

令和 4 年 8 月 3 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] シルタカブタゲン オートルユーセル
[販売名] カービクティ点滴静注
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請日] 令和 3 年 12 月 6 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 4 年 8 月 3 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

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。

審査報告書

令和4年7月14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] カービクティ点滴静注
[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] シルタカプタゲン オートルユーセル
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年12月6日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は B cell maturation antigen (BCMA) のキメラ抗原受容体 (CAR) をコードするレンチウイルスベクターにより *ex vivo* で遺伝子改変された自己由来ヒト T 細胞である。

[申請区分] (1の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: (R2再) 第18号、令和2年6月23日付け薬生機審発 0623 第3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奏効が得られなかっ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℃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（-120℃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7日前までに、以下のリンパ球除去化学療法を開始する。

シクロホスファミド（無水物として）300 mg/m²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30 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

5. 本品の投与

本品投与直前に本品を融解する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として、目標用量 0.75×10⁶ 個/kg（体重）を、7 mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR 発現生 T 細胞として 0.5×10⁶～1.0×10⁶ 個/kg（体重）の範囲で投与できる（最大投与量は 1.0×10⁸ 個）。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4年5月27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] カービクティ点滴静注
[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] シルタカブタゲン オートルユーセル
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年12月6日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は B cell maturation antigen (BCMA) のキメラ抗原受容体 (CAR) をコードするレンチウイルスベクターにより *ex vivo* で遺伝子改変された自己由来ヒト T 細胞である。

[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、3 ライン以上の前治療歴を有し、かつプロテアソーム阻害剤 (PI)、免疫調節薬 (IMiD) 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する場合に限る。

[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
十分量の T リンパ球を含む白血球を採取する。
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で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 (－120℃以下) で凍結保存する。
4. 投与前の前処置
本品投与の 5 日前から 7 日前までに、以下のリンパ球除去化学療法を開始する。シクロホスファミド (無水物として) 300 mg/m² 及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m² を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
リンパ球除去化学療法による Grade 3^{注)} 以上の毒性が Grade 1^{注)} 以下に回復するのに 14 日以上かかり本品の投与が遅れる場合は、リンパ球除去化学療法の初回投与から起算して 21 日以降にリンパ

球除去化学療法を再実施すること。

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

5. 本品の投与

本品投与直前に本品を融解し、通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として $0.5 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^6$ 個/kg (体重) を目安に (最大投与量は 1.0×10^8 個)、単回静脈内投与する。

[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	15
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.....	20
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	53
9.	臨床試験において認められた有害事象等	54
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.....	56
11.	審査報告（1）作成時における総合評価	56

[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 2 つのラマ由来 VHH、ヒト CD8 α 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 CD3 ζ 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 2 年 6 月 23 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：(R2 再) 第 18 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の腫瘍で、形質細胞の制御不能かつ進行性の増殖と、骨髄腫細胞から産生される単クローン性免疫グロブリン（M タンパク）の血清・尿中増加により特徴付けられる疾患である（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版. 金原出版; 2020. p320）。多彩な臨床症状を呈する疾患であり、易感染性、重大な骨病変（骨痛、病的な骨折、高カルシウム血症を伴う）、腎障害、貧血、過粘稠度症候群及び二次性アミロイドーシスを引き起こすことにより、進行性の病的状態に陥り、最終的に死に至る（Cancer Cell 2013; 24: 275-7）。

近年、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤、抗 CD38 抗体等の新規薬剤の開発により、MM 患者に対する治療は急速な進歩を遂げた（Pharmacother 2017; 37: 129-43）。一方、利用可能なこれらの治療選択肢の進歩にもかかわらず、最終的に再発し、既存の治療に難治性となる。また、再発して症状の再燃を繰り返す度に QOL が悪化し、奏効の可能性及び DOR が減少する。3 レジメン以上の前治療を受け、免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤に対して難治性になった MM 患者集団における生存期間の中央値は 13 カ月である（Leukemia 2017; 31: 2443-8）。また、複数種類の前治療を受けた再発又は難治性の MM 患者集団において、既存治療の全奏効割合は、約 30% 又はそれ以下と報告されている（Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66、Leukemia 2017; 31: 107-14 等）。以上のことから、より深く持続的な奏効が得られ、QOL も良好となる、既存治療とは異なる作用機序の新たな治療選択肢が求められている。

本品については、海外において、Legend 社により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 I 相試験（Legend-2 試験）が 2016 年 3 月から実施された。その後、Janssen Biotech 社により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 I b/II 相試験（MMY2001 試験）が 2018 年 7 月から実施された。

米国では、MMY2001 試験を主要な試験成績として、2022 年 2 月に「CARVYKTI 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 a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, 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、MMY2001 試験を主要な試験成績として、2022 年 5 月に「CARVYKTI 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、ヤンセンファーマ株式会社により、MMY2001 試験への患者の組入れが 2019 年 12 月から開始された。

今般、MMY2001 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。

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、アフエ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、ヒト BCMA タンパク質結合ドメイン¹⁾、ヒト CD8 α ヒンジ及び膜貫通ドメイン領域、ヒト 4-1BB 及びヒト CD3 ζ 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)、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、hEF1 α プロモーター、抗 BCMA CAR 導入遺伝子、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 3'LTR からなり、HIV-1 ゲノムの大半は削除されている。また、ウイルスベクター産生に必要な、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産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、トランスファープラスミド及び 3 つのヘルパープラスミドが使用される。トランスファープラスミドは hEF1 α プロモーターの制御下において抗 BCMA CAR の遺伝子を発現する遺伝子発現構成体を含む。また、ヘルパープラスミドは、XXXXXXXXXX の制御下において Gag/Pol 又は VSV-G の遺伝子を、XXXXXXXXXX の制御下において Rev の遺伝子をそれぞれ発現する遺伝子発現構成体を含む。プラスミド管理項目として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、XXXXXXXXXX 及び無菌が設定されている。

2.1.2 ウイルスベクター産生用の細胞基材の調製及び管理

ウイルスベクターの産生用細胞として、HEK293F 細胞が使用されている。XXXXXXXXXX 社

¹⁾ 遺伝子組換えヒト BCMA タンパク質で免疫したラマより構築されたファージディスプレイライブラリーから、ヒト BCMA タンパク質に特異的に結合する VHH が複数単離され、遺伝子配列が決定された。コドン最適化された各 VHH を用いてヒト BCMA タンパク質を標的とした CAR 遺伝子発現構成体が作製され、XXXXXXXXXX に対する XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX を指標に、高い活性を示す VHH が複数種類選択された。2 つの異なる VHH 間にリンカーを挿入することにより二重結合性を有する種々の CAR 遺伝子発現構成体が構築され、活性を指標に最適な VHH の組合せが選択され、本品のヒト BCMA タンパク質結合ドメインとされた。

より入手した HEK293F 細胞 () 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感染性物質は検出されなかった。

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 外来性感感染性物質に対する試験

<i>in vitro</i> ウイルス試験 (MRC-5 細胞、Vero 細胞及び 293 細胞)
<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)
<i>in vitro</i> ウシウイルス試験 (BTV、BAV、BPV、BRSV、BVDV、IBR、PI3、RABV 及び REO3 (BT 細胞及び Vero 細胞)、BHV (qPCR))
<i>in vitro</i> プタウイルス試験 (BVDV、PI3、PAV、HEV、PPV、RABV、REO3、TGEV (PT-1 細胞及び HCT-8 細胞)、PCV (qPCR))
<i>in vitro</i> ヒトウイルス試験 (EBV、HAV、HBV、HCV、HSV-1、HSV-2、HHV-5/hCMV、HHV-6、HHV-7、HHV-8、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、HTLV-2、PVB19、SV40、HuPyV、AAV-5、HPV、EV、RUBV、VZV 及び WNV)
透過型電子顕微鏡観察
逆転写酵素活性試験
感染性試験 (Feline S+L)
マイコバクテリア試験
無菌試験
マイコプラズマ試験

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、前培養及び拡大培養、 、ハーベットの清澄化、 、 、 、充填及び保管並びに試験の各工程からなる。

重要工程は、 、及び 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 HEK293F 細胞以外の生物由来原料等は表 2 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 2 HEK293F 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
ヒトトランスフェリン	ヒト	血液	
カゼイン酸加水分解物	ウシ	乳	
HSA	ヒト	血液	

ウイルスベクターの生産培養終了後の 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 : █████、█████、█████ 及び █████ の変更、並びに █████ 及び █████ の追加
- 製法 B から製法 C : █████ の変更
- 製法 C から製法 D (申請製法) : █████、█████、█████、█████ 及び █████ 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た。製法 D では製法 C に比べ █████ なったが、█████ は █████ █████ されており、製品の製造に使用するウイルスベクターの変更前後で製品の品質特性の同等性/同質性が確認されている²⁾ (2.2.4 参照) ことから問題ないと説明されている。なお、その他の製法変更については、変更前後でウイルスベクターの品質特性の同等性/同質性が確認されている。

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	█████ 試験、	█████	█████ 試験	
製法 B	█████ 試験、	█████	█████ 試験、	█████ 試験
製法 C	█████ 試験、	█████	█████ 試験、	█████ 試験、
製法 D (申請製法)	█████ 試験、	█████	█████ 試験、	█████ 試験

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 ウイルスベクターの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	ウイルスベクターゲノム配列、█████、浸透圧、プロウイルス塩基配列、目的物質由来粒子 (宿主細胞由来タンパク質、培地タンパク質、ウイルスタンパク質)、不純物 (RCL、宿主細胞由来 DNA (不純物A*、不純物B*、不純物C* の █████ 及び █████)、プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、不純物D*)
------------------	--

2.1.6.2 目的物質由来不純物/製造工程由来不純物

RCL 及び目的物質由来粒子が目的物質由来不純物とされた。また、宿主細胞由来 DNA (不純物A*、不純物B*、不純物C* の █████ 及び █████)、プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質及び 不純物D* 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、RCL、宿主細胞由来 DNA (不純物A*、不純物B*、不純物C* の █████ 及び █████)、プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質及び 不純物D* 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⁾ 製法 V から製法 VI (申請製法) への変更

