復
6	女	450	2	重篤	あり	5	4	あり	回復
6	女	450	2	非重篤	あり	9	3	あり	回復
7	男	450	4	重篤	あり	9	—	あり	未回復
4	男	450	2	非重篤	あり	2	21	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本品との因果関係が否定されない重篤な血球貪食性リンパ組織球症が認められていること、既承認の抗 CD19 CAR 発現 T 細胞製品でも発現が認められていることを考慮すると、本品の投与に際しては血球貪食性リンパ組織球症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における血球貪食性リンパ組織球症の発現状況について情報提供するとともに、血球貪食性リンパ組織球症の発現時に適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.2.2.3 神経障害

申請者は、本品投与による神経障害について、以下のように説明している。

<sup>23)</sup> MedDRA/J ver.22.0

神経障害に関連する事象として、MedDRA SOC の「神経系障害」又は「精神障害」に該当する事象を検討した結果、MM-001 試験及び CRB-401 試験における発現状況は表 33～表 36 のとおりであった。また、上記事象に加え、MM-001 試験において、 $300 \times 10^6$  個を投与された患者 2 例に認められた無力症(PT)が治験責任医師により特定された神経障害<sup>10)</sup>として報告されたが、いずれも非重篤、Grade 1 であった。

表 33 神経障害の発現状況  
(MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	$150 \times 10^6$ 個 4 例	$300 \times 10^6$ 個 70 例	$450 \times 10^6$ 個 63 例
全有害事象	2 (50.0)	56 (80.0)	33 (52.4)
Grade 3 以上の有害事象	0	9 (12.9)	9 (14.3)
重篤な有害事象	0	12 (17.1)	11 (17.5)
死亡に至った有害事象	0	1 (1.4)	1 (1.6)
初回発現までの期間の中央値 (範囲) (日)	51.5 (42～61)	5.0 (1～604)	6.0 (1～720)

表 34 神経障害の発現状況 (CRB-401 試験、本品投与集団、2020 年 4 月 7 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	$50 \times 10^6$ 個 3 例	$150 \times 10^6$ 個 18 例	$450 \times 10^6$ 個 38 例	$800 \times 10^6$ 個 3 例
全有害事象	1 (33.3)	14 (77.8)	29 (76.3)	3 (100)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (5.6)	6 (15.8)	0
重篤な有害事象	0	1 (5.6)	3 (7.9)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
初回発現までの期間の中央値 (範囲) (日)	6.0	9.5 (2～95)	5.0 (1～451)	11.0 (3～126)

表 35 いざれかの目標用量で 5%以上に認められた神経障害  
(MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J Version22.0)	例数 (%)					
	$150 \times 10^6$ 個 4 例		$300 \times 10^6$ 個 70 例		$450 \times 10^6$ 個 63 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
頭痛	1 (25.0)	0	19 (27.1)	1 (1.4)	8 (12.7)	0
浮動性めまい	1 (25.0)	0	13 (18.6)	0	4 (6.3)	0
脳症	0	0	2 (2.9)	1 (1.4)	6 (9.5)	3 (4.8)
不安	0	0	11 (15.7)	0	2 (3.2)	1 (1.6)
錯乱状態	0	0	10 (14.3)	2 (2.9)	7 (11.1)	0
不眠症	0	0	8 (11.4)	0	3 (4.8)	0
振戦	1 (25.0)	0	7 (10.0)	0	2 (3.2)	0
霧視	0	0	5 (7.1)	0	0	0
失語症	0	0	4 (5.7)	0	3 (4.8)	1 (1.6)
錯感覺	0	0	4 (5.7)	1 (1.4)	0	0
睡眠障害	0	0	4 (5.7)	0	1 (1.6)	0
傾眠	1 (25.0)	0	4 (5.7)	0	3 (4.8)	0

表36 いずれかの目標用量で10%以上に認められた神経障害  
(CRB-401 試験、本品投与集団、2020年4月7日データカットオフ)

PT (MedDRA/J Version22.0)	例数 (%)							
	50×10 <sup>6</sup> 個 3 例		150×10 <sup>6</sup> 個 18 例		450×10 <sup>6</sup> 個 38 例		800×10 <sup>6</sup> 個 3 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
頭痛	1 (33.3)	0	5 (27.8)	0	12 (31.6)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	3 (16.7)	0	8 (21.1)	1 (2.6)	2 (66.7)	0
神経毒性	0	0	1 (5.6)	0	6 (15.8)	1 (2.6)	0	0
不眠症	0	0	2 (11.1)	0	5 (13.2)	0	1 (33.3)	0
失神	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (10.5)	2 (5.3)	0	0
振戦	0	0	1 (5.6)	0	4 (10.5)	0	0	0
錯覚	1 (33.3)	0	0	0	2 (5.3)	0	0	0
霧視	0	0	0	0	2 (5.3)	0	1 (33.3)	0
筋力低下	0	0	3 (16.7)	0	1 (2.6)	0	0	0
歩行障害	0	0	2 (11.1)	0	1 (2.6)	0	0	0
うつ病	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.6)	0	1 (33.3)	0
末梢性ニューロパシー	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (33.3)	0
おとがいしひれ症候群	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0

神経障害による死亡はMM-001試験で2例（300×10<sup>6</sup>個：脳出血1例、450×10<sup>6</sup>個：脳血腫1例）に認められたが、いずれも本品との因果関係は否定された。

また、MM-001試験及びCRB-401試験において、Grade 3以上の神経障害を発現した患者の詳細は、表37のとおりであった。

表 37 Grade 3 以上の神経障害を発現した患者一覧

年齢	性別	目標用量	PT (MedDRA/J ver.22.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
MM-001 試験									
4	女	300	帯状疱疹	3	重篤	149	37	なし	回復
6	女	300	失神	3	重篤	528	3	なし	回復
6	男	300	脊椎痛	3	重篤	37	3	なし	回復
4	女	300	失神	3	重篤	217	1	なし	回復
7	男	300	錯乱状態	3	重篤	61	5	なし	回復
6	女	300	錯覚	3	重篤	236	2	なし	回復
6	女	300	錯乱状態	3	重篤	2	2	あり	回復
6	女	300	脳症	3	重篤	2	2	あり	回復
6	女	300	頭痛	3	重篤	155	7	なし	回復
7	男	300	脳出血	4	重篤	604	4	なし	回復 (後遺症あり)
			脳出血	5	重篤	607	1	なし	死亡
			失語症	3	重篤	6	2	あり	回復
6	男	450	不全片麻痺	3	重篤	6	2	あり	回復
			嗜眠	3	重篤	6	2	あり	回復
			代謝性脳症	3	重篤	6	2	あり	回復
7	女	450	精神状態変化	3	重篤	4	2	あり	回復
5	男	450	脊髄圧迫	3	重篤	26	30	なし	回復 (後遺症あり)
7	女	450	成人 FTT	3	重篤	554	4	なし	回復
6	男	450	脳症	3	重篤	226	26	なし	回復
6	女	450	脳症	3	重篤	4	11	あり	回復 (後遺症あり)
7	男	450	脳症	3	重篤	6	5	あり	回復
5	男	450	脳血腫	4	重篤	554	1	なし	回復 (後遺症あり)
			脳血腫	5	重篤	555	1	なし	死亡
5	男	450	不安	3	非重篤	69	1	なし	回復
CRB-401 試験									
			失神	3	重篤	37	1	あり	回復
6	女	150	失神	3	重篤	354	1	なし	回復
			失神	3	重篤	474	1	なし	回復
6	女	450	尿失禁	3	非重篤	2	14	なし	回復
5	男	450	譫妄	3	非重篤	105	6	なし	回復
6	男	450	硬膜下血腫	3	重篤	51	5	なし	回復 (後遺症あり)
4	女	450	神経毒性	4	重篤	11	32	あり	回復
			くも膜下出血	4	重篤	14	33	あり	回復
4	男	450	失神	3	非重篤	91	1	なし	回復
			浮動性めまい	3	非重篤	94	30	なし	回復
6	男	450	失神	3	非重篤	451	1	なし	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本品投与による神経障害が高率に認められており、重篤及び Grade 3 以上の事象が認められていることから、本品の投与に際しては神経障害の発現に注意し、本品の投与後には患者の状態を注意深く観察する必要がある。したがって、臨床試験における神経障害の発現状況、発現事象の内訳等について添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.2.2.4 感染症

申請者は、本品投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計したところ、表 38～表 41 のとおりであった。なお、MM-001 試験及び CRB-401 試験では、CD4 陽性 T 細胞数が 200 個/ $\mu\text{L}$  未

満の場合には、ニューモシスチス肺炎の予防目的としてトリメトプリム/スルファメトキサゾール合剤等の投与が推奨されていた。また、各医療機関のガイドラインに従って、抗細菌薬、抗真菌薬、抗ニューモシスチス薬及び抗ウイルス薬による予防、先制的治療又は対症療法を考慮することとされていた<sup>24)</sup>。

表 38 感染症の発現状況  
(MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

分類	例数 (%)		
	$150 \times 10^6$ 個 4 例	$300 \times 10^6$ 個 70 例	$450 \times 10^6$ 個 63 例
感染症全体	3 (75.0)	48 (68.6)	44 (69.8)
感染症－細菌	0	6 (8.6)	16 (25.4)
感染症－ウイルス	3 (75.0)	19 (27.1)	19 (30.2)
感染症－真菌	0	6 (8.6)	4 (6.3)
感染症－感染体詳細不明	2 (50.0)	35 (50.0)	28 (44.4)

表 39 感染症の発現状況 (CRB-401 試験、本品投与集団、2020 年 4 月 7 日データカットオフ)

分類	例数 (%)			
	$50 \times 10^6$ 個 3 例	$150 \times 10^6$ 個 18 例	$450 \times 10^6$ 個 38 例	$800 \times 10^6$ 個 3 例
感染症全体	2 (66.7)	13 (72.2)	29 (76.3)	3 (100)
感染症－細菌	0	0	6 (15.8)	1 (33.3)
感染症－ウイルス	1 (33.3)	2 (11.1)	10 (26.3)	0
感染症－真菌	0	1 (5.6)	0	0
感染症－感染体詳細不明	2 (66.7)	12 (66.7)	24 (63.2)	3 (100)

表 40 いずれかの目標用量で 5%以上に認められた感染症  
(MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)					
	$150 \times 10^6$ 個 4 例		$300 \times 10^6$ 個 70 例		$450 \times 10^6$ 個 63 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	3 (75.0)	1 (25.0)	48 (68.6)	16 (22.9)	44 (69.8)	18 (28.6)
インフルエンザ	1 (25.0)	0	2 (2.9)	0	9 (14.3)	4 (6.3)
肺炎	0	0	8 (11.4)	4 (5.7)	8 (12.7)	5 (7.9)
上気道感染	0	0	13 (18.6)	0	7 (11.1)	1 (1.6)
気管支炎	0	0	0	0	4 (6.3)	0
胃腸炎	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	4 (6.3)	0
上咽頭炎	0	0	3 (4.3)	0	4 (6.3)	0
敗血症	0	0	4 (5.7)	4 (5.7)	4 (6.3)	3 (4.8)
感染性関節炎	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	4 (5.7)	0	1 (1.6)	0
コロナウイルス感染	0	0	4 (5.7)	1 (1.4)	1 (1.6)	0
RS ウィルス感染	0	0	4 (5.7)	0	0	0
エンテロウイルス感染	1 (25.0)	0	0	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (5.7)	0	1 (1.6)	0
副鼻腔炎	1 (25.0)	0	5 (7.1)	0	1 (1.6)	0
尿路感染	0	0	5 (7.1)	1 (1.4)	2 (3.2)	0

<sup>24)</sup> MM-001 試験では、抗細菌薬が 72.3%、トリメトプリム/スルファメトキサゾールが 40.1%、抗真菌薬が 46.0%、抗ウイルス薬が 73.7%に予防目的で投与されていた。CRB-401 試験では、抗細菌薬が 83.9%、トリメトプリム/スルファメトキサゾールが 48.4%、抗真菌薬が 33.9%、抗ウイルス薬が 98.4%に予防目的で投与されていた。

表 41 いずれかの目標用量で 10%以上に認められた感染症  
(CRB-401 試験、本品投与集団、2020 年 4 月 7 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)							
	50×10 <sup>6</sup> 個 3 例		150×10 <sup>6</sup> 個 18 例		450×10 <sup>6</sup> 個 38 例		800×10 <sup>6</sup> 個 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	2 (66.7)	0	13 (72.2)	3 (16.7)	29 (76.3)	9 (23.7)	3 (100)	3 (100)
上気道感染	2 (66.7)	0	8 (44.4)	1 (5.6)	13 (34.2)	3 (7.9)	1 (33.3)	0
肺感染	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
RS ウイルス感染	1 (33.3)	0	2 (11.1)	0	2 (5.3)	0	0	0
尿路感染	0	0	2 (11.1)	0	7 (18.4)	0	0	0
反応性関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
肺炎	0	0	0	0	3 (7.9)	2 (5.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0

死亡に至った感染症は、MM-001 試験で 6 例（300×10<sup>6</sup> 個：敗血症及びサイトメガロウイルス性肺炎各 1 例、450×10<sup>6</sup> 個：肺炎 2 例、気管支肺アスペルギルス症及び敗血症性ショック各 1 例）に認められた。

重篤な感染症は、MM-001 試験では 37 例（150×10<sup>6</sup> 個：1 例、300×10<sup>6</sup> 個：16 例、450×10<sup>6</sup> 個：20 例）に認められた。2 例以上に発現した重篤な感染症は、肺炎 12 例（300×10<sup>6</sup> 個：5 例、450×10<sup>6</sup> 個：7 例）、敗血症 7 例（300×10<sup>6</sup> 個：4 例、450×10<sup>6</sup> 個：3 例）、インフルエンザ 4 例（450×10<sup>6</sup> 個：4 例）、気道感染 2 例（300×10<sup>6</sup> 個：1 例、450×10<sup>6</sup> 個：1 例）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 2 例（300×10<sup>6</sup> 個：1 例、450×10<sup>6</sup> 個：1 例）、E 型肝炎 2 例（450×10<sup>6</sup> 個：2 例）、シュードモナス菌性肺炎 2 例（450×10<sup>6</sup> 個：2 例）、ライノウイルス感染 2 例（150×10<sup>6</sup> 個：1 例、300×10<sup>6</sup> 個：1 例）であった。CRB-401 試験では 16 例（150×10<sup>6</sup> 個：4/18 例、450×10<sup>6</sup> 個：9/38 例、800×10<sup>6</sup> 個：3/3 例）に認められた。全体で 2 例以上に発現した重篤な感染症は、肺感染 3 例（150×10<sup>6</sup> 個：2 例、450×10<sup>6</sup> 個：1 例）、上気道感染 2 例（450×10<sup>6</sup> 個：2 例）、肺炎 2 例（450×10<sup>6</sup> 個：1 例、800×10<sup>6</sup> 個：1 例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与により死亡に至った感染症、並びに Grade 3 以上の感染症及び重篤な感染症が認められていることから、本品投与による感染症については注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.2.2.5 血球減少症

申請者は、本品投与による血球減少症について、以下のように説明している。

血球減少症に関連する事象として、好中球減少症、貧血、血小板減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症に分類した上で、表 42 に示す事象を集計したところ、表 43 及び表 44 のとおりであった。

表 42 血球減少症として集計した事象一覧

分類 PT (MedDRA/J ver.22.0)	MedDRA PT (MedDRA/J version 22.0)
好中球減少症	好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少、自己免疫性好中球減少症、無顆粒球症、周期性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、骨髄球数減少、骨髄球百分率減少、好中球百分率減少、白血球検査異常
貧血	貧血、大球性貧血、巨赤芽球性貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高色素性貧血、低色素性貧血、白赤芽球性貧血、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、平均赤血球ヘモグロビン減少、平均赤血球容積減少、小球性貧血、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、前赤芽球数減少、赤血球数減少、網状赤血球数減少、網状赤血球百分率減少、鉄芽球性貧血
血小板減少症	血小板減少症、血小板数減少、免疫性血小板減少性紫斑病、後天性無巨核球性血小板減少症、無巨核球性血小板減少症、ヘパリン起因性血小板減少症、ヘパリン起因性血小板減少試験陽性、非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症、血小板生成減少、重症熱性血小板減少症候群、血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病
リンパ球減少症	リンパ球減少症、CD4リンパ球減少、Bリンパ球異常、Bリンパ球数異常、Bリンパ球数減少、CD4リンパ球百分率減少、CD4リンパ球異常、CD4/CD8比減少、CD8リンパ球百分率減少、CD8リンパ球異常、CD8リンパ球減少、リンパ球数減少、リンパ球百分率減少、ナチュラルキラーT細胞数減少、形質細胞欠損、形質細胞減少、形質芽球数減少、Tリンパ球数減少
汎血球減少症	汎血球減少症、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性汎血球減少症、赤芽球病、再生不良性貧血、二球減少症、骨髓機能不全、骨髓毒性、血球減少症、赤血球系成熟停止、有熱性骨髓無形成、顆粒球成熟停止、低形成性貧血、骨髓系成熟停止、汎骨髓障害、血小板成熟停止、真性白血球系無形成

表 43 いずれかの目標用量で 5%以上に認められた血球減少症  
(MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

分類 PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)					
	150 × 10 <sup>6</sup> 個 4 例		300 × 10 <sup>6</sup> 個 70 例		450 × 10 <sup>6</sup> 個 63 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血球減少症－好中球減少症	4 (100)	4 (100)	66 (94.3)	64 (91.4)	60 (95.2)	60 (95.2)
好中球減少症	4 (100)	4 (100)	62 (88.6)	59 (84.3)	60 (95.2)	60 (95.2)
発熱性好中球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	11 (15.7)	11 (15.7)	9 (14.3)	8 (12.7)
白血球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	34 (48.6)	30 (42.9)	26 (41.3)	26 (41.3)
好中球数減少	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (4.3)	3 (4.3)	0	0
血球減少症－貧血	4 (100)	4 (100)	51 (72.9)	42 (60.0)	40 (63.5)	37 (58.7)
貧血	4 (100)	4 (100)	51 (72.9)	42 (60.0)	40 (63.5)	37 (58.7)
血球減少症－血小板減少症	4 (100)	3 (75.0)	45 (64.3)	36 (51.4)	42 (66.7)	36 (57.1)
血小板減少症	4 (100)	3 (75.0)	42 (60.0)	34 (48.6)	42 (66.7)	36 (57.1)
血球減少症－リンパ球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	20 (28.6)	20 (28.6)	24 (38.1)	21 (33.3)
リンパ球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	19 (27.1)	19 (27.1)	22 (34.9)	21 (33.3)

表 44 いずれかの目標用量で 10%以上に認められた血球減少症  
(CRB-401 試験、本品投与集団、2020 年 4 月 7 日データカットオフ)

分類 PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)							
	50×10 <sup>6</sup> 個 3 例		150×10 <sup>6</sup> 個 18 例		450×10 <sup>6</sup> 個 38 例		800×10 <sup>6</sup> 個 3 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血球減少症－好中球減少症	3 (100)	3 (100)	17 (94.4)	16 (88.9)	35 (92.1)	34 (89.5)	3 (100)	3 (100)
好中球減少症	3 (100)	3 (100)	16 (88.9)	15 (83.3)	35 (92.1)	34 (89.5)	3 (100)	3 (100)
白血球減少症	3 (100)	3 (100)	12 (66.7)	11 (61.1)	23 (60.5)	22 (57.9)	2 (66.7)	2 (66.7)
発熱性好中球減少症	0	0	3 (16.7)	2 (11.1)	6 (15.8)	5 (13.2)	1 (33.3)	1 (33.3)
血球減少症－貧血	3 (100)	2 (66.7)	11 (61.1)	6 (33.3)	30 (78.9)	24 (63.2)	3 (100)	3 (100)
貧血	3 (100)	2 (66.7)	11 (61.1)	6 (33.3)	30 (78.9)	24 (63.2)	3 (100)	3 (100)
血球減少症－血小板減少症	2 (66.7)	2 (66.7)	13 (72.2)	10 (55.6)	29 (76.3)	22 (57.9)	2 (66.7)	2 (66.7)
血小板減少症	2 (66.7)	2 (66.7)	13 (72.2)	10 (55.6)	29 (76.3)	21 (55.3)	2 (66.7)	2 (66.7)
血球減少症－リンパ球減少症	0	0	8 (44.4)	8 (44.4)	16 (42.1)	15 (39.5)	0	0
リンパ球減少症	0	0	7 (38.9)	7 (38.9)	16 (42.1)	15 (39.5)	0	0

さらに、血球減少症の初回発現時期及び持続期間は、表 45 及び表 46 のとおりであった。

表 45 血球減少症の初回発現時期及び持続期間  
(MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

分類 (MedDRA/J ver.22.0)	中央値 (日) (範囲) (日)					
	150×10 <sup>6</sup> 個		300×10 <sup>6</sup> 個		450×10 <sup>6</sup> 個	
	発現時期*	持続期間	発現時期*	持続期間	発現時期*	持続期間
血球減少症－好中球減少症	1.5 (1~2)	8.5 (5~21)	1.0 (1~205)	10.0 (1~261)	1.0 (1~30)	11.5 (1~351)
血球減少症－貧血	6.0 (2~15)	69.0 (2~101)	3.0 (1~181)	9.0 (1~307)	3.0 (1~501)	10.0 (1~327)
血球減少症－血小板減少症	7.5 (2~61)	17.0 (1~39)	3.0 (1~236)	35.0 (2~284)	5.0 (1~631)	19.0 (3~427)
血球減少症－リンパ球減少症	10.5 (9~12)	26.0 (14~38)	7.5 (1~241)	22.0 (2~256)	8.0 (1~518)	10.0 (1~541)

\* : 本品の投与後日数

表 46 血球減少症の初回発現時期及び持続期間  
(CRB-401 試験、本品投与集団、2020 年 4 月 7 日データカットオフ)

分類 (MedDRA/J ver.22.0)	中央値 (日) (範囲) (日)							
	50×10 <sup>6</sup> 個		150×10 <sup>6</sup> 個		450×10 <sup>6</sup> 個		800×10 <sup>6</sup> 個	
	発現時期*	持続期間	発現時期*	持続期間	発現時期*	持続期間	発現時期*	持続期間
血球減少症－好中球減少症	3.0 (1~6)	5.0 (3~7)	1.0 (1~8)	8.0 (1~32)	1.0 (1~17)	9.0 (1~449)	2.0 (2~4)	8.0 (5~10)
血球減少症－貧血	2.0 (2~120)	11.0 (1~21)	3.0 (1~278)	24.5 (2~176)	3.0 (1~268)	18.0 (1~175)	1.0 (1~24)	10.0 (8~125)
血球減少症－血小板減少症	64.5 (9~120)	51.0 (1~352)	8.0 (3~93)	31.0 (1~78)	3.0 (2~375)	33.0 (8~24)	16.0 (8~50)	29.0 (8~50)
血球減少症－リンパ球減少症	—	—	6.0 (2~319)	9.0 (1~113)	7.5 (1~197)	26.0 (2~455)	—	—

\* : 本品の投与後日数

MM-001 試験及び CRB-401 試験のいずれにおいても、死亡に至った血球減少症は認められなかった。

重篤な血球減少症は、MM-001 試験では 20/137 例 (14.6%) に認められ、事象の内訳は、発熱性好中球減少症 9 例 (150×10<sup>6</sup> 個 : 2 例、300×10<sup>6</sup> 個 : 5 例、450×10<sup>6</sup> 個 : 2 例)、好中球減少症 6 例 (300×

$10^6$  個 : 2 例、 $450 \times 10^6$  個 : 4 例)、貧血 1 例 ( $300 \times 10^6$  個)、血小板減少症 7 例 ( $300 \times 10^6$  個 : 2 例、 $450 \times 10^6$  個 : 5 例)、汎血球減少症 1 例 ( $450 \times 10^6$  個) であった。CRB-401 試験では 5/62 例 (8.1%) に認められ、事象の内訳は、好中球減少症 2 例 ( $150 \times 10^6$  個)、白血球減少症 1 例 ( $150 \times 10^6$  個)、発熱性好中球減少症 2 例 ( $450 \times 10^6$  個)、貧血 1 例 ( $800 \times 10^6$  個)、血小板減少症 1 例 ( $150 \times 10^6$  個) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において重篤な血球減少症が認められていること等から、本品投与による血球減少症の発現については注意が必要である。したがって、臨床試験における血球減少症の発現状況、発現時期等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、本品投与後は定期的に血液検査を行い、血球減少症が発現した場合には適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.2.2.6 過敏症

申請者は、本品投与による過敏症について、以下のように説明している。

過敏症として、MedDRA SMQ（狭義）の「過敏症」に該当する事象を集計したところ、MM-001 試験における結果は表 47 のとおりであった。なお、本品の臨床試験では、前投薬として本品投与約 30 分前にアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン塩酸塩等を投与する旨が規定されていた。

表 47 過敏症の発現状況 (MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)					
	$150 \times 10^6$ 個 4 例		$300 \times 10^6$ 個 70 例		$450 \times 10^6$ 個 63 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	1 (25.0)	0	15 (21.4)	1 (1.4)	16 (25.4)	3 (4.8)
発疹	0	0	4 (5.7)	0	7 (11.1)	1 (1.6)
注入に伴う反応	0	0	5 (7.1)	0	3 (4.8)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (3.2)	1 (1.6)
血管浮腫	0	0	0	0	1 (1.6)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0
血液分布異常性ショック	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
眼球浮腫	0	0	0	0	1 (1.6)	0
陰嚢浮腫	0	0	2 (2.9)	0	0	0
気管支痙攣	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
皮膚炎	0	0	1 (1.4)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (25.0)	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
過敏症	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
斑状皮疹	0	0	1 (1.4)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.4)	0	0	0

また、MM-001 試験において重篤又は Grade 3 以上の過敏症を発現した患者の詳細は、表 48 のとおりであった。死亡に至った過敏症は認められなかった。

表 48 重篤又は Grade 3 以上の過敏症を発現した患者一覧

年齢	性別	目標用量	PT (MedDRA/J ver.22.0)	Grade	重篤性	本品との因果関係	発現時期(日)	持続期間(日)	転帰
71	男	300	気管支痙攣	3	非重篤	なし	6	1	回復
51	男	450	蕁麻疹	3	重篤	なし	169	4	回復(後遺症あり)
51	男	450	血液分布異常性ショック	4	重篤	あり	30	—	未回復
51	女	450	発疹	3	重篤	なし	449	23	回復