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）、pH、純度試験（宿主細胞由来 DNA（不純物A*、不純物B*、不純物C* の██████及び██████）、宿主細胞由来タンパク質、不純物D*、プラスミド由来 DNA）、エンドトキシン、無菌、ウイルス試験（██████に対する *in vitro* ウイルス試験（Vero 細胞、MRC-5 細胞、HeLa 細胞）、マイコプラズマ（██████に対する試験）、RCL（██████及び██████に対する██████法）、力価（感染力価、██████への遺伝子導入による抗 BCMA CAR 発現、抗 BCMA CAR 発現 T 細胞の IFN- γ 産生能）、定量法（██████含量）及び██████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	申請製法	4	██████ \pm ██████ $^{\circ}$ C	██████カ月	██████製ゴム栓付き██████
加速試験	申請製法	4	██████ \pm ██████ $^{\circ}$ C	██████	██████製バイアル

長期保存試験（██████ \pm ██████ $^{\circ}$ C）及び加速試験（██████ \pm ██████ $^{\circ}$ C）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。

以上より、ウイルスベクターの有効期間は、██████製ゴム栓付き██████製バイアルを用いて██████ \pm ██████ $^{\circ}$ C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³⁾あたり、用法及び用量又は使用方法に定める、患者体重に応じた抗 BCMA CAR 発現 T 細胞数（生細胞数として）となるように調整された構成細胞を含有する。製品には、CryoStor CS5 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、██████、凍結アフエレーシス産物の融解及び T 細胞の濃縮、T 細胞の活性化、形質導入及び拡大培養、細胞回収及び洗浄、██████、充てん及び凍結保存、並びに試験の各工程からなる。

重要工程は、██████、██████、並びに██████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。

³⁾ 容量の異なる 2 種類のバッグ（50 及び 250 mL サイズ）が用いられ、それぞれ細胞懸濁液 30 及び 70 mL が充填される。

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。アフエ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 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
HSA①	ヒト	血液	
抗 [] 抗体	マウス	ハイブリドーマ細胞	
抗 [] 抗体	マウス	ハイブリドーマ細胞	
HSA②*	ヒト	血液	[]、[]、[]

*: []

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 のとおりである。各製法において、[] を行う製造所は [] や [] により異なっていた。なお、[] [] には [] で当該工程が実施される。

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。

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	[] の変更、[] に変更、[] の変更、[] の変更、[] の変更
製法 II から製法 III	[] の変更、[] の変更、[] の変更
製法 III から製法 IV	[] の変更、[] の変更、[] の変更
製法 IV から製法 V	[] の変更
製法 V から製法 VI（申請製法）	[] の変更

表 8 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	非臨床試験、Legend-2 試験
製法 II	非臨床試験、MMY2001 試験
製法 III	非臨床試験、MMY2001 試験
製法 IV	非臨床試験、MMY2001 試験、MMY2003 試験
製法 V	非臨床試験、MMY2001 試験、MMY2003 試験、MMY3002 試験
製法 VI (申請製法)	MMY2003 試験、MMY3002 試験

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	T 細胞サブセット解析 (██████████、██████████、██████████、██████████、██████████)、ウイルスベクターの遺伝子挿入解析 (5.2.1 参照)
生物学的特性	BCMA 抗原特異的の刺激応答性サイトカイン (██████████、██████████、██████████) の分泌、細胞傷害性因子 (██████████) の分泌、BCMA 特異的な ██████████
純度	目的外細胞 (██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████)、残存ウイルスベクター及びウイルスベクター由来不純物 (不純物 E*、宿主細胞由来 DNA、プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、不純物 D*)、RCL、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 製造工程由来不純物

残存ウイルスベクター及びウイルスベクター由来不純物 (不純物 E*、宿主細胞由来 DNA、プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、不純物 D*)、RCL、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*、

並びに ██████████ 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の製造工程での除去性能は申請製法で評価され、最終製品中の残存量は定量限界 (██████████ ; ██████████ copies/reaction) 未満であることが確認されている。

RCL は、製品の規格及び試験方法により管理される。

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 (██████████)、純度試験 (生細胞率、██████████、NK 細胞率、██████████)、エンドトキシン、無菌、マイコプラズマ、RCL、██████████、力価 (CAR 発現 T 細胞率、IFN- γ 産生)、投与量 (抗 BCMA CAR 発現 T 細胞数) 及び含量 (生細胞濃度) 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。なお、ロット間で [REDACTED] は異なる。

表 10 製品の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	製法	由来	保存条件	実施期間	保存形態	充填量 / バッグ容量
長期保存試験	1	申請製法*1	[REDACTED]	≤ -120℃	9 カ月	EVA 製 凍結保存バッグ	[REDACTED] mL
	5	申請製法	[REDACTED]		9 カ月		
	3		[REDACTED]		カ月*3		
	1*2		[REDACTED]		カ月*3		
	2*2	申請製法*5	[REDACTED]		カ月*6		
	3*4	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		
苛酷試験	2	申請製法	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] mL	
使用時 安定性試験	6		[REDACTED]	RT	[REDACTED]	[REDACTED] mL	
	2		[REDACTED]		[REDACTED] mL		
	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] mL		

*1: [REDACTED] で製造された。

*2: 本ロットでは [REDACTED] を [REDACTED] で行った。

*3: 9 カ月まで安定性試験を継続中。

*4: 各ロットについて、[REDACTED] され、[REDACTED] することとされた。

*5: [REDACTED]

*6: 9 カ月まで安定性試験を継続中。[REDACTED] が得られている。

長期保存試験及び苛酷試験では、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。なお、申請者は、[REDACTED] を [REDACTED] で行った [REDACTED] を実施中であり、[REDACTED] を本申請中に提出すると説明している。

使用時安定性試験では、解凍後 2.5 時間時点で品質特性に明確な変化は認められなかった一方、解凍後 [REDACTED] 時点で [REDACTED] の低下傾向が認められた。

申請者は、製品の有効期間について、EVA 製凍結保存バッグを用いて -120℃以下で保存するとき、9 カ月と設定する旨、また、解凍後、室温で 2.5 時間以内に投与を完了することとする旨を説明している。

2.3 品質の管理戦略

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]、無菌、エンドトキシン、マイコプラズマ、外来性ウイルス、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、RCL、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]

- 製品の CQA

、
、
、無菌、エンドトキシン、マイコプラズマ、RCL、
、
、外来性ウイルス、
、
、
、
、
、
、
、
、
、

- 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、ウイルスペクターの品質は適切に管理されていると判断した。製品については、
を
で行った
が未提出であることから（2.2.7 参照）、製品の品質に関する最終的な機構の判断については審査報告（2）に記載する。

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。なお、試験には、製法 I、II 又は III で製造された本品が使用された。

3.1 *in vitro* 試験

3.1.1 本品のヒト BCMA タンパク質結合ドメインの BCMA に対する結合特性（CTD 4.2.1.1.4⁴⁾ 及び 4.2.1.1.5)

ヒト、マウス又はアカゲザル BCMA を発現する HEK293T 細胞に対する LAB003-His⁵⁾ の結合親和性がフローサイトメトリー法により評価された。その結果、LAB003-His はヒト BCMA には特異的に結合したが、マウス及びアカゲザル BCMA には結合しなかった。ヒト BCMA 発現 HEK293T 細胞に対する LAB003-His の K_d 値は 78.9 pmol/L（平均値、 $n=2$ ）であった。また、ヒト、マウス又はカニクイザル BCMA 組換えタンパク質に対する LAB003-His の結合親和性が SPR 法により評価された。その結果、LAB003-His はヒト BCMA に対して 0.19 nmol/L で結合シグナルを示したが、マウス及びカニクイザル BCMA に対しては 400 nmol/L でも結合シグナルを示さなかった。

3.1.2 本品による BCMA 依存的細胞傷害活性（CTD 4.2.1.1.16)

健康ドナー由来本品、MM 患者由来本品又は陰性対照として健康ドナー由来非形質導入 T 細胞を、エフェクター T 細胞と標的腫瘍細胞の比（以下、「E/T 比」）が 10 : 1、5 : 1、2 : 1、1 : 1、1 : 2 及び 1 : 5

⁴⁾ 参考資料として提出された。

⁵⁾ 本品の BCMA 結合ドメインの C 末端に His タグを付加した遺伝子組換えタンパク質

となるよう標的細胞（RPMI8226.Luc 細胞⁶⁾ 又は A549.Luc 細胞⁷⁾）とそれぞれ共培養した際の細胞傷害活性が、生細胞のルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本品は、BCMA を発現しない A549.Luc 細胞に対しては細胞傷害活性を示さなかったが、BCMA を発現している RPMI8226.Luc 細胞に対しては E/T 比に相関する細胞傷害活性を示した。一方、非形質導入 T 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った（図 1）。

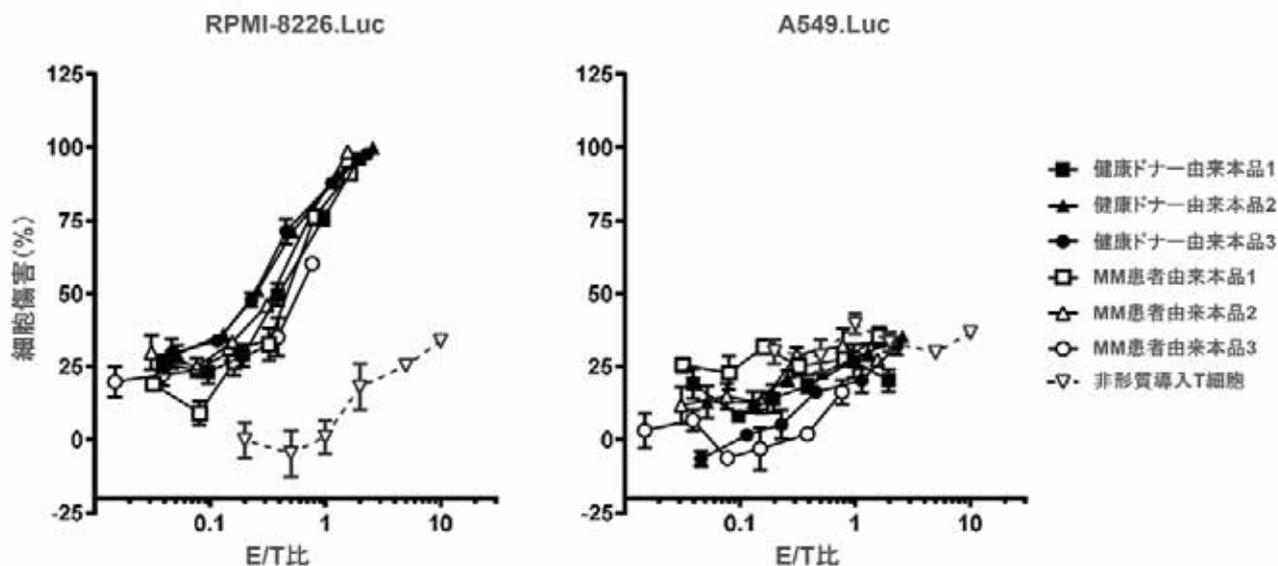


図 1 本品による BCMA 発現標的細胞に対する細胞傷害活性

3.1.3 本品による BCMA 依存的なサイトカイン放出 (CTD 4.2.1.1.16)