CRB-401 試験では、目標用量  $50 \times 10^6$  個で 1/3 例 (33.3% : 斑状丘疹状皮疹) 、  $150 \times 10^6$  個で 5/18 例 (27.8% : 斑状丘疹状皮疹 2 例、歯肉腫脹、注入に伴う反応及びアレルギー性鼻炎各 1 例) 、  $450 \times 10^6$  個で 6/38 例 (15.8% : 発疹 4 例、湿疹及びアレルギー性鼻炎各 1 例) 、  $800 \times 10^6$  個で 1/3 例 (33.3% : 斑状丘疹状皮疹及び顔面腫脹) に認められた。Grade 3 以上又は重篤な過敏症は認められなかった。

なお、現在実施中の MM-002 試験<sup>25)</sup>において、重篤な有害事象が 1 例（喉頭浮腫）報告された。本品  $450 \times 10^6$  個を投与後 21 日目から 52 日目までに 4 件発現し、本品との因果関係はありと判断された。いずれの事象も転帰は回復であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、Grade 3 以上の過敏症及び重篤な過敏症が認められていることから、本品投与による過敏症については注意が必要である。したがって、臨床試験における過敏症の発現状況及び臨床試験で規定された前投与の内容について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.2.2.7 低γグロブリン血症

申請者は、本品投与による低γグロブリン血症について、以下のように説明している。

低γグロブリン血症に関連する事象として、MedDRA PT の「低γグロブリン血症」を集計した。

MM-001 試験において、目標用量  $150 \times 10^6$  個で 1/4 例 (25.0%) 、  $300 \times 10^6$  個で 15/70 例 (21.4%) 、  $450 \times 10^6$  個で 15/63 例 (23.8%) に認められた。Grade 3 以上の事象は、 $450 \times 10^6$  個で 2/63 例 (3.2%) (うち 1 例は日本人) であった。CRB-401 試験において、目標用量  $150 \times 10^6$  個で 4/18 例 (22.2%) 、  $450 \times 10^6$  個で 5/38 例 (13.2%) に認められた。Grade 3 以上の事象は認められなかった。いずれの試験においても、死亡に至った又は重篤な低γグロブリン血症は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本品投与後に Grade 3 以上の低γグロブリン血症が認められていること、既承認の抗 CD19 CAR 発現 T 細胞製品において注意が必要とされている事象であること、抗 BCMA CAR 発現 T 細胞投与により体内の B 細胞が枯渇する可能性があること等を考慮すると、本品投与による低γグロブリン血症については注意が必要である。したがって、臨床試験における低γグロブリン血症の発現状況について情報提供するとともに、低γグロブリン血症が発現した場合に適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

<sup>25)</sup> 再発又は難治性の MM 患者及び臨床的に高リスクの MM 患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした、非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験

### 7.R.2.2.8 TLS

申請者は、本品投与による TLS について以下のように説明している。

TLS として、MedDRA PT の「腫瘍崩壊症候群」を集計した結果、MM-001 試験及び CRB-401 試験において、本品の投与後に TLS が認められた患者は表 49 のとおりであった。MM-001 試験で報告された 1 例は、後続治療としてベネトクラクス投与後に TLS を発現した。CRB-401 試験で報告された 1 例はベースライン時に高腫瘍量であり、クレアチニン及び血中尿素窒素は基準値内であった。本品投与日からアロプリノールによる予防投与が行われていた。

表 49 TLS 「腫瘍崩壊症候群」を発現した患者一覧

臨床試験	年齢	性別	目標用量	Grade	重篤性	本品との因果関係	発現時期(日)	持続期間(日)	転帰
MM-001 試験	41	女	450	3	重篤	なし	500	3	回復
CRB-401 試験	41	女	450	3	重篤	あり	11	5	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRB-401 試験において、本品との因果関係が否定されない重篤な Grade 3 の TLS が 1 例認められていること、並びに既承認の抗 CD19 CAR 発現 T 細胞製品において注意が必要とされている事象であることを考慮すると、本品投与時には TLS について注意が必要である。したがって、臨床試験における TLS の発現状況について情報提供とともに、TLS の発現時に適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

### 7.R.2.2.9 その他

#### 7.R.2.2.9.1 二次性悪性腫瘍

申請者は、二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

本品の臨床試験において認められた二次性悪性腫瘍の発現状況は表 50 のとおりであった。CRB-401 試験で報告された Grade 4 の骨髄異形成症候群 1 例は、治験責任医師により本品と関連があると判断された。MM-001 試験では、本品再投与患者 1 例に形質芽球性リンパ腫が認められ、本事象は Grade 4 で再投与後 110 日目（初回投与後 250 日目）に発現し、治験責任医師により本品と関連があると判断された。

なお、現時点までに、本品の臨床試験において、T 細胞由来の二次性悪性腫瘍は報告されていない。

また、二次性悪性腫瘍を発現した患者について、MM-001 試験では、CAR 導入遺伝子の評価、RCL 検査及びベクター挿入部位の分析のために腫瘍組織及び血液検体を採取することとし、CRB-401 試験では、CAR 導入遺伝子の評価及び RCL 検査のために、腫瘍組織及び血液検体を採取することとした。データカットオフ時点（MM-001 試験：2020 年 12 月 21 日、CRB-401 試験：2020 年 4 月 7 日）までに、MM-001 試験及び CRB-401 試験の計 5 例の患者から採取した 6 検体の RCL 検査を実施したところ、すべて CAR 導入遺伝子は陰性であった。

表50 二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧

年齢	性別	目標用量	PT (MedDRA/J ver.22.0)	Grade	重篤性	発現時期（日）	本品との 因果関係	転帰
MM-001 試験								
6■	男	300	基底細胞癌	1	重篤	338	なし	回復
7■	男	300	肺腺癌	5	重篤	86	なし	死亡
5■	女	300	肛門癌	3	重篤	77	なし	未回復
5■	女	300	扁平上皮癌	2	重篤	214	なし	回復
6■	女	450	基底細胞癌	1	重篤	21	なし	回復
6■	男	450	基底細胞癌	2	重篤	145	なし	回復
5■	女	450	基底細胞癌	2	重篤	93	なし	回復
7■	男	450	基底細胞癌	2	重篤	191	なし	回復
5■	男	450	骨髄異形成症候群	3	重篤	363	なし	未回復
5■	男	300 (450*1)	形質芽球性リンパ腫	4	重篤	250 (110*2)	あり	未回復
CRB-401 試験								
5■	男	50	結腸腺癌	2	重篤	81	なし	未回復
6■	女	150	骨髄異形成症候群	4	重篤	369	あり	未回復
7■	男	150	ボーエン病	2	重篤	200	なし	回復
6■	男	450	ボーエン病	2	重篤	134	なし	回復
6■	男	450	骨髄異形成症候群	1	重篤	15	なし	未回復
6■	男	450	悪性黒色腫	1	重篤	172	なし	回復
7■	女	450	乳癌	2	重篤	628	なし	未回復
			基底細胞癌	2	重篤	340	なし	未回復
7■	男	450	基底細胞癌	2	重篤	526	なし	回復
			膀胱癌	3	重篤	474	なし	回復
MM-002 試験								
4■	女	300	中枢神経系転移	3	重篤	115	なし	回復

\*1：再投与時の目標用量、\*2：再投与後の発現時期

上記の臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は、おおむね再発又は難治性の MM 患者で想定される範囲内であり (Haematologica 2015; 100: 1340-9) 、多くの症例で本品との因果関係は否定されていましたことから、現時点では、本品と二次性悪性腫瘍との積極的な関連性を示唆する情報は得られていない。

一方、本品の製造で遺伝子導入に用いるレンチウイルスベクターは非増殖性の自己不活性型であり、遺伝子挿入変異のリスクは低いものの、理論上、発がんのリスクは現時点では完全には否定できない。したがって、本品の製造販売後においても引き続き情報収集を行うこととする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

二次性悪性腫瘍について原疾患や化学療法歴との関連が否定できず、現時点で本品との関連は明らかではないと考える。しかしながら、本品との因果関係が否定できない事象が認められていることを考慮すると、二次性悪性腫瘍の発現については注意が必要であり、本品の製造販売後においても引き続き情報収集を行う必要があると考える。

### 7.R.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

本品の申請時の【効能、効果又は性能】は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫 ただし、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 つ以上の前治療歴がある患者に限る。」と設定されていた。

また、<効能、効果又は性能に関する使用上の注意>の項に、「臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。」が設定されていた。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の【効能、効果又は性能】を以下のように設定することが適切と判断した。なお、<効能、効果又は性能に関する使用上の注意>の設定は受入れ可能であると判断した。

【効能、効果又は性能】（下線部追加又は修正、取り消し線部削除）

再発又は難治性の多発性骨髄腫 ただし、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がある患者に限る。

<効能、効果又は性能に関する使用上の注意>

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### 7.R.3.1 本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

申請者は、本品の臨床的位置づけ及び【効能、効果又は性能】について、以下のように説明している。  
本品の臨床的位置づけについて、NCCN ガイドライン (v.4.2021)において、再発又は難治性の MM に対する実施可能な場合の標準療法として 3 剤併用療法が推奨されている。推奨される治療選択肢には、通常、デキサメタゾンと様々な作用機序を有する 2 剤以上の薬剤（免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤、モノクローナル抗体、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬及びアルキル化薬等の治療薬）との併用が含まれる。3 剤併用療法をすぐに開始できない再発又は難治性の MM 患者の場合、2 剤併用療法時に、患者の状態が改善した時点で第 3 の薬剤を追加する選択肢も可能である旨が記載されている。しかしながら、その後の併用療法で推奨される明確な優先順位や、複数回再発した患者に対する最適な治療法は規定されていない。ほとんどの患者が免疫調節薬又はプロテアソーム阻害剤を含む初回療法を受けるため、両薬剤に対して難治性となった場合、その後の治療選択肢が限定される。さらに、再発又は難治性の MM、特に複数の抗骨髄腫薬による治療歴がある患者、抗 CD38 抗体による治療歴がある患者、又は主な抗骨髄腫薬に対して治療抵抗性を有する患者では、治療に対する奏効割合が低く、DOR、生存期間も短い (N Engl J Med 2019; 381: 727-38、Lancet Oncol 2020; 21: 207-21、Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020; 20: 1-7)。

以上より、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 抗体を含む 3 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者には緊急性の高いアンメットメディカルニーズが存在し、予後を改善できる治療選択肢が求められている。MM-001 試験及び CRB-401 試験の結果、3 つ以上の前治療歴がある再発又は難治性の MM 患者において本品の有効性及び安全性が確認されたことから、本品は当該患者に対する新たな治療選択肢になると考える。

機構は、本品の投与が推奨される患者の前治療歴の数によって、本品の有効性及び安全性が異なる傾向が認められないか説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

MM-001 試験において抗 BCMA CAR 発現 T 細胞として  $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$  個の目標用量範囲で本品が投与された患者における前治療レジメン数別（3、4、5 以上）の全奏効割合は、前治療レジメン数が 3 の患者 17 例では 76.5%、前治療レジメン数が 4 の患者 22 例では 68.2%、前治療レジメン数 5 以上の患者 98 例では 75.5% であり、前治療レジメン数によって有効性が大きく異なる傾向は認められなかった。なお、MM-001 試験の日本人患者で前治療レジメン数が 3 であった 2 例の最良治療効果はいずれも sCR、前治療レジメン数が 4 であった 3 例の最良治療効果は VGPR が 1 例、PR が 2 例、前治療レジメン数が 5 以上であった 4 例の最良治療効果は sCR が 2 例、VGPR が 1 例、SD が 1 例であった。CRB-401 試験において  $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$  個の目標用量範囲で本品が投与された患者における前治療レジメン数別（3、4、5 以上）の全奏効割合は、前治療レジメン数が 3 であった患者 6 例では 100%、前治療レジメン数が 4 であった患者 10 例では 60.0%、前治療レジメン数 5 以上であった患者 40 例では 75.0% であった。以上のとおり、MM-001 試験、CRB-401 試験のいずれにおいても、前治療レジメン数にかかわらず本品の有効性が認められた。

一方、安全性について、MM-001 試験及び CRB-401 試験において、 $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$  個の目標用量範囲で投与された患者における前治療レジメン数（3、4、5 以上）別の有害事象の発現状況は、表 51 及び表 52 のとおりであった。前治療レジメン数別の症例数に偏りがある等、結果の厳密な比較は困難であるものの、前治療レジメン数によって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。

表 51  $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$  個の目標用量範囲で投与された患者における  
前治療レジメン数別（3、4、5 以上）の安全性の概要  
(MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	前治療レジメン数 3	前治療レジメン数 4	前治療レジメン数 5 以上
	17 例 (うち日本人 2 例)	22 例 (うち日本人 3 例)	98 例 (うち日本人 4 例)
全有害事象	17 (100)	22 (100)	98 (100)
Grade 3 以上の有害事象	17 (100)	22 (100)	97 (99.0)
重篤な有害事象	8 (47.1)	14 (63.6)	72 (73.5)
死亡に至った有害事象	5 (29.4)	6 (27.3)	24 (24.5)
CRS	15 (88.2)	18 (81.8)	83 (84.7)
血球減少症－全体	17 (100)	21 (95.5)	95 (96.9)
血球減少症－貧血	11 (64.7)	14 (63.6)	70 (71.4)
血球減少症－リンパ球減少症	9 (52.9)	10 (45.5)	27 (27.6)
血球減少症－好中球減少症	17 (100)	21 (95.5)	92 (93.9)
血球減少症－血小板減少症	12 (70.6)	8 (36.4)	71 (72.4)
神経障害	9 (52.9)	9 (40.9)	73 (74.5)