健康ドナー由来本品、MM 患者由来本品又は陰性対照として健康ドナー由来非形質導入 T 細胞を標的細胞（RPMI8226.Luc 細胞又は A549.Luc 細胞）とそれぞれ共培養した試験（3.1.2 参照）において、エフェクター細胞による IFN- γ 産生量が ELISA 法により評価された。その結果、BCMA を発現しない A549.Luc 細胞に対しては本品による IFN- γ 産生は認められなかったが、BCMA を発現している RPMI8226.Luc 細胞に対しては E/T 比に相関する IFN- γ 産生が認められた。一方、非形質導入 T 細胞ではこれらの細胞に対する IFN- γ 産生は認められなかった（図 2）。

6) 恒常的にホタルルシフェラーゼ遺伝子を発現するヒト MM 由来 RPMI8226 細胞

7) 恒常的にホタルルシフェラーゼ遺伝子を発現するヒト肺癌由来 A549 細胞

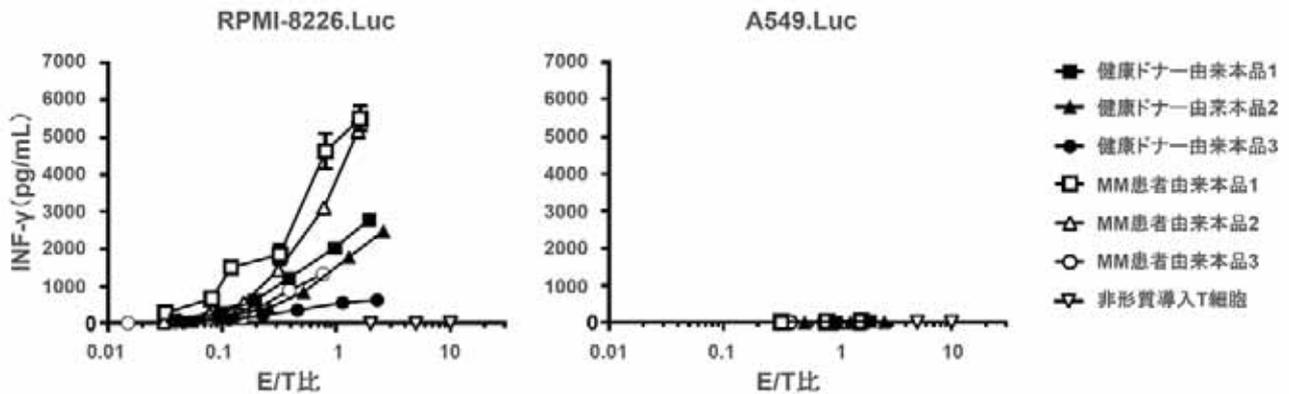


図2 本品による BCMA 依存的な IFN- γ 産生

3.2 *in vivo* 試験

3.2.1 ヒト MM 細胞株静脈内移植 NCG マウスにおける本品の薬理活性の評価 (CTD 4.2.1.1.17⁴⁾)

雌性 NCG マウスに 3.5×10^6 個のヒト MM 由来 RPMI8226.Luc 細胞⁶⁾ を尾静脈より移植し、移植した腫瘍が生着した時点で、 4.0×10^6 個の MM 患者由来本品又は陰性対照として MM 患者由来非形質導入 T 細胞が単回静脈内投与された (各群 $n=8$)。本品及び非形質導入 T 細胞の投与日を試験 0 日目として 98 日間、抗腫瘍効果⁸⁾ 及び生存率が評価された。その結果、本品群は非形質導入 T 細胞群と比較して統計学的に有意な抗腫瘍効果を示した ($p < 0.01$, Student T test)。また、非形質導入 T 細胞群及び本品群における生存期間 (中央値) はそれぞれ 20 及び 45.5 日であり、本品群で延長した。また、本品群で試験 69 日目に腫瘍消失が認められ生存していた被験動物に対し、 0.75×10^6 個のヒト MM 由来 RPMI8226.Luc 細胞を尾静脈より再移植した結果、本腫瘍の再増殖は認められなかった。

3.2.2 ヒト MM 細胞株静脈内移植 NCG 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 4.2.1.1.18⁴⁾)

雌雄 NCG マウスに 4.0×10^6 個のヒト MM 由来 RPMI8226.Luc 細胞⁶⁾ を尾静脈より移植し、移植した腫瘍が生着した時点で、生理食塩液 (Vehicle)、健康ドナー由来本品 (1.3×10^5 、 6.6×10^5 又は 3.3×10^6 個 (CAR 発現 T 細胞として 2.46×10^4 、 1.251×10^5 又は 6.257×10^5 個)、MM 患者由来本品 (1.3×10^5 、 6.6×10^5 又は 3.3×10^6 個 (CAR 発現 T 細胞として 2.61×10^4 、 1.327×10^5 又は 6.633×10^5 個)) 又は陰性対照として MM 患者由来非形質導入 T 細胞 (1.3×10^5 、 6.6×10^5 又は 3.3×10^6 個) が単回静脈内投与された (各群 $n=6$)。投与日を試験 0 日目として 62 日間、抗腫瘍効果⁸⁾、体重の推移及び生存率が評価された。その結果、健康ドナー由来本品群及び MM 患者由来本品群の 3.3×10^6 個の用量群は同一の用量の MM 患者由来非形質導入 T 細胞群と比較して有意な腫瘍増殖抑制効果を示した ($p < 0.01$, Student T test)。そのほか、健康ドナー由来本品群及び MM 患者由来本品群の 3.3×10^6 個の用量群は、より低用量の群、生

⁸⁾ 生物発光イメージングを用いて、RPMI8226.Luc 細胞のルシフェラーゼ活性を発光強度として測定することにより評価された。

理食塩液群及び MM 患者由来非形質導入 T 細胞群と比較して生存期間の延長⁹⁾を示し、抗腫瘍効果及び生存率に用量反応性が認められた。また、生理食塩液群又は MM 患者由来非形質導入 T 細胞群では体重減少が認められたのに対し、健康ドナー由来本品群及び MM 患者由来本品投与群の 6.6×10^5 及び 3.3×10^6 個の用量群では体重は維持された。

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 特異的に IFN- γ 産生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、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 特異的に 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。

4.1 ヒト MM 細胞株静脈内移植 NCG マウスにおける本品の増殖性及び持続性の評価 (CTD 4.2.1.1.18⁴⁾)

ヒト MM 由来 RPMI8226.Luc 細胞を尾静脈より移植した NCG マウスに対して、本品を最大で 3.3×10^6 個単回静脈内投与した試験 (3.2.2 参照) において、投与日を 0 日目とし、投与 8 日前、投与後 6、20、34、48 日目のマウス血中の CAR 遺伝子コピー数が qPCR 法により測定され、本品の増殖性及び持続性が評価された。健康ドナー由来本品群及び MM 患者由来本品群のいずれにおいても CAR 遺伝子のコピー数は投与後 20 日目以降に増加し、投与後 34 日目で最高値に達した後、投与後 48 日目にベースライン値まで減少した。

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、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 依存細胞増殖解析、ヒト細胞膜タンパク質に対する本品の結合特異性評価及び細胞を用いた Claudin-9 に対するオフターゲット結合の評価の成績に加え、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 一般毒性評価

本品はげっ歯類及びヒト以外の霊長類の BCMA と交差反応性を示さない (3.1.1 参照) ため、薬理的

⁹⁾ 投与後 62 日において、健康ドナー由来本品群及び MM 患者由来本品群の 3.3×10^6 個の用量群は全例生存していたが、低用量群 (1.3×10^5 及び 6.6×10^5 個)、生理食塩液群及び MM 患者由来非形質導入 T 細胞群では低用量群 (6.6×10^5 個) の 2 例を除き全例死亡した。

に適切な動物は存在しない。したがって、ヒトMM細胞株静脈内移植マウスを用いた効力を裏付ける試験において、薬理作用に起因しないオフターゲット毒性の評価が実施された。

5.1.1 ヒト MM 細胞株静脈内移植マウスに本品を投与した試験 (CTD 4.2.1.1.18⁴⁾)

ヒトMM由来RPMI8226.Luc細胞を尾静脈より移植したNCGマウスに対して、本品を最大で 3.3×10^6 個単回静脈内投与した試験 (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明らかな毒性は認められなかった。

5.1.2 オフターゲット結合の評価

5.1.2.1 ヒト細胞膜タンパク質に対する本品の結合特異性評価 (CTD 4.2.1.1.7⁴⁾)

ヒト細胞膜タンパク質計 5,647 種類を各々発現する HEK293 細胞を用いて、*in vitro* ヒト細胞膜タンパク質アレイ法により本品との結合性が評価された。その結果、本品に結合するタンパク質として、BCMA 及び Claudin-9 が同定された。

5.1.2.2 細胞を用いた Claudin-9 に対するオフターゲット結合の評価 (CTD 4.2.1.1.10⁴⁾)

遺伝子操作した細胞株及び初代細胞を用いて、ヒト細胞膜タンパク質アレイで認められた Claudin-9 に対する本品の結合 (5.1.2.1 参照) の可能性が評価された (表 11)。

表 11 細胞を用いた Claudin-9 に対するオフターゲット結合の評価

用いられた細胞	試験方法	結果
<ul style="list-style-type: none"> • Claudin-9 を発現させた HEK293 細胞^{*1} • Claudin-9 を発現させたヒト MM 由来 H929 細胞^{*2} • Claudin-9 を内在的に発現する細胞 (初代末梢血単球及び mDC) 	それぞれの細胞に対し本品及び LAB003-His ^{*3} の結合がフローサイトメトリー法により評価された。	<ul style="list-style-type: none"> • 本品及び LAB003-His のいずれについても、Claudin-9 を発現させた細胞株に対する結合が認められた。 • 本品及び LAB003-His のいずれについても、内在的に Claudin-9 を発現する細胞に対する結合は認められなかった。

*1 : BCMA を発現しない。

*2 : H929 細胞は BCMA を発現するため、BCMA を欠損させた上で Claudin-9 を発現させた細胞株が調製された。

*3 : 本品の BCMA 結合ドメインの C 末端に His タグを付加した遺伝子組換えタンパク質

申請者は、上記の結果について、以下の点を踏まえると、本品が内在的に発現しているヒト Claudin-9 に結合する可能性は低いと考えると説明している。

- Claudin-9 を発現させたヒト MM 由来 H929 細胞と初代末梢血単球における Claudin-9 の発現レベルは同程度であり、Claudin-9 を発現させた細胞株と内在的に Claudin-9 を発現する細胞に対する本品及び LAB003-His の結合性の差異は、Claudin-9 の発現レベルの差異に起因するものではないと考えること。
- ヒト細胞株に発現させた外来性タンパク質と初代ヒト細胞に発現する内在性タンパク質では異なる翻訳後修飾を受ける可能性があり、それにより結合性の差異が認められた可能性があること。

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。なお、

本品の作製に用いるレンチウイルスベクターからは LTR 領域のエンハンサー及びプロモーター配列を除去しているため、挿入箇所近傍の遺伝子を活性化する可能性は低いと申請者は説明している。

5.2.1 レンチウイルスベクターの遺伝子挿入解析 (CTD 4.2.3.3.1.1⁴⁾)

ディープシーケンシング及び Shearing Extension Primer Tag Selection/Ligation-Mediated PCR 法を用いて、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 12)、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ったと説明している。

表 12 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及び Shearing Extension Primer Tag Selection/Ligation-Mediated PCR 法による挿入配列及び挿入部位の特定が実施された。	<ul style="list-style-type: none"> • 遺伝子挿入部位には高度な多クローン性が認められ、がん関連遺伝子近傍への組込みを有する単一クローンの増加は認められなかった。 • 野生型レンチウイルスと同様の挿入パターン (遺伝子高密度領域、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。

5.2.2 *in vitro* IL-2 依存的細胞増殖解析 (CTD 4.2.3.7.7.1⁴⁾)

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 13) 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った。

表 13 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 39 日間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 7 日以降経時的に減少した。

5.3 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について、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、各不純物について非臨床試験成績、臨床使用経験、生理学的濃度等に基づく安全性評価が実施され、申請者はヒトに対する安全性上の懸念は小さいと考察している。

5.4 副成分の安全性評価

本品の副成分は、凍結保存液 (CryoStor CS5) である。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が実施され、申請者はヒトに対する安全性上の懸念は小さいと考察している。

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

申請者は、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、以下のように説明している。

ヒト正常組織におけるBCMAの発現は、B細胞、形質芽球及び形質細胞に限定して認められ(Blood 2007; 109: 729-39、J Clin Invest 2003; 112: 286-97)、抗BCMAポリクローナル抗体を用いたヒト組織の免疫組織化学的検査では、男性及び女性の生殖器官への結合を示唆する所見は認められなかった(Clin Cancer Res 2013; 19: 2048-60) 旨が報告されている。また、本品のオフターゲット結合評価の結果(5.1.2参照)からも、本品の標的に対する結合の特異性が確認されており、オフターゲット毒性の懸念は示されていない。

一方、本品の作用機序並びに形質細胞及び成熟B細胞サブセットのBCMA発現プロファイルを踏まえると、CAR発現T細胞が胎盤を通過した場合、胎児にB細胞減少症及び液性免疫不全が発現する可能性がある。したがって、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、2022年2月24日のデータカットオフ時点で、妊娠中に本品が投与された患者及び本品投与後の妊娠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

MMY2001 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 MMY2001 試験 (CTD 5.3.5.2.1¹⁰⁾)

6.1.1 血中の CAR 遺伝子レベルの評価

血中の CAR 遺伝子レベルの推移が、MMY2001 試験の非日本人 97 例 (第 I b 相パート : 29 例、第 II 相パート : 68 例) 及び第 II 相パートの日本人 9 例において検討された。

MMY2001 試験では、再発又は難治性の MM 患者を対象に、本品が 0.75×10^6 個/kg の目標用量で単回静脈内投与された。血中の CAR 遺伝子レベルは、本品投与前、本品投与当日及び投与後 2、3、7、10、14、21、28、42、56、78、100 日及びそれ以降 4 週間隔で本品投与後約 1 年までに採取された血液を検体とし、qPCR 法により測定された。

¹⁰⁾ 非日本人集団の CSR には 20 年 月 日のデータカットオフ時のデータを用いた解析結果が記載されていたが、CSR の発行後に、血中 CAR 遺伝子レベルの定量限界の取扱いに関するプログラミングエラーが確認された。本項では、2021 年 2 月 11 日のデータカットオフ時のデータを用いてプログラミングエラーを解決した方法で実施された追加解析結果を記載している。

本品投与後、血中の CAR 遺伝子レベルは非日本人集団及び日本人集団でそれぞれ投与後 12.7 及び 12.9 日（中央値）で最大となり、その後減少した（図 3）。CAR 遺伝子レベルに基づく体内動態パラメータは表 14 のとおりであり、血中 CAR 遺伝子レベルの C_{max} 、 AUC_{0-28d} 及び $t_{1/2}$ の平均値は、非日本人集団と日本人集団で同程度であった。一方で、いずれの体内動態パラメータも患者間のばらつきは大きかった。

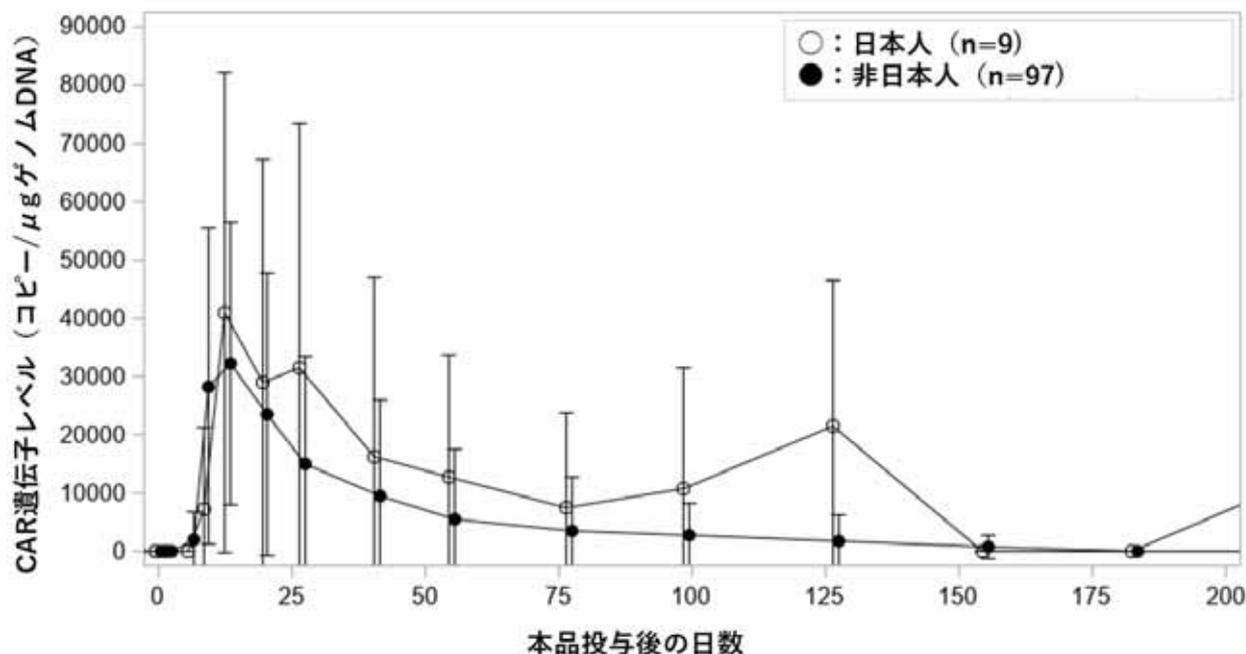


図 3 MMY2001 試験における血中の CAR 遺伝子レベルの推移（平均値±標準偏差）

表 14 MMY2001 試験における CAR 遺伝子レベルに基づく体内動態パラメータ

体内動態パラメータ	日本人 N=9 ^{*3}	非日本人 N=97 ^{*4}	日本人+非日本人 N=106 ^{*5}
C_{max}^{*1} (copies/μg)	44,077 (39,911)	48,692 (27,174)	48,301 (28,252)
t_{max}^{*2} (days)	12.87 (8.72~13.84)	12.71 (8.73~329.77)	12.75 (8.72~329.77)
C_{last}^{*1} (copies/μg)	7,549 (13,852)	2,874 (8,462)	3,271 (9,044)
t_{last}^{*2} (days)	129.89 (24.97~324.88)	125.90 (20.04~702.12)	126.30 (20.04~702.12)
t_{bql}^{*2} (days)	96.87 (19.73~157.86)	99.98 (27.89~364.73)	99.97 (19.73~364.73)
AUC_{0-28d}^{*1} (day · copies/μg)	592,118 (7,473,95)	504,496 (385,380)	511,935 (423,025)
AUC_{0-6m}^{*1} (day · copies/μg)	2,295,832 (3,810,335)	1,033,373 (1,355,394)	1,141,584 (1,709,104)
AUC_{last}^{*1} (day · copies/μg)	2,921,598 (5,219,114)	1,098,030 (1,387,010)	1,252,861 (2,023,634)
$t_{1/2}^{*1}$ (days)	22.2 (17.6)	23.5 (24.2)	23.4 (23.7)