表 52  $150 \times 10^6$ ～ $450 \times 10^6$  個の目標用量範囲で投与された患者における  
前治療レジメン数別（3、4、5 以上）の安全性の概要  
(CRB-401 試験、本品投与集団、2020 年 4 月 7 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	前治療レジメン数 3 6 例	前治療レジメン数 4 10 例	前治療レジメン数 5 以上 40 例
全有害事象	6 (100)	10 (100)	40 (100)
Grade 3 以上の有害事象	5 (83.3)	10 (100)	40 (100)
重篤な有害事象	4 (66.7)	7 (70.0)	31 (77.5)
死亡に至った有害事象	1 (16.7)	1 (10.0)	5 (12.5)
CRS	6 (100)	8 (80.0)	28 (70.0)
血球減少症－全体	5 (83.3)	10 (100)	37 (92.5)
血球減少症－貧血	5 (83.3)	10 (100)	26 (65.0)
血球減少症－リンパ球減少症	4 (66.7)	3 (30.0)	17 (42.5)
血球減少症－好中球減少症	5 (83.3)	10 (100)	37 (92.5)
血球減少症－血小板減少症	4 (66.7)	7 (70.0)	31 (77.5)
神経障害	5 (83.3)	6 (60.0)	32 (80.0)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の【効能、効果又は性能】について、MM-001試験及びCRB-401試験に基づき設定することは概ね可能であるが、前治療歴について、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ことに加え、臨床試験における直近の前治療に対する条件設定を考慮し、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患者が本品の投与対象となることを、【効能、効果又は性能】に明記する必要があると判断した。

また、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う」旨を<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>に記載することは重要であり、申請時の<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の設定は受け入れ可能である。

#### 7.R.3.2 本品の投与前に BCMA 抗原を確認する必要性について

機構は、本品の投与前にBCMA抗原の発現を確認する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下に示す理由から、本品の投与前に腫瘍細胞上のBCMA抗原の発現を確認する必要はないと考える。

- MM-001試験において、骨髄検体中のCD138陽性骨髄腫細胞におけるBCMA発現割合を後ろ向きに解析した。評価可能患者のほぼ全例（外国人98%（110/112例）、日本人100%（6/6例））で、骨髄腫細胞にBCMAの発現（5%以上<sup>26)</sup>）が確認された。この結果は文献報告（J Clin Invest 2019; 129: 2210-21、Cancer Cell 2017; 31: 396-410、Leuk Res 2018; 71: 106-11）と類似しており、腫瘍細胞にBCMAを発現していない患者の存在割合は非常に低いと推定される。
- MM-001試験において、BCMAの発現割合が低値（50%未満）の患者3例中2例がPR以上<sup>27)</sup>の奏効を示し、腫瘍細胞上のBCMA発現が不明<sup>28)</sup>の患者19例（うち日本人3例）の全奏効割合〔95%CI〕（%）は78.9 [54.4, 93.9]、CR以上の奏効割合〔95%CI〕（%）が36.8 [16.3, 61.6] であり、これらの集団

<sup>26)</sup> 外国人では多くの症例(101/112 例)で 90%以上の BCMA 発現が確認された。日本人では 6 例全例で 50%以上の BCMA 発現が確認された。

<sup>27)</sup> BCMA 発現割合が 40%であった患者で PR、1%であった患者で sCR が認められた。

<sup>28)</sup> BCMA 発現検査のための骨髄検体が入手できなかった又は骨髄検体中に CD138 陽性細胞が認められなかった。

における有効性の結果は全体集団とおおむね類似していた。また、安全性についても全体集団と大きな差異はなかった。

- 本品と同一のBCMA CAR遺伝子を導入したCAR発現T細胞はBCMA発現量が低い腫瘍細胞株に対しても細胞傷害活性を示すことが確認されている（Hum Gene Ther 2018; 29: 585-601）。
- 現在、実臨床でバリデートされた腫瘍細胞上のBCMA発現量を評価する検査方法はなく、手法や感度の違いにより腫瘍細胞上のBCMA発現量の評価結果にばらつきが生じることが報告されている（Leukemia. 2020; 34: 985-1005）。MM-001試験においてBCMAの発現割合が5%未満と低値であった患者2例では骨髄生検検体中の形質細胞の割合が非常に低く、BCMAの発現割合が低値となった原因是骨髄内の骨髄腫の局在及び採取部位間の不均一性と考えられた。以上より、実臨床においても同様に検査に必要な検体を採取することができない患者が存在する可能性が考えられる。BCMA発現量を評価するための適切な検体採取の困難性や検査方法の相違による評価結果への影響を考慮すると、BCMA発現を確認するための検査を実施することで、本品の治療によりベネフィットを得ることができる患者が除外されてしまうことが懸念される。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能であり、再発又は難治性 MM 患者の腫瘍細胞上に BCMA は広く発現しており、本品の投与前に BCMA 発現の有無の確認を実施しなくとも本品の有効性は期待できると考えられること等から、本品の投与前に BCMA 抗原の発現の有無を確認する必要はないと考える。

#### 7.R.4 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の【用法及び用量又は使用方法】は、以下のように設定されていた。

<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. 白血球アフェレーシス  
非動員末梢血単核球を採取する。
7. 白血球アフェレーシス産物の輸送  
白血球アフェレーシス産物を、梱包して冷蔵した状態で本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受け入れ～投与>

8. 本品の受領及び保管  
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで凍結した状態で保管する。
9. 投与前の処置  
リンパ球枯渇化学療法を行う。
  - 1) シクロホスファミド（無水物換算）として  $300 \text{ mg/m}^2$  及びフルダラビンリン酸エステルとして  $30 \text{ mg/m}^2$  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。
  - 2) リンパ球枯渇化学療法終了 3 日後に本品を投与する。
10. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、キメラ抗原受容体（CAR）発現T細胞として目標投与数 $450 \times 10^6$ 個（体重問わず）を単回静脈内投与する。なお、CAR発現T細胞として $150 \times 10^6$ ～ $540 \times 10^6$ 個の範囲で投与できる。実際の投与細胞数及び投与量は、出荷証明書を参照する。

また、<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>の項では、以下の旨が設定されていた。患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球枯渇化学療法又は本品の投与といった一連の手順を延期すること。なお、本品の投与はリンパ球枯渇化学療法終了3日後から最長7日間延期できる。

- 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
- 活動性の移植片対宿主病（GVHD）

#### 前投薬及び投与の準備

- 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
- 本品の投与約30～60分前に、注入に伴う反応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。なお、全身コルチコステロイドの予防投与は本品の活性を妨げる可能性があるため、行わないこと。
- 本品の解凍前に、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。
- 患者識別情報が患者と一致しない場合、本品静注用バッグを金属カセットから取り出さず、製造販売業者に連絡すること。
- 患者識別情報が患者と一致していることを確認後、本品の静注用バッグを金属カセットから取り出すこと。
- 本品の解凍前に、静注用バッグに損傷や漏れ等が無いか確認すること。損傷や漏れが認められた場合、本品を投与せず、製造販売業者に連絡すること。
- 各医療機関の手順に従い、静注用バッグを金属カセットから解凍用バッグに移すこと。
- 本品はCAR発現T細胞懸濁液を含む1つ以上の静注用バッグとして提供される。複数の静注用バッグを用いる場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。
- 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、約37°C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搅拌すること。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。投与前に本品の洗浄、遠心沈降、新しい培地への再懸濁を行わないこと。

#### 本品の投与

- 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。

11. 投与前及び回復期間中は、少なくとも 2 回分のトリリズマブ（遺伝子組換え）及び救急処置用品を用意すること。
12. 本品の投与では中心静脈アクセスを使用することができる。末梢アクセスが不良の患者には中心静脈アクセスが推奨される。
13. 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. 本品の投与前に投与ラインを生理食塩水でプライミングすること。
15. 本品は、解凍開始から 1 時間以内に投与を完了すること。
16. 投与後、静注用バッグ内の全量を確実に投与するため静注用バッグ及び投与ラインを生理食塩水で洗浄すること。
17. 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。
18. 2 つ目以降の静注用バッグの投与も同じ手順に従うこと。
19. 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。普遍的予防策及び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。

#### モニタリング

20. 本品の投与後にサイトカイン放出症候群及び神経毒性に関連した徵候や症状が発現することがあるため、投与後 1 週間は適切な医療施設で患者を少なくとも 1 日に 1 回モニタリングすること。
21. 投与後少なくとも 4 週間までに何らかの症状が認められた場合、適切な医療施設で診察を受けるよう患者に指示すること。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び<用法及び用量又は使用方法に関する使用上の注意>を以下のように記載整備した上で、設定することが適切であると判断した。

#### 【用法及び用量又は使用方法】（下線部追加又は修正、取り消し線部削除）

##### <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冷蔵した状態で 本品製造施設へ輸送する。

##### <医療機関での受け入れ～投与>

###### 3. 本品の受領及び保管保存

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） 凍結した状態で 凍結保存 保管する。

###### 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枯渇化学療法を行う。

- 1) シクロホスファミド（無水物換算）として 300 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> 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。
- 2) リンパ球枯渇化学療法終了 3 日後に本品を投与する。

## 5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、キメラ抗原受容体 (CAR) 発現 T 細胞として、体重を問わず目標投与数  $450 \times 10^6$  個 (体重問わず) を、10 mL/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  $280+50 \times 10^6$  ~  $540 \times 10^6$  個 の範囲で投与できる。実際の投与細胞数及び投与量は、出荷証明書を参照する。本品の再投与はしないこと。

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意> (下線部追加又は修正、取り消し線部削除)  
患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去枯渇化学療法又は本品の投与といった一連の手順を延期すること。なお、本品の投与はリンパ球枯渇化学療法終了 3 日後から最長 7 日間延期できる。

- 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
- 活動性の移植片対宿主病（GVHD）

## 前処置

移植細胞の生着促進等の目的で、DNA 合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、「臨床成績」の項を参照すること。

## 前投薬及び投与の準備本品の投与

1. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
2. 本品の投与約 30~60 分前に、注入に伴う反応 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。なお、全身コルチコステロイドの予防投与は本品の活性を妨げる可能性があるため、行わないこと。
3. 本品の解凍前に、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。
4. 患者識別情報が患者と一致しない場合、本品静注用バッグを金属カセットから取り出さず、製造販売業者に連絡すること。

- ~~5. 患者識別情報が患者と一致していることを確認後、本品の静注用バッグを金属カセットから取り出すこと。~~
- ~~6. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トリリズマブ（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。~~
- ~~7. 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。~~
- ~~8. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。本品の解凍前に、静注用バッグに損傷や漏れ等が無いか確認すること。損傷や漏れが認められた場合、本品を投与せず、製造販売業者に連絡すること。~~
- ~~9. 各医療機関の手順に従い、静注用バッグを金属カセットから解凍用バッグに移すこと。~~
10. 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。
11. 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、約37°C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搅拌すること。融解後の再凍結は行わないこと。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。投与前に本品の洗浄、遠心沈降、新しい培地への再懸濁を行わないこと。

#### 本品の投与

- ~~12. 本品への放射線照射は行わないこと。本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。~~
- ~~13. 投与前及び回復期間中は、少なくとも2回分のトリリズマブ（遺伝子組換え）及び救急処置用品を用意すること。~~
- ~~14. 本品の投与では中心静脈アクセスを使用することができる。末梢アクセスが不良の患者には中心静脈アクセスが推奨される。~~
15. 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。
16. 本品の投与前に、投与ラインを生理食塩液水で点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
17. 本品は、解凍開始から1時間以内に投与を完了すること。
- ~~18. 投与後、静注用バッグ内の全量を確実に投与するため静注用バッグ及び投与ラインを生理食塩水で洗浄すること。~~
19. 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。
20. 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。本品の残液は普遍的予防策及び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。

#### モニタリング

- ~~21. 本品の投与後にサイトカイン放出症候群及び神経毒性に関連した微候や症状が発現することがあるため、投与後1週間は適切な医療施設で患者を少なくとも1日に1回モニタリングすること。~~
- ~~22. 投与後少なくとも4週間までに何らかの症状が認められた場合、適切な医療施設で診察を受けるよう患者に指示すること。~~