*1：平均（標準偏差）

*2：中央値（範囲）

*3： t_{bql} は N=7、 $t_{1/2}$ は N=3 のデータを用いた。

*4： AUC_{0-6m} は N=96、 t_{bql} は N=65、 $t_{1/2}$ は N=42 のデータを用いた。

*5： AUC_{0-6m} は N=105、 t_{bql} は N=72、 $t_{1/2}$ は N=45 のデータを用いた。

申請者は、本品の体内動態と有効性又は安全性との関連性について、以下のように説明している。

本品の体内動態と有効性の関連性を、血中 CAR 遺伝子レベルの C_{max} 及び AUC_{0-28d} を指標に検討した。その結果、観察された曝露量の範囲内で PR 以上を達成しなかった被験者は 3 例（日本人集団では 0 例）であり、103 例（日本人集団では 9 例全例）が奏効例であったため、本品の体内動態と有効性の関連性

については結論を導くことができなかった。

本品の体内動態と安全性の関連性を、同様に血中 CAR 遺伝子レベルの C_{max} 及び AUC_{0-28d} を指標に検討した。その結果、CRS、ICANS、その他の神経毒性（運動及び神経認知機能の有害事象を含む）並びに運動及び神経認知機能の有害事象を発現した被験者では、それぞれの事象を発現しなかった被験者よりいずれも血中 CAR 遺伝子レベルの C_{max} 及び AUC_{0-28d} が高かった。しかしながら、血中 CAR 遺伝子レベルの C_{max} 及び AUC_{0-28d} の範囲は、これらの有害事象が発現しなかった被験者と発現した被験者で重複していた。また、Grade 3 以上の CRS は 5 例（日本人集団では 0 例）、Grade 3 以上の ICANS は 2 例（日本人集団では 0 例）と、それぞれ発現した被験者数が少ないため、本品の体内動態と安全性の関連性について明確な結論を導くことはできなかった。

6.1.2 抗本品抗体の評価

抗本品抗体の抗体価が、MMY2001 試験の非日本人 97 例（第 I b 相パート：29 例、第 II 相パート：68 例）及び第 II 相パートの日本人 9 例において検討された。非日本人集団では 97 例のうち 19 例（19.6%）、日本人集団では 9 例のうち 2 例（22.2%）がそれぞれデータカットオフ時点までに抗本品抗体陽性¹¹⁾を示した。

申請者は、抗本品抗体が本品の体内動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

- 抗体陽性の被験者と抗体陰性の被験者で、血中 CAR 遺伝子レベルの C_{max} 及び AUC_{0-28d} は同程度であることが確認されている。
- 本品投与を受けた被験者の大部分が奏効例であり、データカットオフ時点で抗体陽性であったすべての被験者が奏効例であったことから、抗本品抗体の発現及び抗体価と本品の臨床的有効性の間に明確な関連性は認められなかった。
- CRS、ICANS 及びその他の神経毒性（運動及び神経認知機能の有害事象を含む）の発現割合は、それぞれ抗体陽性の被験者と抗体陰性の被験者で同程度であり、運動及び神経認知機能の有害事象は抗体陽性の被験者では発現しなかった。それらの有害事象の発現と抗本品抗体の発現の間に明確な関連性は認められなかった。

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 15 に示す国際共同第 I b/II 相試験 1 試験の成績が提出された。

¹¹⁾ 試験中に抗体価が上昇した被験者を陽性と定義した。

表 15 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	国際共同	MMY2001	I b/ II	再発又は難治性の MM 患者	第 I b 相パート 35 例 第 II 相パート メインコホート：78例 日本人コホート：13例	抗 BCMA CAR 発現生 T 細胞として 0.75×10 ⁶ 個/kg (範囲:0.5~1.0×10 ⁶ 個/kg) を単回静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、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。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : MMY2001 試験<2018 年 7 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 7 月 22 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 第 I b 相パート 24~50 例、第 II 相パート・メインコホート 60 例、第 II 相パート・日本人コホート 8 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、米国及び本邦の 21 施設 (日本 4 施設) で実施された。主な選択・除外基準は、表 16 のとおりであった。

表 16 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • 以下の前治療歴を有する 18 歳以上 (日本では 20 歳以上) の再発又は難治性の MM 患者。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ MM に対する前治療を 3 レジメン以上受けている (導入療法は造血幹細胞移植及び維持療法の有無を問わず 1 レジメンとする)、又は免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤の 2 種類の薬剤に難治性。 ➢ 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、1 サイクル以上の投与を完了していなければならない。 ➢ 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 抗体による前治療歴を有する。 ➢ 直近の前治療に対して 12 カ月以内の疾患進行が確認されている、又は過去 6 カ月以内に疾患進行が確認され、かつその後の直近の治療に難治性又は治療抵抗性である。 • 以下の基準の少なくとも 1 つに合致する測定可能病変を有する患者。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 血清 M タンパク 1.0 g/dL 以上、又は尿中 M タンパク 200 mg/24 h 以上 ➢ 血清 FLC アッセイにおいて、FLC レベルが 10 mg/dL (100 mg/L) 以上であり、血清 FLC 比率が異常 • ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • CAR 発現 T 細胞療法 (標的を問わない) 又は BCMA を標的とした治療の実施歴のある患者。 • アフェレーシス実施前 6 カ月以内の同種造血幹細胞移植又はアフェレーシス実施前 12 週間以内の自己造血幹細胞移植の実施歴のある患者。 • CNS への浸潤を伴う骨髄腫病変を認める又はその既往歴を有する、若しくは髄膜障害の臨床徴候が認められる患者。 • スクリーニング時の形質細胞性白血病、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、POEMS 症候群又は原発性 AL アミロイドーシスを有する患者。

本試験には第 I b 相パート及び第 II 相パートの 2 つのパートが設定され、第 II 相パートには外国人患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討するメインコホート並びに日本人患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討する日本人コホートが設定された。いずれのパートもスクリーニング期、白血球アプ

フェレーシス期、LD 化学療法期、本品投与期及び治療後期（投与後観察期（本品投与後 100 日まで）及び治療後観察期（本品投与後 101 日～治験終了時¹²⁾））から構成された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 BCMA CAR 発現生 T 細胞として 0.75×10^6 個/kg（範囲：0.5～ 1.0×10^6 個/kg、最大用量 1.0×10^8 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 MR 以上であった患者で、Grade 3 以上の血液毒性及び Grade 2 以上の非血液毒性（悪心、嘔吐、脱毛及び便秘は除く）が認められず、かつ本品投与後 6 カ月以降に PD が確認された場合は、抗 BCMA CAR 発現生 T 細胞として 0.75×10^6 個/kg の目標用量（又は漸減が必要な場合は漸減用量）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の促進を目的として、3 日間連続で、シクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回点滴静脈内投与する LD 化学療法を行い、LD 化学療法開始 5～7 日後に本品の投与を行うこととされた。白血球アフェレーシスから LD 化学療法の開始までに、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。ブリッジング療法は、当該被験者が以前に SD 以上を達成した治療法を短期的に実施することにとどめることとされた。なお、白血球アフェレーシス及び LD 化学療法実施前には、一定期間の抗腫瘍治療の禁止規定¹³⁾ が設定された。

本試験の目標症例数は、第 I b 相パートでは、本品の推奨用量を確立し安全性を評価するため、最小 24 例¹⁴⁾ から最大 50 例の被験者に本品を投与することとされた。また、第 II 相パートでは、期待全奏効割合を 50% 以上と想定し、有意水準片側 2.5%、約 90% の検出力の下で閾値 30%¹⁵⁾ に対する仮説検定のために必要な症例数として、第 II 相パート・メインコホートは 60 例と設定された。

外国人患者対象の第 I b 相パート及び第 II 相パート・メインコホートには 113 例（第 I b 相パート：35 例、第 II 相パート：78 例）が登録され、全例が白血球アフェレーシスを受けた。LD 化学療法前に 12 例（疾患進行及び同意撤回各 2 例、死亡 8 例）、LD 化学療法後の本品投与前に 4 例（同意撤回 3 例、死亡 1 例）が離脱した。本品の投与を受けた 97 例（第 I b 相パート：29 例、第 II 相パート：68 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 13 例が登録され、全例が白血球アフェレーシスを受けた。LD 化学療法前に 4 例（疾患進行 2 例、有害事象及び同意撤回各 1 例）が離脱した。本品の投与を受けた 9 例のうち、目標用量範囲を下回った 1 例を除く 8 例が有効性の解析対象集団とされた。なお、外国人患者 1 例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、第 I b 相パート及び第 II 相パート・メインコホートの外国人集団の結果を主な対象として実施することとされた¹⁶⁾。

¹²⁾ 最終の被験者が本品の初回投与を受けてから 2 年後。

¹³⁾ ①14 日又は少なくとも 5 半減期のいずれか短い方以内の分子標的治療、エピジェネティック薬又は治験薬の投与、若しくは侵襲的治験機器の使用、②21 日以内のモノクローナル抗体による MM の治療、③14 日以内の細胞傷害薬による治療、④14 日以内のプロテアソーム阻害剤による治療、⑤7 日以内の免疫調節薬による治療、⑥14 日以内の放射線療法。ただし、放射ポータルが骨髄予備能の 5% 以下をカバーしている場合、放射線療法の最終日であっても組入れ可能。

¹⁴⁾ 本品で特定されている潜在的リスクのある有害事象（CRS 等）の真の発現割合が 10% である場合、24 例に投与したとき、少なくとも 1 例に事象が発現する確率は 90% を超えることから設定された。

¹⁵⁾ 本試験の計画時点で、主要評価項目である全奏効割合について再発又は難治性の MM 患者の治療に利用できる治療薬（ダラツムマブを含む）で報告されている実績は 30% 以下であったこと（Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66、Leukemia 2017; 31: 107-14 等）から設定された。