#### 7.R.4.1 LD 化学療法の用法及び用量について

申請者は、LD 化学療法の用法及び用量の設定根拠について、以下のように説明している。

<LD 化学療法の用法及び用量について>

LD 化学療法の用法及び用量の設定根拠は、以下のとおりである。

- NHL 患者を対象とした臨床試験において、LD 化学療法としてシクロホスファミド及びフルダラビンを投与した後に抗 CD19 CAR 発現 T 細胞を投与した場合には、LD 化学療法としてシクロホスファミドのみを投与した後に抗 CD19 CAR 発現 T 細胞を投与した場合に比べて抗 CD19 CAR 発現 T 細胞の増殖、持続性及び抗腫瘍効果の改善が認められたことが報告されており (Sci Transl Med 2016; 8: 355ra116) 、CAR 発現 T 細胞を用いた治療の前処置の LD 化学療法においてシクロホスファミド及びフルダラビンの併用が有用と考えること。また、DLBCL 患者を対象とした臨床試験において、シクロホスファミド 300 mg/m<sup>2</sup> 及びフルダラビン 30 mg/m<sup>2</sup> を 3 日間投与した後に抗 CD19 CAR 発現 T 細胞を投与した患者で抗腫瘍効果が認められ、一過性の神経障害が認められたが、重度の心毒性及び神経障害は認められなかったことが報告されていること (Blood 2014; 124: 550) 。
- MM-001 試験及びCRB-401 試験において、日本人を含む再発又は難治性の MM 患者に対し、LD 化学療法としてシクロホスファミド 300 mg/m<sup>2</sup> 及びフルダラビン 30 mg/m<sup>2</sup> を 3 日間投与した後に、本品を投与した際の有効性及び安全性が確認されたこと。

<LD 化学療法の実施について>

MM-001試験及びCRB-401試験では、LD化学療法の開始基準として、骨髄機能、肝機能及び腎機能が保たれていること、活動性の感染がないこと及び前治療（ブリッジング療法を含む）の影響がウォッシュアウトされていること等が設定されていた。CRB-401試験において目標用量 $450 \times 10^6$ 個が投与された1例では、腎機能低下のためフルダラビンが投与されなかつたが、MM-001試験及びCRB-401試験において本品が投与された患者はすべてLD化学療法が実施された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

LD 化学療法の用法及び用量について、申請者の説明は理解可能である。

LD 化学療法の実施について、本品の投与対象となる患者において、白血球アフェレーシス後の本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗がん治療（ブリッジング療法）が実施される場合があること等を踏まえると、本品の生体内での生着促進等を目的に LD 化学療法を実施する際には、事前に血液検査等により患者の状態を確認した上で、患者の状態に応じた LD 化学療法を実施すること等について【用法及び用量又は使用方法】に明記する必要があると考える。

#### 7.R.4.2 本品の用法及び用量について

申請者は、本品の用法及び用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本品の用法及び用量又は使用方法は、以下に示す CRB-401 試験及び MM-001 試験の結果に基づき、「通常、成人には、キメラ抗原受容体（CAR）発現 T 細胞として目標投与数  $450 \times 10^6$  個（体重問わず）を単回静脈内投与する。なお、CAR 発現 T 細胞として  $150 \times 10^6$  個～ $540 \times 10^6$  個の範囲で投与できる。」と設定した。

- CRB-401 試験のパート A（用量漸増期）の結果から、パート B（用量拡大期）での推奨用量は  $150 \times 10^6$ ～ $450 \times 10^6$  個と決定された。
- MM-001 試験での目標用量は、CRB-401 試験のデータに基づき  $150 \times 10^6$ ～ $450 \times 10^6$  個（実際の投与量の上限として、 $540 \times 10^6$  個までが許容範囲とされた）と設定され、日本人を含む本品投与集団全体での全奏効割合は 74.5%、CR 以上の奏効割合は 34.3% と良好な有効性を示した（2020 年 12 月 21 日データカットオフ）。また、目標用量  $450 \times 10^6$  個の結果が最も良好であった。
- 安全性について、CRS の発現割合が用量依存的に増加した以外は目標用量間で類似しており、概ね管理可能であった。

#### <投与可能 CAR 発現 T 細胞の下限について>

投与可能 CAR 発現 T 細胞数の下限を  $150 \times 10^6$  個と設定した理由は以下のとおりである。

- MM-001 試験及び CRB-401 試験において、目標用量  $150 \times 10^6$  個を投与された患者における本品の安全性プロファイルは管理可能であったこと。
- MM-001 試験及び CRB-401 試験において、以下のとおり目標用量  $150 \times 10^6$  個でも既存治療と比べて良好な有効性が認められたこと。
  - MM-001 試験と CRB-401 試験で目標用量  $150 \times 10^6$  個を投与された患者計 22 例の併合解析を実施した結果、全奏効割合は 54.5%、VGPR 以上の奏効割合は 40.9%、CR 以上の奏効割合は 31.8% であり、DOR の中央値は 10.8 カ月であった（2020 年 4 月 7 日データカットオフ）ことから、臨床的に意義のある持続的な奏効が認められた。
  - 上記 22 例の成績について、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象として、MAMMOTH 試験（Leukemia. 2019; 33: 2266-75）又はリアルワールドデータを収集した NDS-MM-003 試験で得られた他の治療の有効性と比較検討したところ、外部対照との比較には限界があるものの、目標用量  $150 \times 10^6$  個の本品の有効性は、全奏効割合、VGPR 以上の奏効割合、CR 以上の奏効割合、DOR の中央値のいずれも良好な傾向を示した。
- 日本人患者では目標用量  $450 \times 10^6$  個のみが検討されているが、当該目標用量での日本人と外国人における本品の有効性及び安全性、並びに体内動態は類似していたことから、 $150 \times 10^6$  個での日本人の有効性及び安全性も外国人と類似したプロファイルを示すと予想されること。

#### <投与可能 CAR 発現 T 細胞の上限について>

投与可能 CAR 発現 T 細胞数の上限を  $540 \times 10^6$  個と設定した理由は以下のとおりである。

- CRB-401 試験及び MM-001 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  $540 \times 10^6$  個）で本品が投与されたこと。なお、最高実投与量は  $523.64 \times 10^6$  個（MM-001 試験、日本人）であった。
- MM-001 試験（2020 年 12 月 21 日データカットオフ）及び CRB-401 試験（2020 年 4 月 7 日データカットオフ）について、目標用量  $450 \times 10^6$  個で投与された患者における実投与量（ $450 \times 10^6$  個±20%）のサブグループ（ $450 \times 10^6$  個以下、 $450 \times 10^6$  個超～ $500 \times 10^6$  個以下、 $500 \times 10^6$  個超）別の有害事象の発現状況を検討した。その結果は表 53 及び表 54 のとおりであり、各サブグループの症例数に偏りがある等、結果の厳密な比較は困難であるものの、実投与量によって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。

**表 53 目標用量  $450 \times 10^6$  個で投与された患者における実投与量サブグループ別の安全性の概要  
(MM-001 試験、本品投与集団、2020 年 12 月 21 日データカットオフ)**

	例数 (%)		
	$450 \times 10^6$ 個以下	$450 \times 10^6$ 個超～ $500 \times 10^6$ 個以下	$500 \times 10^6$ 個超
	4 例 (うち日本人 1 例)	53 例 (うち日本人 6 例)	6 例 (うち日本人 2 例)
全有害事象	4 (100)	53 (100)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	4 (100)	53 (100)	6 (100)
重篤な有害事象	3 (75.0)	36 (67.9)	5 (83.3)
死亡に至った有害事象	2 (50.0)	12 (22.6)	1 (16.7)
CRS	4 (100)	51 (96.2)	6 (100)
血球減少症－全体	4 (100)	52 (98.1)	6 (100)
血球減少症－貧血	4 (100)	31 (58.5)	5 (83.3)
血球減少症－リンパ球減少症	2 (50.0)	19 (35.8)	3 (50.0)
血球減少症－好中球減少症	4 (100)	50 (94.3)	6 (100)
血球減少症－血小板減少症	4 (100)	33 (62.3)	5 (83.3)
神経障害	1 (25.0)	30 (56.6)	2 (33.3)

**表 54 目標用量  $450 \times 10^6$  個で投与された患者における実投与量サブグループ別の安全性の概要  
(CRB-401 試験、本品投与集団、2020 年 4 月 7 日データカットオフ)**

	例数 (%)		
	$450 \times 10^6$ 個以下	$450 \times 10^6$ 個超～ $500 \times 10^6$ 個以下	$500 \times 10^6$ 個超
	14 例	24 例	0 例
全有害事象	14 (100)	24 (100)	0
Grade 3 以上の有害事象	14 (100)	23 (95.8)	0
重篤な有害事象	10 (71.4)	19 (79.2)	0
死亡に至った有害事象	0	3 (12.5)	0
CRS	12 (85.7)	23 (95.8)	0
血球減少症－全体	13 (92.9)	22 (91.7)	0
血球減少症－貧血	9 (64.3)	21 (87.5)	0
血球減少症－リンパ球減少症	5 (35.7)	11 (45.8)	0
血球減少症－好中球減少症	13 (92.9)	22 (91.7)	0
血球減少症－血小板減少症	10 (71.4)	19 (79.2)	0
神経障害	11 (78.6)	18 (75.0)	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

目標投与数について、CRB-401 試験及び MM-001 試験の結果に基づき、CAR 発現 T 細胞として、体重を問わず目標投与数  $450 \times 10^6$  個を単回静脈内投与すると設定することは可能である。

また、ベネフィット・リスクバランスを考慮すると、目標投与量  $450 \times 10^6$  個に対して、臨床試験における設定に基づき、投与可能 CAR 発現 T 細胞数の上限を  $540 \times 10^6$  個と設定することは受け入れ可能であ

るが、 $500 \times 10^6$  個超の細胞を投与された症例数は限られていることから、本品の製造販売後においても引き続き安全性について情報収集を行う必要があると考える。

一方、投与可能 CAR 発現 T 細胞数の下限を  $150 \times 10^6$  個と設定することについては、本品の有効性が確認された MM-001 試験において目標用量  $150 \times 10^6$  個を投与された症例数は 4 例と極めて限られており、当該用量における本品の有効性は明確になっていないこと等から、適切ではないと考える。なお、以下に示す申請者の説明を踏まえると、MM-001 試験において目標用量  $300 \times 10^6$  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  $277.27 \times 10^6$  個であったことを考慮し、投与可能 CAR 発現 T 細胞数の下限を  $280 \times 10^6$  個と設定することが適当と判断した。

- MM-001 試験において目標用量  $300 \times 10^6$  個を投与された患者のうち、 $300 \times 10^6$  個未満の CAR 発現 T 細胞が投与された 18 例に対するサブグループ解析を実施した結果、全奏効割合 [95%CI] (%) は 66.7 [41.0, 86.7]、CR 以上の奏効割合 [95%CI] (%) は 22.2 [6.4, 47.6]、DOR の中央値 [95%CI] (カ月) は、5.8 カ月 [2.1, 16.7]、PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は 5.3 [2.9, 10.9] であった。症例数が限られていること等、詳細な解析は困難であるものの、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。

#### 7.R.4.3 本品の投与速度について

機構は、本品の用法及び用量又は使用方法における本品の投与速度に関する規定の必要性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

MM-001 試験及び CRB-401 試験では、各静注用バッグの規定量を解凍開始から 1 時間以内に投与を完了する規定としていたものの、自然落下により本品を投与することとし、本品の投与速度は規定していなかった。

以下の理由等から、本品投与時の投与速度を規定する必要はなく、臨床試験時と同様に自然落下により本品を投与することが適切であると考える。

- 本品にはカリウムが含まれている。塩化カリウム製剤の添付文書において、カリウムは末梢ラインから静脈内投与する場合、最高濃度 40 mEq/L、最大速度 19.2 mEq/時で投与することが許容されている。本品の最大投与量 250 mL の単回静脈内投与を仮定すると、投与されるカリウムの最大量は 274 mg (約 7 mEq、最高濃度 28 mEq/L) となり、カリウムの許容最高濃度 (40 mEq/L) よりも低い。
- カリウムの許容最大速度 (19.2 mEq/時) は、本品の投与速度として約 11.4 mL/分に相当<sup>29)</sup>する。MM-001 試験で少なくとも本品 1 バッグの投与速度が 11.4 mL/分を超えた患者 11 例において、カリウム投与に関連する可能性がある有害事象（注入に伴う反応、高カリウム血症又は不整脈）として、高カリウム血症が 3 例 (27.3%) に認められた。しかしながら、高カリウム血症の発現日は、本品投与後 2 日目 (1 例、Grade 1)、40 日目 (1 例、Grade 1)、232 日目 (1 例、Grade 3) であり、本品投与後 2 日目に発現した事象のみ本品との因果関係が否定されなかつたが、本品投与日又はその翌日に発現した事象ではなかつた。

<sup>29)</sup> 19.2 mEq/時は 0.32 mEq/分であり、7 mEq を投与するために必要な時間は約 21.9 分となる。本品の最大投与量 250 mL を約 21.9 分で投与する場合、投与速度は約 11.4 mL/分となる。

機構は、本品の投与速度に起因する高カリウム血症の発現が否定できないことから、本品投与に伴いカリウムの血中濃度が急激に増加することを避けるため、塩化カリウム製剤の添付文書において規定された静脈内投与時の許容最高速度を考慮して、本品の【用法及び用量又は使用方法】において本品の投与速度の上限を規定するよう、申請者に求めた。

申請者は、塩化カリウム製剤の添付文書において規定されたカリウムの静脈内投与時の許容最高速度を考慮し、本品は10mL/分を超えない速度で静脈内投与する旨、【用法及び用量又は使用方法】に規定すると回答した。

機構は、申請者の対応を了承した。

#### 7.R.4.4 本品投与後のモニタリングについて

機構は、＜用法及び用量又は使用方法に関する使用上の注意＞における本品投与後のモニタリングにかかる記載の適切性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