¹⁶⁾ 治験実施計画書及び統計解析計画書において、第 I b 相パート及び第 II 相パート・メインコホートについて、併合解析を実施することが適切と考えられる場合には併合解析が実施可能である旨が事前に規定されていた。

外国人集団について、最終被験者の投与から6カ月以上経過した2020年9月1日データカットオフ時点の主要評価項目の結果は表17のとおりであり、全奏効割合 [95%CI] (%) は96.9 [91.2, 99.4] と、閾値30%に対して統計的に有意であった。

表17 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9月1日データカットオフ)

	例数 (%)		
	外国人集団		
	第I b相 29例	第II相 68例	全体 97例
sCR	25 (86.2)	40 (58.8)	65 (67.0)
CR	0	0	0
VGPR	3 (10.3)	22 (32.4)	25 (25.8)
PR	1 (3.4)	3 (4.4)	4 (4.1)
MR	0	0	0
SD	0	0	0
PD	0	1 (1.5)	1 (1.0)
NE	0	2 (2.9)	2 (2.1)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	29	65	94
全奏効割合 (%)	100	95.6	96.9
[95% CI*1] (%)	[88.1, 100]	[87.6, 99.1]	[91.2, 99.4]
p 値 (片側) *2			<0.0001

*1 : Clopper-Pearson 法

*2 : 有意水準片側 2.5%、閾値 30% に対する正確二項検定

最後の患者への本品投与から12カ月以上経過した時点 (日本人集団 : 2021年7月22日データカットオフ、外国人集団 : 2021年2月11日データカットオフ) の結果は表18のとおりであり、日本人集団8例における全奏効割合 [95%CI] (%) は100 [63.1, 100] であった。

表18 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、日本人集団 : 2021年7月22日、外国人集団 : 2021年2月11日データカットオフ)

	例数 (%)			
	日本人集団	外国人集団		
	8例	第I b相 29例	第II相 68例	全体 97例
sCR	4 (50.0)	28 (96.6)	50 (73.5)	78 (80.4)
CR	0	0	0	0
VGPR	4 (50.0)	0	14 (20.6)	14 (14.4)
PR	0	1 (3.4)	2 (2.9)	3 (3.1)
MR	0	0	0	0
SD	0	0	0	0
PD	0	0	1 (1.5)	1 (1.0)
NE	0	0	1 (1.5)	1 (1.0)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	8	29	66	95
全奏効割合 (%)	100	100	97.1	97.9
[95% CI*] (%)	[63.1, 100]	[88.1, 100.0]	[89.8, 99.6]	[92.7, 99.7]

* : Clopper-Pearson 法

安全性 (2021年2月11日データカットオフ) について、本品投与後の死亡は21例 (いずれも外国人) に認められた。いずれの死亡も本品投与後31日以降であった。死因について、病勢進行による死亡は10例、有害事象による死亡は11例 (急性骨髄性白血病3例、肺膿瘍、敗血症、敗血症性ショック、CRS、

神経毒性、呼吸不全、腹水、肺炎、各 1 例)であった。有害事象による死亡例のうち、6 例(肺膿瘍¹⁷⁾、敗血症¹⁸⁾、敗血症性ショック¹⁹⁾、CRS²⁰⁾、神経毒性²¹⁾、呼吸不全²²⁾各 1 例)は本品との因果関係が否定されなかった。

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 有効性の評価方法について

申請者は、MMY2001 試験において、①主要評価項目として全奏効割合を設定した経緯及び②第 I b 相パートと第 II 相パートを併合して評価した経緯について、それぞれ、以下のように説明している。

①主要評価項目として全奏効割合を設定した経緯

奏効が得られることにより、腫瘍に起因する臨床症状(骨痛、貧血、腎機能障害等)の発現が減少することが期待できること及び再発(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、MMY2001 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。

②第 I b 相パートと第 II 相パートを併合して評価した経緯

併合解析を主解析とすることを事前規定はしていなかったものの、併合解析を実施することが適切と考えられる場合には併合解析が実施可能である旨を治験実施計画書及び統計解析計画書において事前に規定していた。第 I b 相パートと第 II 相パートとの間で、組入れ基準、本品の用法及び用量、有効性及び安全性評価スケジュール等は同一であることから、有効性及び安全性の解析に及ぼす影響はないと考え、併合解析を実施した。

17) 61 歳、男性。本品投与後 7 日目に CRS (Grade 1) を発現し、8 日目に ICANS (Grade 1) を発現し、CRS は Grade 2 に悪化するもいずれも 10 日目に回復。19 日目にパーキンソニズム (Grade 1) が発現し、30 日目に Grade 3 に悪化。57 日目に細菌性敗血症及び皮膚感染 (Grade 3) を発現。52 日目の CT で慢性硬膜下血腫が認められ、64 日目に傾眠 (Grade 3) を発現し ICU 管理となる。72 日目に肺炎 (Grade 3) を発現。119 日目に肺膿瘍を発現し、同日に死亡した。

18) 71 歳、男性。本品投与後 2 日目に CRS (Grade 2) を発現し、8 日目に回復。6 日目に ICANS (Grade 3) を発現、翌日に Grade 4 に悪化するも 14 日目に回復。17 日目に精神状態変化を発現、傾眠傾向が持続。40 日目に敗血症 (Grade 4) を発現し、45 日目に死亡。

19) 51 歳、男性。本品投与後 9 日目に CRS (Grade 1) を発現し、11 日目に Grade 2、13 日目に Grade 3 に悪化。101 日目にパーキンソニズム (Grade 1) を発現。161 日目に敗血症性ショックを発現し、翌日に死亡した。

20) 71 歳、男性。本品投与後 3 日目に CRS (Grade 1) を発現し、11 日目に Grade 3、13 日目に Grade 4 に悪化し、メチルプレドニゾロン、エタネルセプト、anakinra、シクロホスファミド及びトシリズマブによる治療を行ったが、99 日目に死亡。剖検で HLH の合併が認められ、CRS による死亡と判断された。

21) 51 歳、男性。本品投与後 8 日目に CRS (Grade 2)、ICANS (Grade 1) を発現し、11 日目に回復。43 日目にパーキンソニズム (Grade 2)、100 日目に精神変容 (Grade 3)、105 日目にパーキンソニズムが Grade 3 に悪化。246 日目に幻覚、無反応の状態となり、翌日に神経毒性により死亡した。

22) 61 歳、女性。本品投与後 8 日目に CRS (Grade 1)、ICANS (Grade 2) を発現し、9 日目に回復。本品投与後 11 日目に CRS (Grade 1)、ICANS (Grade 1) を発現し、それぞれ 14 日目、12 日目に回復。本品投与後 88 日目に敗血症 (Grade 3)、91 日目に四肢膿瘍、93 日目に神経毒性 (Grade 4)、小脳梗塞 (Grade 2) を発現。抗菌薬、デキサメタゾン、anakinra 等の治療にても改善せず。116 日目に深部静脈血栓症 (Grade 4)、121 日目に肺塞栓症を発現し、同日呼吸不全により死亡した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

主要評価項目として全奏効割合を設定したことについて、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した上で、DOR、PFS 及び OS の成績も確認することとした。

併合評価について、第 I b 相パートと第 II 相パートでは試験の目的が異なり、各パートの被験者背景について系統的な差異が生じる可能性があるため、両パートを併合して評価が可能かは慎重に検討する必要がある。また、MMY2001 試験は非盲検非対照試験であったことも踏まえると、併合解析を主解析とすることを可能とするとの事前規定の方法では、試験途中の結果を踏まえて併合解析の実施の有無を判断できた可能性があることから、当該事前規定の方法は適切ではなかったと考える。しかしながら、結果として表 17 のとおり、主要評価項目である全奏効割合の結果について、パート間で大きな差異は認められなかったことから、MMY2001 試験において両パートを併合した結果に基づき評価を行うことは可能と考える。

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。

MMY2001 試験において、有効性の主要評価項目である外国人集団における IMWG 基準に基づく IRC 判定による全奏効割合 [95%CI] (%) は 96.9 [91.2, 99.4] であり、事前に設定した有効性の基準 (30%) を上回る結果が得られた (2020 年 9 月 1 日データカットオフ)。

DOR について、外国人集団で奏効が認められた 95 例における 2021 年 2 月 11 日データカットオフ時点での中央値 [95%CI] (カ月) は 21.8 [21.8, 推定不能] であり、投与後 12 カ月時点で奏効を継続していた被験者の割合 [95%CI] (%) は 72.9 [62.6, 80.9] と推定された。

PFS について、外国人集団における 2021 年 2 月 11 日データカットオフ時点での中央値 [95%CI] (カ月) は 22.8 [22.8, 推定不能] であった。投与後 12 カ月時点での無増悪生存割合 [95%CI] (%) は 76.3 [66.5, 83.6] と推定された。

OS について、外国人集団における 2021 年 2 月 11 日データカットオフ時点での中央値 [95%CI] (カ月) は、イベントが十分に集積していないことから推定できなかった。本品投与後 12 カ月時点での全生存割合 [95%CI] (%) は 87.6 [79.2, 92.8] と推定された。

また、MMY2001 試験の日本人集団 8 例 (2021 年 7 月 22 日データカットオフ) において、全奏効割合 [95%CI] (%) は 100 [63.1, 100] であり、外国人集団と明確な差異はなかった。

日本人集団の被験者ごとの治療効果の経時変化は図 4 に示すとおりであった。DOR の中央値 [95%CI] (カ月) は推定不能 [10.3, 推定不能] であり、本品投与後 12 カ月時点で 6 例が奏効を維持していた。PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は推定不能 [11.17, 推定不能]、OS の中央値 [95%CI] (カ月) は推定不能 [推定不能, 推定不能] であった。

以上より、日本人集団でも外国人集団の結果と同様に持続的な有効性が示唆されており、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。

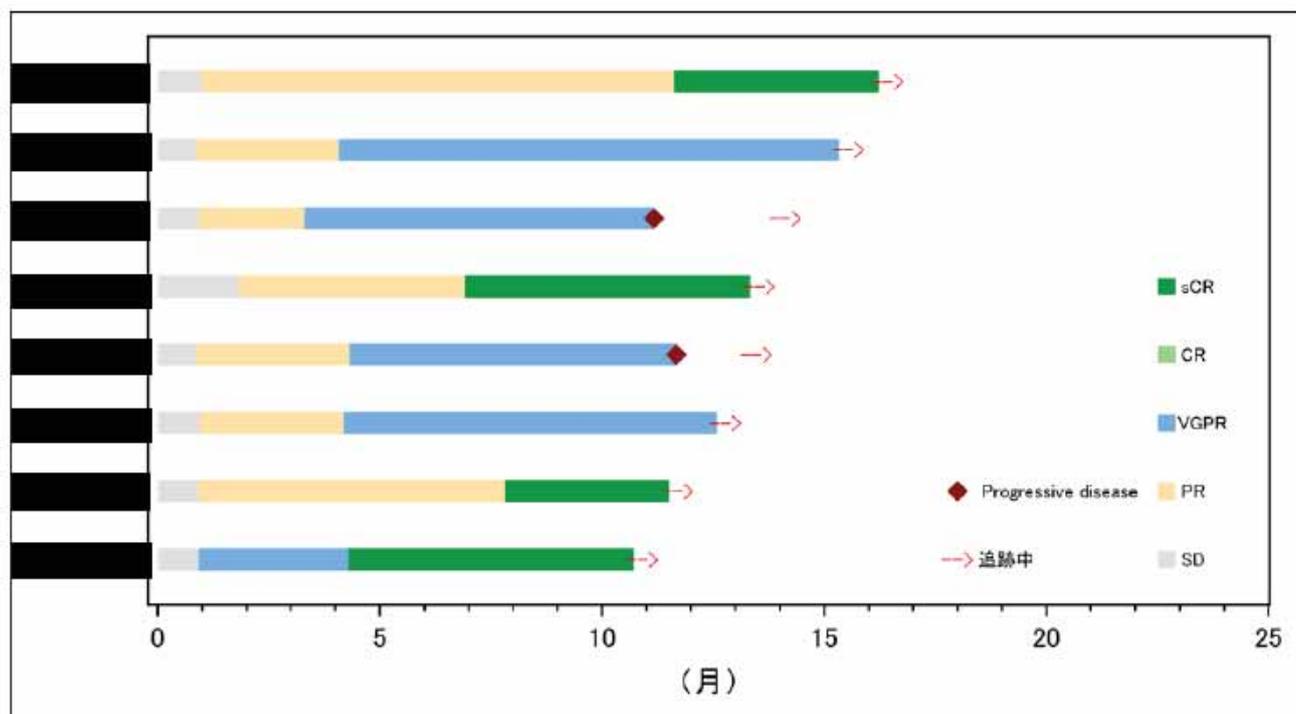


図4 MMY2001試験の日本人集団の swimmer's plot
(有効性解析対象集団、2021年7月22日データカットオフ)

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を評価した。

抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性のMM患者を対象に現行の利用可能な治療が検討されたMAMMOTH研究(Leukemia. 2019; 33: 2266-75)のデータから、MMY2001試験の主な適格性基準を満たす患者集団(プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬及び抗CD38モノクローナル抗体に難治性を示した後次治療が投与され、腎機能異常がなく形質細胞性白血病に合致する患者集団)であるMAMMOTHコホートを抽出し、MMY2001試験において白血球アフェレーシスを実施した外国人集団であるCARTITUDE-1コホートとの比較を行った²³⁾。その結果、CARTITUDE-1コホート(107例)及びMAMMOTHコホート(177例)の全奏効割合はそれぞれ83%及び34%、12カ月時点での無増悪生存割合はそれぞれ71%及び12%、12カ月時点での全生存割合はそれぞれ81%及び42%であり、CARTITUDE-1コホートではMAMMOTHコホートと比較して良好な治療効果が認められた。外部対照との比較には限界があるものの、MMY2001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。

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、MMY2001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。

²³⁾ 比較可能性を担保するため、MM患者の治療効果に影響する重要な共変量を考慮し、傾向スコアに基づく重み付け解析及びマッチングによる解析を実施した。また、傾向スコアによる重み付け解析においても傾向スコアが重なる患者集団に限定して解析した。

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、HLH、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。

MMY2001試験における安全性の概要(外国人集団:2021年2月11日データカットオフ、日本人集団:2021年7月22日データカットオフ)は、表19のとおりであった²⁴⁾。なお、本品投与後に2回以上ICUへ入室した患者はいなかった。

表19 安全性の概要
(MMY2001試験、本品投与集団、日本人集団:2021年7月22日、外国人集団:2021年2月11日データカットオフ)

	例数 (%)			
	日本人集団	外国人集団		
	9例	第I b相 29例	第II相 68例	全体 97例
全有害事象	9 (100)	29 (100)	68 (100)	97 (100)
Grade 3以上の有害事象	8 (88.9)	29 (100)	68 (100)	97 (100)
重篤な有害事象	1 (11.1)	11 (37.9)	42 (61.8)	53 (54.6)
死亡	0	6 (20.7)	15 (22.1)	21 (21.6)
有害事象による死亡	0	4 (13.8)	7 (10.3)	11 (11.3)
ICU入室あり	0	0	4 (5.9)	4 (4.1)
うち有害事象によるICU入室	0	0	4 (5.9)	4 (4.1)

また、重篤な有害事象の発現状況は、「9.1 国際共同第I b/II相試験(MMY2001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。

本品投与後の発現割合が外国人集団全体と比較して日本人集団で10%以上高かった全Grade及びGrade3以上の有害事象、並びに日本人集団で5%以上高かった重篤な有害事象は表20のとおりであった。

²⁴⁾ 本品の投与100日後又は次治療を開始するまでのうちいずれか早い時点までに発現した全ての有害事象、治験期間中に認められた全ての二次性悪性腫瘍、本品の投与後最初の1年間に認められたHBVの再活性化の事象及び神経系事象のデータを収集した。なお、全ての有害事象のうち、本品と関連性がある有害事象は治験終了(最終被験者の本品投与2年後)まで、二次性悪性腫瘍は本品投与終了後15年間(年1回)データを収集することとした。さらに、本品の再投与後に認められた有害事象も収集した。

表 20 日本人集団での発現割合が外国人集団全体と比較して 10%以上高かった全 Grade 及び Grade3 以上の有害事象、並びに日本人集団での発現割合が外国人集団全体と比較して 5%以上高かった重篤な有害事象 (MMY2001 試験、本品投与集団、日本人集団：2021 年 7 月 22 日、外国人集団：2021 年 2 月 11 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)	
	日本人集団 9 例	外国人集団全体 97 例
全 Grade の有害事象		
発熱性好中球減少症	3 (33.3)	10 (10.3)
低フィブリノゲン血症	2 (22.2)	11 (11.3)
リンパ球増加症	2 (22.2)	1 (1.0)
嘔吐	3 (33.3)	19 (19.6)
頭痛	3 (33.3)	19 (19.6)
菌血症	1 (11.1)	1 (1.0)
傾眠	1 (11.1)	1 (1.0)
体液貯留	1 (11.1)	0
塞栓症	1 (11.1)	0
Grade 3 以上の有害事象		
血小板減少症	7 (77.8)	58 (59.8)
発熱性好中球減少症	3 (33.3)	9 (9.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (33.3)	5 (5.2)
低フィブリノゲン血症	2 (22.2)	1 (1.0)
リンパ球増加症	1 (11.1)	0
倦怠感	1 (11.1)	0
重篤な有害事象		
血小板減少症	1 (11.1)	3 (3.1)
好中球減少症	1 (11.1)	1 (1.0)
疲労	1 (11.1)	0

外国人集団全体と比較して日本人集団で発現割合が 10%以上高かった有害事象が認められたものの、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概ね類似していた。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。

MMY2001 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発熱性好中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、MMY2001 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 及び HLH

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 及び HLH 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 の管理アルゴリズムについて、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 及び HLH 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。

MMY2001 試験では、表 21 に示す ASTCT コンセンサスグレード判定 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) に従い評価した。

表 21 CRS の Grade の判定基準 (ASTCT コンセンサスグレード判定)

Grade 1	発熱*1 (体温 38.0°C以上)
Grade 2	発熱*1 (体温 38.0°C以上)、かつ以下のいずれか又は両方*2を伴う。 <ul style="list-style-type: none"> 昇圧薬を必要としない低血圧。 低流量鼻カニューレ*3又はブローバイを必要とする低酸素症。
Grade 3	発熱*1 (体温 38.0°C以上)、かつ以下のいずれか又は両方*2を伴う。 <ul style="list-style-type: none"> 昇圧薬を必要とする低血圧。バソプレシンの併用/非併用は問わない。 高流量鼻カニューレ*3、フェイスマスク、非再呼吸マスク又はベンチュリーマスクを必要とする低酸素症。
Grade 4	発熱*1 (体温 38.0°C以上)、かつ以下のいずれか又は両方*2を伴う。 <ul style="list-style-type: none"> 複数の昇圧薬 (バソプレシンを除く) を必要とする低血圧。 陽圧換気 (CPAP、BiPAP、挿管及び機械的人工換気など) を必要とする低酸素症。
Grade 5	死亡

*1: その他の原因によるものではない発熱。解熱薬又は抗サイトカイン薬 (トシリズマブ、ステロイド剤など) が投与されていた CRS 患者では、その後の CRS 重症度判定に発熱の有無は必要ではない。この場合、CRS のグレード判定は低血圧又は低酸素症 (又はその両方) により行う。

*2: CRS のグレードは、他の原因によらないより重症な事象 (低血圧又は低酸素症) により判定。

*3: 低流量鼻カニューレとは、6L/分以下の流量の酸素、又はブローバイ式の酸素供給と定義。高流量鼻カニューレとは、6L/分を超える流量の酸素の供給と定義。

MMY2001 試験における CRS に関連する事象の発現状況は、表 22 のとおりであった。

表 22 CRS の発現状況

(MMY2001 試験、本品投与集団、日本人集団: 2021年7月22日、外国人集団: 2021年2月11日データカットオフ)