MM-001 試験及び CRB-401 試験において認められた CRS 及び治験責任医師により特定された神経障害<sup>10)</sup>の大部分が本品投与後 1 週間以内に発現していたことから、本品投与後 1 週間の CRS 及び神経障害のモニタリングが重要と考える。臨床試験においては、本品投与後のモニタリング方法として、身体所見（定期の神経学的検査及びバイタルサイン測定を含める）及び血液検査を、CRB-401 試験では投与後 4 日目まで毎日及び 7 日目に、MM-001 試験では投与後 14 日目まで毎日実施した。両試験で投与後少なくとも 1 週間は詳細な安全性モニタリングを実施した結果、CRS 及び神経障害はおおむね管理可能であった。

また、CRS 及び神経障害の発現状況について、MM-001 試験では、CRS 及び治験責任医師により特定された神経障害<sup>10)</sup>の初回発現までの期間は、すべての患者で本品投与後 2 週間以内であった。CRB-401 試験では、目標用量  $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$  個における CRS 初回発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0 日（1～17 日）であり、神経障害－狭域<sup>30)</sup>の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 5.0 日（1～740 日）であった。なお、神経障害－狭域（CRS の症状を含まない）を発現した 23 例のうち 18 例は本品投与後 4 週間以内に当該事象を初回発現した。したがって、本品投与後少なくとも 4 週間は慎重な安全性モニタリングを実施し、必要時に医療機関での治療を迅速に受けられるようにすることが適切であると考える。

以上より、製造販売後においても臨床試験時と同様に本品投与後 1 週間は少なくとも 1 日 1 回のモニタリングを実施することが適切であると考える。また、投与後少なくとも 4 週間までの観察に関して、患者の状況に柔軟に対応するため、本品を投与した医師が患者の治療や安全性モニタリングを他の適切な医療施設へ引き継ぐことに臨床上問題がないと判断した場合は、他の医療施設において診療を実施す

<sup>30)</sup> 以下に該当する事象が集計された。

失算症、注意力障害、代謝性脳症、激越、構語障害、運動機能障害、健忘、計算力障害、ミオクローヌス、失語症、書字障害、神経毒性、失行症、脳症、眼振、固定姿勢保持困難、歩行障害、保続、運動失調、全身性強直性間代性発作、姿勢時振戦、自動症、幻覚、落ち着きのなさ、精神緩慢、幻視、痙攣発作、脳浮腫、不全片麻痺、睡眠不足、脳出血、過眠症、睡眠障害、認知障害、筋緊張亢進、傾眠、昏睡、筋緊張低下、会話障害、錯乱状態、不眠症、てんかん重積状態、譫妄、嗜眠、昏迷、妄想、白質脳症、思考異常、意識レベルの低下、記憶障害、振戦、失見当識、精神状態変化

ることを可能とした。その場合には、本品を投与した医師は患者の詳細情報や本品の特性について情報提供を行い、診療を引き継ぐ医療施設との密な連携が必要である。これらの対応により、患者の安全性は適切に担保されると考えられるため、モニタリングにかかる設定は適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の投与後早期に CRS、神経障害等の有害事象が多く発現しており、重篤な事象も認められていることを考慮すると、外来での投与及びモニタリングには安全性上の懸念があると考えられることから、本品の投与及び投与後のモニタリングは入院管理下で綿密に実施する必要があると考える（7.R.2.2.1 及び 7.R.2.2.3 参照）。したがって、本品投与後の安全性モニタリングが適切に行われるよう、＜用法及び用量又は使用方法に関する使用上の注意＞に記載されていたモニタリングに係る記載を削除し、入院管理の必要性等を資材等で医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.5 本品の再投与について

機構は、MM-001 試験及び CRB-401 試験では、本品投与後の最良治療効果が SD 以上で投与後 8 週以上経過して PD が認められた場合には本品の再投与が認められていたことから、本品の再投与が推奨されるかについて説明を求め、申請者は以下のように説明した。

MM-001試験において、本品が再投与された31例のうち29例が $450 \times 10^6$ 個、2例が $300 \times 10^6$ 個の目標用量で本品を再投与された。本品を再投与された患者31例中6例（19.4%）にPR以上の奏効（治験責任医師判定、VGPR：1例（3.2%）、PR：5例（16.1%））が認められた。その他、SDが5例（16.1%）、PDが18例（58.1%）、2例は治療効果判定データが得られなかった。再投与時からのPFSの中央値 [95%CI]（ヶ月）は1.0 [1.0, 2.0] であった。本品再投与後のデータは限定的であるが、再投与後の全奏効割合は低く、PFSは初回投与後と比較して短かった。

一方、安全性プロファイルは管理可能であり、Grade 3又は4のCRSや治験責任医師により特定された神経障害<sup>10)</sup>も認められなかった。

CRB-401試験において、18例（パートA：8例、パートB：10例）に対して本品が再投与されたが、再投与による有効性及び安全性はMM-001試験と同様であった。

本品の再投与に関するデータが限られるためベネフィット・リスクの評価を行うことは困難であり、本品の再投与は推奨できないと考える。したがって、資材において、本品の再投与の経験は限定的であり、有効性及び安全性は確立されていない旨を記載し注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の再投与については、投与経験が限られており、有効性は本品の初回投与と比較して低いことから、現時点では推奨できないと考える。当該情報は重要であるため、【用法及び用量又は使用方法】に本品を再投与しないことについて明記する必要がある。

### 8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的とし、本品が投与された全ての再発又は難治性の MM 患者を対象とする全例調査方式の製造販売後調査を計画している。

本調査の安全性の検討事項については、MM-001 試験及び CRB-401 試験において認められた有害事象の発現状況等から、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして「CRS」、「神経障害」、「血球減少」、「低γグロブリン血症」、「感染症」、「二次発がん（レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異に起因する発がんを含む）」、「腫瘍崩壊症候群」、「移植片対宿主病の増悪」を、加えて本品の不足している情報として「妊娠及び授乳への影響」、「長期の安全性」及び「高齢者での安全性」を設定する。

調査予定症例数については、長期観察の重要性を考慮し、製造販売後の本品の予想使用患者数（本品の製造販売開始から 2 年間）及び安全性の検討事項に設定したリスクの MM-001 試験及び CRB-401 試験での発現割合を考慮し、200 例と設定した。

観察期間については、本調査の各検討事項を評価するため、最大 8 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本品を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後に本品が投与された全ての患者を対象とする調査を実施し、情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

全例を対象とする調査の安全性の検討事項については、「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、「血球貪食性リンパ組織球症」及び「過敏症」についても検討することが適切であると考える。

調査予定症例数及び観察期間については、申請者の提案のとおり設定することは受け入れ可能と考える。

製造販売後の使用成績調査の詳細については、本品の安全性評価に関する専門協議での議論等も踏まえた上で最終的に判断したい。

## 9. 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 9.1 海外第 I 相試験（CRB-401 試験）

有害事象は全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は、目標用量  $50 \times 10^6$  個、 $150 \times 10^6$  個、 $450 \times 10^6$  個、 $800 \times 10^6$  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。いずれかの目標用量で発現割合が 10%以上の有害事象は表 55 のとおりであった。

表 55 いずれかの目標用量で 10%以上に認められた有害事象（CRB-401 試験）

SOC PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)							
	$50 \times 10^6$ 個		$150 \times 10^6$ 個		$450 \times 10^6$ 個		$800 \times 10^6$ 個	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	18 (100)	18 (100)	38 (100)	37 (97.4)	3 (100)	3 (100)
血液およびリンパ系障害								
好中球減少症	3 (100)	3 (100)	16 (88.9)	15 (83.3)	35 (92.1)	34 (89.5)	3 (100)	3 (100)
貧血	3 (100)	2 (66.7)	11 (61.1)	6 (33.3)	30 (78.9)	24 (63.2)	3 (100)	3 (100)
血小板減少症	2 (66.7)	2 (66.7)	13 (72.2)	10 (55.6)	29 (76.3)	21 (55.3)	2 (66.7)	2 (66.7)

SOC	PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)							
		50×10 <sup>6</sup> 個 3 例		150×10 <sup>6</sup> 個 18 例		450×10 <sup>6</sup> 個 38 例		800×10 <sup>6</sup> 個 3 例	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
白血球減少症	3 (100)	3 (100)	12 (66.7)	11 (61.1)	23 (60.5)	22 (57.9)	2 (66.7)	2 (66.7)	
リンパ球減少症	0	0	7 (38.9)	7 (38.9)	16 (42.1)	15 (39.5)	0	0	
発熱性好中球減少症	0	0	3 (16.7)	2 (11.1)	6 (15.8)	5 (13.2)	1 (33.3)	1 (33.3)	
胃腸障害									
下痢	0	0	4 (22.2)	1 (5.6)	18 (47.4)	2 (5.3)	2 (66.7)	0	
悪心	0	0	6 (33.3)	0	17 (44.7)	1 (2.6)	1 (33.3)	0	
便秘	0	0	3 (16.7)	0	13 (34.2)	0	1 (33.3)	0	
嘔吐	0	0	2 (11.1)	0	12 (31.6)	1 (2.6)	2 (66.7)	0	
腹痛	0	0	0	0	7 (18.4)	0	0	0	
口内乾燥	1 (33.3)	0	2 (11.1)	0	2 (5.3)	0	0	0	
消化不良	0	0	3 (16.7)	0	1 (2.6)	0	1 (33.3)	0	
口内炎	0	0	2 (11.1)	0	1 (2.6)	0	0	0	
腹部腫瘍	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	
口腔内出血	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	
直腸出血	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	
歯痛	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (33.3)	0	
免疫系障害									
CRS	2 (66.7)	0	7 (38.9)	0	35 (92.1)	3 (7.9)	3 (100)	1 (33.3)	
低γグロブリン血症	0	0	4 (22.2)	0	5 (13.2)	0	0	0	
一般・全身障害および投与部位の状態									
疲労	0	0	9 (50.0)	1 (5.6)	20 (52.6)	3 (7.9)	1 (33.3)	0	
発熱	2 (66.7)	0	6 (33.3)	0	15 (39.5)	1 (2.6)	1 (33.3)	0	
末梢性浮腫	0	0	5 (27.8)	0	13 (34.2)	1 (2.6)	1 (33.3)	0	
悪寒	0	0	4 (22.2)	0	10 (26.3)	0	0	0	
無力症	0	0	1 (5.6)	0	4 (10.5)	1 (2.6)	0	0	
疼痛	0	0	1 (5.6)	0	3 (7.9)	0	1 (33.3)	0	
全身健康状態悪化	3 (100)	3 (100)	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (5.3)	2 (5.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	
歩行障害	0	0	2 (11.1)	0	1 (2.6)	0	0	0	
非心臓性胸痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	
代謝および栄養障害									
低リン酸血症	0	0	6 (33.3)	3 (16.7)	16 (42.1)	9 (23.7)	0	0	
低カリウム血症	0	0	3 (16.7)	1 (5.6)	15 (39.5)	1 (2.6)	1 (33.3)	0	
低カルシウム血症	0	0	3 (16.7)	1 (5.6)	12 (31.6)	2 (5.3)	2 (66.7)	0	
低アルブミン血症	1 (33.3)	0	3 (16.7)	0	11 (28.9)	0	0	0	
高血糖	0	0	1 (5.6)	0	9 (23.7)	2 (5.3)	0	0	
低ナトリウム血症	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (11.1)	1 (5.6)	8 (21.1)	2 (5.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	
低マグネシウム血症	0	0	4 (22.2)	0	7 (18.4)	0	0	0	
食欲減退	0	0	3 (16.7)	0	6 (15.8)	0	1 (33.3)	0	
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (33.3)	0	
高カリウム血症	0	0	2 (11.1)	0	1 (2.6)	0	0	0	
高マグネシウム血症	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (2.6)	0	0	0	
高尿酸血症	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (2.6)	0	0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	2 (66.7)	0	7 (38.9)	0	17 (44.7)	0	0	0	
鼻閉	0	0	4 (22.2)	0	10 (26.3)	0	2 (66.7)	0	
呼吸困難	1 (33.3)	0	3 (16.7)	0	6 (15.8)	0	1 (33.3)	0	
低酸素症	0	0	1 (5.6)	0	6 (15.8)	3 (7.9)	0	0	
湿性咳嗽	0	0	2 (11.1)	0	6 (15.8)	0	1 (33.3)	0	
鼻出血	0	0	1 (5.6)	0	5 (13.2)	1 (2.6)	0	0	
口腔咽頭痛	1 (33.3)	0	0	0	5 (13.2)	0	0	0	
労作性呼吸困難	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.3)	0	0	0	

SOC	PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)							
		$50 \times 10^6$ 個 3 例		$150 \times 10^6$ 個 18 例		$450 \times 10^6$ 個 38 例		$800 \times 10^6$ 個 3 例	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胸水	0	0	0	0	2 (5.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0
鼻漏	0	0	0	0	2 (5.3)	0	1 (33.3)	0	0
肺うつ血	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0
感染症および寄生虫症									
上気道感染	2 (66.7)	0	8 (44.4)	1 (5.6)	13 (34.2)	3 (7.9)	1 (33.3)	0	0
尿路感染	0	0	2 (11.1)	0	7 (18.4)	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	3 (7.9)	2 (5.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0
RS ウイルス感染	1 (33.3)	0	2 (11.1)	0	2 (5.3)	0	0	0	0
肺感染	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	0	0	6 (33.3)	0	14 (36.8)	0	0	0	0
背部痛	1 (33.3)	0	6 (33.3)	1 (5.6)	7 (18.4)	1 (2.6)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	3 (16.7)	0	5 (13.2)	0	0	0	0
四肢痛	1 (33.3)	0	0	0	5 (13.2)	0	2 (66.7)	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	4 (10.5)	0	0	0	0
筋肉痛	1 (33.3)	0	2 (11.1)	0	4 (10.5)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	3 (16.7)	1 (5.6)	3 (7.9)	0	1 (33.3)	0	0
骨痛	1 (33.3)	0	2 (11.1)	0	2 (5.3)	0	1 (33.3)	0	0
筋痙攣	0	0	0	0	2 (5.3)	0	1 (33.3)	0	0
筋力低下	0	0	3 (16.7)	0	1 (2.6)	0	0	0	0
関節炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
反応性関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0
肩径部痛	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0
頸部痛	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	0	0
頸痛	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害									
頭痛	1 (33.3)	0	5 (27.8)	0	12 (31.6)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	3 (16.7)	0	8 (21.1)	1 (2.6)	2 (66.7)	0	0
神経毒性	0	0	1 (5.6)	0	6 (15.8)	1 (2.6)	0	0	0
失神	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (10.5)	2 (5.3)	0	0	0
振戦	0	0	1 (5.6)	0	4 (10.5)	0	0	0	0
錯覚	1 (33.3)	0	0	0	2 (5.3)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチ	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (33.3)	0	0
一									
おとがいしひれ症候群	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査									
血中アルカリホスフアターゼ増加	0	0	1 (5.6)	0	7 (18.4)	0	0	0	0
トランスマミナーゼ上昇	0	0	3 (16.7)	0	5 (13.2)	1 (2.6)	1 (33.3)	0	0
体重減少	0	0	0	0	5 (13.2)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	2 (11.1)	0	4 (10.5)	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	4 (10.5)	0	0	0	0
血中鉄増加	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0
心雜音	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0
血管障害									
高血圧	1 (33.3)	0	2 (11.1)	1 (5.6)	8 (21.1)	5 (13.2)	0	0	0
低血圧	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (27.8)	1 (5.6)	4 (10.5)	0	0	0	0

SOC	PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)							
		$50 \times 10^6$ 個 3 例		$150 \times 10^6$ 個 18 例		$450 \times 10^6$ 個 38 例		$800 \times 10^6$ 個 3 例	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害									
発疹	深部静脈血栓症	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
表在性血栓性静脈炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑									
脱毛症	深部静脈血栓症	0	0	1 (5.6)	0	2 (5.3)	0	1 (33.3)	0
多汗症	表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.6)	0	1 (33.3)	0
全身性そう痒症	紅斑	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	脱毛症	1 (33.3)	0	2 (11.1)	0	0	0	1 (33.3)	0
脂漏性皮膚炎	多汗症	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0
皮膚障害	全身性そう痒症	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	0
顔面腫脹	斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0
心臓障害	脂漏性皮膚炎								
頻脈	皮膚障害	0	0	2 (11.1)	0	6 (15.8)	0	1 (33.3)	0
洞性頻脈	顔面腫脹	1 (33.3)	0	4 (22.2)	1 (5.6)	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (33.3)	0
動悸	心臓内腫瘍	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (33.3)	0
心臓内腫瘍	心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
心囊液貯留	動悸	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
精神障害	心臓内腫瘍								
不眠症	心囊液貯留	0	0	2 (11.1)	0	5 (13.2)	0	1 (33.3)	0
うつ病	精神障害	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.6)	0	1 (33.3)	0
傷害、中毒および処置合併症									
大腿骨骨折	不眠症	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (33.3)	1 (33.3)
節足動物咬傷	うつ病	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	0
処置による疼痛	大腿骨骨折	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	0
眼障害	節足動物咬傷								
霧視	処置による疼痛	0	0	0	0	2 (5.3)	0	1 (33.3)	0
流涙増加	眼障害	0	0	3 (16.7)	0	1 (2.6)	0	0	0
腎および尿路障害	霧視								
蛋白尿	流涙増加	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびポリープを含む)	腎および尿路障害								
結腸腺癌	良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびポリープを含む)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	結腸腺癌								
耳痛	耳および迷路障害	0	0	2 (11.1)	0	2 (5.3)	0	0	0
難聴	耳痛	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (33.3)	0
鼓膜穿孔	難聴	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0
生殖系および乳房障害	鼓膜穿孔								
骨盤痛	生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0

重篤な有害事象は、目標用量  $50 \times 10^6$  個、 $150 \times 10^6$  個、 $450 \times 10^6$  個、 $800 \times 10^6$  個でそれぞれ 3/3 例 (100%)、13/18 例 (72.2%)、29/38 例 (76.3%)、3/3 例 (100%) に認められた。各目標用量で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、目標用量  $50 \times 10^6$  個で全身健康状態悪化 3 例 (100%)、目標用量  $150 \times 10^6$  個で CRS3 例 (16.7%)、肺感染、発熱、全身健康状態悪化及び好中球減少症各 2 例 (11.1%)、目標用量  $450 \times 10^6$  個で CRS7 例 (18.4%)、発熱 4 例 (10.5%)、上気道感染、全身健康状態悪化及び発熱性好中球減少症各 2 例 (5.3%)、目標用量  $800 \times 10^6$  個で CRS2 例 (66.7%) であった。このうち、目標用量  $150 \times 10^6$  個で CRS3 例、肺感染 2 例、発熱及び好中球減少症各 1 例、目標用量  $450 \times 10^6$  個で CRS7 例、発熱

及び発熱性好中球減少症各 1 例、目標用量  $800 \times 10^6$  個で CRS2 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

## 9.2 國際共同第Ⅱ相試験（MM-001 試験）

有害事象は全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は、目標用量  $150 \times 10^6$  個、 $300 \times 10^6$  個、 $450 \times 10^6$  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。いずれかの目標用量で発現割合が 10% 以上の有害事象は表 56 のとおりであった。

表 56 いずれかの目標用量で 10% 以上に認められた有害事象（MM-001 試験）

SOC PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)					
	$150 \times 10^6$ 個 4 例		$300 \times 10^6$ 個 70 例		$450 \times 10^6$ 個 63 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	4 (100)	70 (100)	69 (98.6)	63 (100)	63 (100)
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	4 (100)	4 (100)	62 (88.6)	59 (84.3)	60 (95.2)	60 (95.2)
血小板減少症	4 (100)	3 (75.0)	42 (60.0)	34 (48.6)	42 (66.7)	36 (57.1)
貧血	4 (100)	4 (100)	51 (72.9)	42 (60.0)	40 (63.5)	37 (58.7)
白血球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	34 (48.6)	30 (42.9)	26 (41.3)	26 (41.3)
リンパ球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	19 (27.1)	19 (27.1)	22 (34.9)	21 (33.3)
発熱性好中球減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	11 (15.7)	11 (15.7)	9 (14.3)	8 (12.7)
免疫系障害						
CRS	2 (50.0)	0	53 (75.7)	4 (5.7)	61 (96.8)	3 (4.8)
低 $\gamma$ グロブリン血症	1 (25.0)	0	15 (21.4)	0	15 (23.8)	2 (3.2)
代謝および栄養障害						
低カリウム血症	1 (25.0)	0	28 (40.0)	1 (1.4)	19 (30.2)	2 (3.2)
低リン酸血症	0	0	24 (34.3)	12 (17.1)	19 (30.2)	13 (20.6)
食欲減退	1 (25.0)	0	17 (24.3)	0	12 (19.0)	2 (3.2)
低カルシウム血症	0	0	22 (31.4)	5 (7.1)	12 (19.0)	5 (7.9)
低マグネシウム血症	1 (25.0)	0	20 (28.6)	0	9 (14.3)	0
低ナトリウム血症	1 (25.0)	0	15 (21.4)	5 (7.1)	9 (14.3)	3 (4.8)
低アルブミン血症	2 (50.0)	0	12 (17.1)	3 (4.3)	8 (12.7)	1 (1.6)
高カルシウム血症	1 (25.0)	0	4 (5.7)	0	4 (6.3)	0
胃腸障害						
下痢	2 (50.0)	0	23 (32.9)	1 (1.4)	21 (33.3)	2 (3.2)
悪心	1 (25.0)	0	20 (28.6)	0	16 (25.4)	0
嘔吐	0	0	11 (15.7)	0	10 (15.9)	0
便秘	0	0	14 (20.0)	0	8 (12.7)	0
消化不良	0	0	7 (10.0)	0	2 (3.2)	0
口腔粘膜紅斑	1 (25.0)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
インフルエンザ	1 (25.0)	0	2 (2.9)	0	9 (14.3)	4 (6.3)
肺炎	0	0	8 (11.4)	4 (5.7)	8 (12.7)	5 (7.9)
上気道感染	0	0	13 (18.6)	0	7 (11.1)	1 (1.6)
ライノウイルス感染	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (5.7)	0	1 (1.6)	0
副鼻腔炎	1 (25.0)	0	5 (7.1)	0	1 (1.6)	0
感染性関節炎	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0
エンテロウイルス感染	1 (25.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	1 (25.0)	0	29 (41.4)	2 (2.9)	14 (22.2)	1 (1.6)
発熱	0	0	18 (25.7)	2 (2.9)	14 (22.2)	1 (1.6)
無力症	0	0	7 (10.0)	0	10 (15.9)	2 (3.2)
全身健康状態悪化	1 (25.0)	1 (25.0)	15 (21.4)	14 (20.0)	7 (11.1)	7 (11.1)

SOC PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)					
	$150 \times 10^6$ 個 4 例		$300 \times 10^6$ 個 70 例		$450 \times 10^6$ 個 63 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性浮腫	1 (25.0)	0	12 (17.1)	0	6 (9.5)	0
悪寒	1 (25.0)	0	10 (14.3)	0	3 (4.8)	0
疼痛	2 (50.0)	0	3 (4.3)	0	2 (3.2)	0
胸部不快感	1 (25.0)	0	1 (1.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	1 (25.0)	0	7 (10.0)	0	10 (15.9)	1 (1.6)
背部痛	1 (25.0)	0	11 (15.7)	0	8 (12.7)	0
骨痛	1 (25.0)	1 (25.0)	8 (11.4)	0	8 (12.7)	1 (1.6)
筋骨格痛	1 (25.0)	0	4 (5.7)	0	4 (6.3)	0
筋骨格系胸痛	1 (25.0)	0	7 (10.0)	0	2 (3.2)	0
関節腫脹	1 (25.0)	0	1 (1.4)	0	0	0
筋骨格不快感	1 (25.0)	0	1 (1.4)	0	0	0
頸痛	1 (25.0)	0	2 (2.9)	0	0	0
臨床検査						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	12 (17.1)	2 (2.9)	10 (15.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	11 (15.7)	2 (2.9)	7 (11.1)	1 (1.6)
C-反応性蛋白增加	0	0	11 (15.7)	3 (4.3)	5 (7.9)	0
体重減少	1 (25.0)	0	12 (17.1)	2 (2.9)	5 (7.9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	14 (20.0)	2 (2.9)	4 (6.3)	2 (3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (25.0)	0	0	0	4 (6.3)	1 (1.6)
フィブリリン D ダイマー増加	1 (25.0)	0	0	0	1 (1.6)	0
好中球数減少	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (4.3)	3 (4.3)	0	0
神経系障害						
頭痛	1 (25.0)	0	19 (27.1)	1 (1.4)	8 (12.7)	0
浮動性めまい	1 (25.0)	0	13 (18.6)	0	4 (6.3)	0
傾眠	1 (25.0)	0	4 (5.7)	0	3 (4.8)	0
振戦	1 (25.0)	0	7 (10.0)	0	2 (3.2)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	0	0	4 (5.7)	0	7 (11.1)	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	3 (75.0)	0	15 (21.4)	0	10 (15.9)	0
呼吸困難	1 (25.0)	0	6 (8.6)	1 (1.4)	4 (6.3)	2 (3.2)
鼻閉	1 (25.0)	0	7 (10.0)	0	3 (4.8)	0
副鼻腔うつ血	1 (25.0)	0	1 (1.4)	0	3 (4.8)	0
しゃっくり	1 (25.0)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
口腔咽頭痛	1 (25.0)	0	8 (11.4)	0	1 (1.6)	0
労作性呼吸困難	2 (50.0)	0	5 (7.1)	0	0	0
血管障害						
低血圧	0	0	12 (17.1)	1 (1.4)	9 (14.3)	0
高血圧	1 (25.0)	0	7 (10.0)	3 (4.3)	8 (12.7)	2 (3.2)
精神障害						
錯乱状態	0	0	10 (14.3)	2 (2.9)	7 (11.1)	0
不眠症	0	0	8 (11.4)	0	3 (4.8)	0
不安	0	0	11 (15.7)	0	2 (3.2)	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症						
上顎炎	1 (25.0)	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (25.0)	0	0	0	0	0
心臓障害						
頻脈	1 (25.0)	0	14 (20.0)	0	4 (6.3)	0

SOC PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)					
	$150 \times 10^6$ 個 4 例		$300 \times 10^6$ 個 70 例		$450 \times 10^6$ 個 63 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害						
眼窩周囲浮腫	1 (25.0)	0	0	0	0	0

重篤な有害事象は、目標用量  $150 \times 10^6$  個、 $300 \times 10^6$  個、 $450 \times 10^6$  個でそれぞれ 4/4 例 (100%)、46/70 例 (65.7%)、44/63 例 (69.8%) に認められた。各目標用量で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、目標用量  $150 \times 10^6$  個で発熱性好中球減少症及び CRS 各 2 例 (50%)、目標用量  $300 \times 10^6$  個で全身健康状態悪化 14 例 (20%)、CRS11 例 (15.7%)、肺炎及び発熱性好中球減少症各 5 例 (7.1%)、敗血症 4 例 (5.7%)、C-反応性蛋白增加 3 例 (4.3%)、血小板減少症、好中球減少症、発熱、失神、錯乱状態、精神状態変化、呼吸困難及び低血压各 2 例 (2.9%)、目標用量  $450 \times 10^6$  個で CRS9 例 (14.3%)、肺炎及び全身健康状態悪化各 7 例 (11.1%)、血小板減少症 5 例 (7.9%)、インフルエンザ、好中球減少症及び基底細胞癌各 4 例 (6.3%)、敗血症、発熱及び脳症各 3 例 (4.8%)、E 型肝炎、シュードモナス菌性肺炎、発熱性好中球減少症、無力症、血球貪食性リンパ組織球症、失語症、嗜眠、錯乱状態、譫妄、呼吸困難及び急性腎障害各 2 例 (3.2%) であった。このうち、目標用量  $150 \times 10^6$  個で CRS2 例及び発熱性好中球減少症 1 例、目標用量  $300 \times 10^6$  個で CRS11 例、C-反応性蛋白增加 3 例、血小板減少症、好中球減少症及び肺炎各 2 例、発熱性好中球減少症、錯乱状態、呼吸困難及び発熱各 1 例、目標用量  $450 \times 10^6$  個で CRS9 例、血小板減少症 3 例、発熱性好中球減少症、血球貪食性リンパ組織球症、好中球減少症、錯乱状態、譫妄、失語症、脳症及び嗜眠各 2 例、インフルエンザ、肺炎、呼吸困難及び無力症各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

## 10. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 10.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 10.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2.1-2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 11. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「再発又は難治性の多発性骨髄腫（ただし、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患者に限る）」に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、MM の治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告（2）

令和3年11月15日

### 申請品目

[販売名]	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
[申請者]	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日]	令和3年3月31日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のMM患者を対象としたMM-001試験において、主要評価項目である全奏効割合について、事前に設定した有効性の基準を上回る結果が得られたこと等から、再発又は難治性のMMに対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本品投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、血球貪食性リンパ組織球症、神経障害、感染症、血球減少症、過敏症、低γグロブリン血症及びTLSであり、本品の投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本品の投与にあたって、上記の有害事象の発現に対応できる十分な設備の整った医療施設において、MMの治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本品は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を審査報告（1）の当該項に記載のとおり設定することが適切であると判断した。また、審査報告（1）確定後に、本品の再投与は推奨されないこと（審査報告（1）の7.R.4.5 参照）等に関連して、BCMA 抗原を標的とした CAR 発現 T 細胞輸注療法の治療歴がある患者は本品の投与対象とならないことについても、【効能、効果又は性能】に明記することが適切と考えたことから、機構は本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞を以下のように設定することが適切と判断した。

#### 【効能、効果又は性能】

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- BCMA 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した

#### ＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記のように【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を設定するように申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

### 1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、「1.5 製造販売後調査計画（案）について」における移植片対宿主病の増悪に関する専門協議での議論等を踏まえ、【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項を以下のように記載整備した上で設定することが適切であると判断した。

#### 【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°C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°C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 $300\text{ mg/m}^2$ 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 $30\text{ mg/m}^2$ 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 $450\times10^6$ 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 $280\times10^6\sim540\times10^6$ 個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。

- 先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
- 活動性の感染症、炎症性疾患

### 前処置

移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、「臨床成績」の項を参照すること。

### 本品の投与

- 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
- 本品の投与約30~60分前に、infusion reactionのリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。

3. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トリリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに投与できるように準備しておくこと。
4. 本品の解凍前には、金属カセット及び静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。その後、本品の静注用バッグを金属カセットから取り出すこと。
5. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
6. 本品は CAR 発現 T 細胞懸濁液を含む 1 つ以上の静注用バッグとして提供される。複数の静注用バッグを用いる場合、1 つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2 つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。
7. 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、約 37°C の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。細胞塊が視認できる場合、静注用バッグをゆっくり攪拌すること。融解後の再凍結は行わないこと。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。投与前に本品の洗浄、遠心沈降、新しい培地への再懸濁を行わないこと。
8. 本品への放射線照射は行わないこと。本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
9. 本品の投与時には、静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
10. 本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
11. 本品は、1 つの静注用バッグごとに解凍開始から 1 時間以内に投与を完了すること。
12. 複数の静注用バッグを受領した場合、出荷証明書に従いすべての静注用バッグを投与すること。2 つ目以降の静注用バッグの投与も 1 つ目の静注用バッグの投与時と同じ手順に従うこと。
13. 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

機構は、上記のように【用法及び用量又は使用方法】及び<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>の項を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

## 1.5 製造販売後調査計画（案）について

製造販売後調査計画について、申請時には、使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的として、本品が投与された全例を対象とする、調査予定症例数 200 例、観察期間を最大 8 年間とする製造販売後調査計画案が提示されていた。

機構は、審査報告（1）の「8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、製造販売後調査計画における安全性の検討事項として「血球貪食性リンパ組織球症」及び「過敏症」を追加することが必要であると判断した。

また、審査報告（1）確定後に、安全性の検討事項に設定された「移植片対宿主病の増悪」について検討した結果、CRB-401 試験及び MM-001 試験において同種造血幹細胞移植歴のある患者への本品の投与経験はなかったことから、同種造血幹細胞移植歴のある患者への本品の投与は推奨されず、本品の安全性の検討事項からは削除することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえて製造販売後調査計画を整備するよう申請者に求め、申請者より表 57 に示す製造販売後調査計画の骨子（案）が提出されたため、これを了承した。

表 57 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本品の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式 Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) が所有するレジストリデータベース (FormsNet) に蓄積されるデータのうち、日本造血細胞移植データセンターを経由して本調査の対象集団に該当するデータを申請者が入手する。
対象患者	再発又は難治性の MM 患者
観察期間	最長 8 年間
予定症例数	200 例
主な調査項目	<安全性の検討事項> CRS、神経系事象、血球減少、低γグロブリン血症、感染症、血球貪食性リンパ組織球症、過敏症、二次発がん（レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異に起因する発がんを含む）、TLS、妊娠及び授乳への影響、長期の安全性並びに高齢者での安全性

## 1.6 その他

### 1.6.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食機参発 1105 第 2 号）に基づき、以下の理由から、指定再生医療等製品としての指定は不要と判断した。

- ・ 本品の製造に用いられるヒト・動物由来成分のうち、ウイルスベクターの製造に用いる MCB の調製時に使用された FBS 以外の原料等について、いずれも生物由来原料基準に適合しており、感染症発症に係るリスクは極めて小さいと考えられること。
- ・ ウイルスベクターの製造に用いる MCB の調製時に使用された FBS については、当該 FBS を使用して調製された MCB に対し、審査報告（1）2.1.2 の表 1 のとおりウシウイルス否定試験が実施され、ウシ由来ウイルスが検出されないことが確認されていることから、当該 FBS に起因するウイルスリスクは完全には否定し得ないものの、そのリスクは極めて低く、当該リスクは許容可能と考えられること。また、BSE に関する一定の安全性を確保する目安を満たすことが確認されていること。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は 10 年が適当であり、指定再生医療等製品への指定は不要と判断する。

### [効能、効果又は性能]

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- ・ BCMA 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- ・ 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した

[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°C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°C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 $300\text{ mg/m}^2$ 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 $30\text{ mg/m}^2$ 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 $450\times10^6$ 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 $280\times10^6\sim540\times10^6$ 個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

[承認条件]

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
■	■	■
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ATCC	American Type Culture Collection	
AUC <sub>0-28days</sub>	area under the curve of the transgene level from time of dose to 28 days postinfusion	投与時から投与 28 日後までの導入遺伝子量の曲線下面積
AUC <sub>0-3M</sub>	area under the curve of the transgene level from time of dose to 3 months postinfusion	投与時から投与 3 カ月後までの導入遺伝子量の曲線下面積
AUC <sub>0-6M</sub>	area under the curve of the transgene level from time of dose to 6 months postinfusion	投与時から投与 6 カ月後までの導入遺伝子量の曲線下面積
AUC <sub>0-9M</sub>	area under the curve of the transgene level from time of dose to 9 months postinfusion	投与時から投与 9 カ月後までの導入遺伝子量の曲線下面積
BAV	bovine adenovirus	ウシアデノウイルス
BCMA	B cell maturation antigen	B 細胞成熟抗原
抗 BCMA CAR		抗 BCMA キメラ抗原受容体
BL	Burkitt's lymphoma	バーキットリンパ腫
bluebird bio 社	bluebird bio, Inc.	
BPV	bovine parvovirus	ウシパルボウイルス
BRSV	bovine respiratory syncytial virus	ウシ RS ウイルス
■	■	■
BSE	bovine spongiform encephalopathy	牛海綿状脳症
BTV	bluetongue virus	ブルータングウイルス
■ 細胞		■ 細胞
BVDV	bovine viral diarrhea virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CD	cluster of differentiation	細胞表面抗原の国際分類
抗 CD19 CAR		抗 CD19 キメラ抗原受容体
Celgene 社	Celgene Corporation	
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C <sub>max</sub>	maximum transgene level	最大導入遺伝子量
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPE	cytopathic effect	細胞変性効果
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CV	coefficient of variation	変動係数
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効持続期間
■ 細胞	■	
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン バール ウイルス
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EPC	end of product cell	製造終了後細胞
EVA	ethylene vinyl acetate	エチレン酢酸ビニル

FBS	fetal bovine serum	ウシ胎児血清
FLC	free light chain	遊離軽鎖
GALV	gibbon ape leukemia virus	テナガザル白血病ウイルス
GC	guanine-cytosine	グアニンーシトシン
gDNA	genomic DNA	ゲノム DNA
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
HA	hemagglutination	血球凝集反応
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HEK293 細胞	Human Embryonic Kidney 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞 293
HEK293T 細胞	Human Embryonic Kidney 293T	ヒト胎児腎細胞由来細胞 293T
[REDACTED] 細胞		[REDACTED] 細胞
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
HHV	human herpes virus	ヒトヘルペスウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒトT細胞白血病ウイルス
ICU	intensive care unit	集中治療室
IFN- $\gamma$	interferon-gamma	インターフェロンガンマ
IHC	immunohistochemistry	免疫組織学的
IL	interleukin	インターロイキン
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		IMWG が作成した評価基準
IRC	Independent Response Committee	独立治療効果判定委員会
LD 化学療法	lymphodepleting chemotherapy	リンパ球除去化学療法
LTR	long terminal repeat	長い末端反復
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬品用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
ML	myelogenous leukemia	骨髓性白血病
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MM-001 試験		BB2121-MM-001 試験
MM-002 試験		BB2121-MM-002 試験
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MR	minimal response	最小奏効
[REDACTED] 細胞		[REDACTED] 細胞
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイド ライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NE	not evaluable	効果判定データがない、又は判定不能
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NSG	NOD-Cg-Prkdc <sup>scid</sup> IL2rg <sup>tm1Wjl</sup> /SzJ	

OIE	International Epizootic Office	国際獣疫事務局
OS	overall survival	全生存期間
PAV	porcine adenovirus	ブタアデノウイルス
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PHEV	porcine hemagglutinating encephalitis virus	血球凝集性脳炎ウイルス
PK15 細胞	porcine kidney 15	
PPV	porcine parvovirus	ブタパルボウイルス
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PVB19	parvovirus B19	ヒトパルボウイルス B19
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RABV	rabies virus	狂犬病ウイルス
RCL	replication competent lentivirus	増殖性レンチウイルス
RCR	replication competent retrovirus	増殖性レトロウイルス
Reo	reovirus	レオウイルス
RP2D	recommended Phase 2 dose	第II相試験推奨用量
RT-qPCR	reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction	逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応
sBCMA	soluble BCMA	可溶性 BCMA
scFv	single-chain variable fragment	単鎖可変領域
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
細胞		
SIN	self-inactivating	自己不活性化
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TGEV	transmissible gastroenteritis virus	伝染性胃腸炎ウイルス
T <sub>last</sub>	time of last measurable transgene level	導入遺伝子量の測定可能最終時点
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
T <sub>max</sub>	time of maximum observed transgene level	規定の検体採取時間での導入遺伝子量の実測値から求めた、最大導入遺伝子量到達時間
Vero 細胞		
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
VSV-G	glycoprotein of the vesicular stomatitis virus	水疱性口内炎ウイルスの糖タンパク質
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
構成細胞		製品の構成要素となる細胞
シクロホスフ	Cyclophosphamide Hydrate	シクロホスファミド水和物

アミド		
承認申請		製造販売承認申請
トリリズマブ	Tocilizumab (Genetical Recombination)	トリリズマブ（遺伝子組換え）
フルダラビン	Fludarabine Phosphate	フルダラビンリン酸エステル
本品		アベクマ点滴静注