	例数 (%)			
	日本人集団	外国人集団		全体
	9 例	第 I b 相 29 例	第 II 相 68 例	97 例
全有害事象	8 (88.9)	27 (93.1)	65 (95.6)	92 (94.8)
Grade 3 以上の有害事象	0	3 (10.3)	2 (2.9)	5 (5.2)
重篤な有害事象	1 (11.1)	5 (17.2)	15 (22.1)	20 (20.6)
死亡に至った有害事象	0	1 (3.7)	0	1 (1.0)
初回発現までの期間の中央値 (範囲) (日)	7.5 (4~11)	7.0 (2~12)	7.0 (1~10)	7.0 (1~12)
各事象の持続期間の中央値 (範囲) (日)	5.0 (2~6)	3.0 (2~97)	4.0 (1~14)	4.0 (1~97)

MMY2001 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 23 のとおりであった。死亡に至った CRS が 1 例 (外国人、第 I b 相パート) に認められた²⁰⁾。本被験者は、HLH を併発し死亡した。CRS を発現した被験者のうち、死亡の 1 例以外の転帰は回復であった。MMY2001 試験において、HLH の発現は当該患者 1 例のみであった。

表 23 重篤又は Grade 3 以上の CRS を発現した患者一覧 (MMY2001 試験)

年齢	性別	日本人/ 外国人	Grade	重篤性	因果関係	発現時期 (投与後日数)	持続期間 (日)	転帰	トシリズマブ 投与の有無/回数
5	男	日本人	1	重篤	あり	4	5	回復	あり/4
5	男	外国人	3	重篤	あり	10	5	回復	あり/1
6	男	外国人	1	重篤	あり	11	3	回復	なし
6	男	外国人	1	重篤	あり	10	4	回復	あり/1
6	女	外国人	4	重篤	あり	8	2	回復	あり/1
7	男	外国人	3	重篤	あり	11	2	回復	あり/5
			4	重篤	あり	13	86	回復	
			5	重篤	あり	99	1	死亡	
5	男	外国人	1	重篤	あり	7	4	回復	なし
6	男	外国人	1	重篤	あり	10	3	回復	あり/1
6	男	外国人	1	重篤	あり	5	3	回復	あり/2
5	男	外国人	1	重篤	あり	7	2	回復	あり/2
5	男	外国人	3	重篤	あり	13	1	回復	あり/1
4	女	外国人	3	重篤	あり	8	7	回復	あり/1
5	男	外国人	1	重篤	あり	9	3	回復	なし
6	男	外国人	2	重篤	あり	10	3	回復	なし
5	女	外国人	2	重篤	あり	11	3	回復	あり/2
7	女	外国人	1	重篤	あり	14	6	回復	あり/1
7	男	外国人	2	重篤	あり	2	7	回復	あり/2
5	女	外国人	1	重篤	あり	10	4	回復	なし
7	女	外国人	2	重篤	あり	10	2	回復	あり/2
6	女	外国人	1	重篤	あり	7	6	回復	あり/3
6	男	外国人	1	重篤	あり	9	3	回復	なし

② CRS の発現及び重症化に関するリスク因子

CAR 発現 T 細胞が標的細胞を認識した後に放出するサイトカインが CRS の発症に重要な役割を果たしていることが示唆されている。CRS の重症化因子として、CAR 発現 T 細胞製品投与前の腫瘍量が多いこと (Oncology 2019; 37: 48-52、Blood 2016; 127: 3321-30)、活動性感染症 (Cancers 2021; 13: 1684、Br J Haematol 2018; 183: 364-74)、CAR 発現 T 細胞製品投与後早期の発熱 (Br J Haematol 2018; 183: 364-74、Blood 2017; 130: 2295-306) 及び持続性発熱 (Blood 2017; 130: 2295-306、Sci Transl Med 2014; 6: 224ra25) との関連が報告されている。

MMY2001 試験では、CRS の発現に伴って炎症性サイトカインの上昇が認められた。また、1 例に続発性 HLH を伴う CRS が認められ、転帰は死亡であった。

CRS の重症化因子として報告された事項との関係について、MMY2001 試験 (外国人集団) における結果は以下の通りであった。

- ベースライン時の腫瘍量²⁵⁾別の Grade 3 以上の CRS 発現割合は、高腫瘍量で 12.5% (2/16 例)、中間腫瘍量で 4.5% (1/22 例)、低腫瘍量で 3.4% (2/59 例) であった。

²⁵⁾ 以下の条件に基づき分類した。

高腫瘍量：骨髄中形質細胞 ≥80%、血清中 M タンパクスパイク ≥5 g/dL、血清 FLC ≥5000 mg/L のいずれかの条件を満たす被験者。

中間腫瘍量：高腫瘍量又は低腫瘍量に該当しない被験者。

低腫瘍量：骨髄中形質細胞 <50%、血清中 M タンパクスパイク <3 g/dL、血清 FLC <3000 mg/L のいずれかの条件を満たす被験者。

- 活動性感染症について、LD 化学療法から CRS 回復までの期間に活動性感染症が認められた患者及び認められなかった患者において、Grade 3 以上の CRS の発現割合はそれぞれ 20.0% (2/10 例) 及び 3.4% (3/87 例) であった。
- 発熱は CRS の随伴症状として CRS を発現した全ての患者で報告されており、発熱の発現時期及び持続期間の中央値 (範囲) は、CRS が Grade 1 又は 2 の場合ではそれぞれ 7.0 日 (1~12 日) 及び 4.0 日 (1~14 日) であったのに対し、CRS が Grade 3 以上の場合では、それぞれ 6.0 日 (3~9 日) 及び 5.0 日 (3~11 日) であった。

以上より、MMY2001 試験の結果は、これまで報告された情報と概ね一致したものの、Grade 3 以上の CRS を発現した患者数は限定的であり、また、本品の投与後に認められた CRS の発現機序及びリスク因子は十分に解明されていないことから、製造販売後の安全性監視活動として CRS の発現に関する情報を継続的に収集し、必要に応じて情報提供する予定である。

③ CRS の管理アルゴリズムについて

MMY2001 試験での CRS の管理アルゴリズムは、表 24 のとおりであった。

表 24 CRS の管理アルゴリズム (MMY2001 試験)

Grade	主症状	トシリズマブ	副腎皮質ステロイド
Grade 1	体温 38℃以上	検討してもよい。	該当せず。
Grade 2	体温 38℃以上で、以下のいずれかを認める。 <ul style="list-style-type: none"> 輸液が奏効し、昇圧薬が不要な低血圧 低流量鼻カニューレ*、又はブローバイによる酸素供給が必要 	<ul style="list-style-type: none"> 8 mg/kg (最大 800 mg/body) を 1 時間かけて静脈内投与する。 輸液又は酸素供給の増加で奏効しない場合、必要に応じて 8 時間ごとに反復投与する。 投与回数は、24 時間で最大 3 回までとする。ただし、CRS の徴候及び症候に臨床的改善がみられない場合は、最大 4 回まで投与する。 	<ul style="list-style-type: none"> トシリズマブ開始後 24 時間以内に改善が認められない場合、以下のガイドランスに従って管理する。 メチルプレドニゾロン 1 mg/kg を 1 日 2 回又はデキサメタゾン 10 mg を 6 時間ごとに静脈内投与する。 本事象が Grade 1 以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続した後、3 日間かけて漸減する。
Grade 3	体温 38℃以上で、以下のいずれかを認める。 <ul style="list-style-type: none"> パゾプレッシンの有無によらず 1 種類の昇圧薬を要する低血圧 高流量鼻カニューレ*、フェイスマスク、非再呼吸式マスク又はベンチュリーマスクによる酸素供給が必要 	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 の場合と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 の場合と同様に管理する。
Grade 4	体温 38℃以上で、以下のいずれかを認める。 <ul style="list-style-type: none"> 複数の昇圧薬 (パゾプレッシンを除く) を要する低血圧 陽圧 (CPAP、BiPAP、挿管及び機械換気等) での酸素供給が必要 	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 の場合と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 の場合と同様に管理する。又は、医師の判断でメチルプレドニゾロン 1,000 mg を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与する。 改善しない場合、又は状態が悪化する場合、他の免疫抑制剤の投与 (サイトカイン標的モノクローナル抗体等) を検討する。

*: 低流量鼻カニューレは 6L/分以下、高流量鼻カニューレは 6L/分超

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、HLH を伴う死亡が認められていること、また、表 22 に示すように本品の投与後 1～2 日目に CRS の発現が認められ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 及び HLH の発現状況並びに臨床試験における 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 神経障害

申請者は、本品投与による神経障害について、①：CAR 発現 T 細胞関連神経毒性（ICANS 及びその他の神経毒性）並びに②：①に該当しない神経系障害に分類し、それぞれ以下のように説明している。

① CAR 発現 T 細胞関連神経毒性（ICANS 及びその他の神経毒性）

神経障害に関連する事象として、CAR 発現 T 細胞関連神経毒性（ICANS 及びその他の神経毒性）を検討した結果、MMY2001 試験における発現状況は表 25 及び表 26 のとおりであった。

表 25 CAR 発現 T 細胞関連神経毒性の発現状況
(MMY2001 試験、本品投与集団、日本人集団：2021 年 7 月 22 日、外国人集団：2021 年 2 月 11 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	日本人集団 9 例	第 I b 相 29 例	外国人集団 第 II 相 68 例	全体 97 例
CAR 発現 T 細胞関連神経毒性全体				
全有害事象	0	4 (13.8)	16 (23.5)	20 (20.6)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (3.4)	9 (13.2)	10 (10.3)
重篤な有害事象	0	2 (6.9)	13 (19.1)	15 (15.5)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (1.5)	1 (1.0)
初回発現までの期間の中央値 (範囲) (日)	—	8.0 (3～26)	8.0 (4～101)	8.0 (3～101)
各事象の持続期間の中央値 (範囲) (日)	—	4.5 (2～70)	51.0 (2～519)	34.0 (2～519)
うち、ICANS				
全有害事象	0	3 (10.3)	13 (19.1)	16 (16.5)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (3.4)	1 (1.5)	2 (2.1)
重篤な有害事象	0	1 (3.4)	4 (5.9)	5 (5.2)
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)	—	8.0 (3～8)	8.0 (4～12)	8.0 (3～12)
各事象の持続期間の中央値 (範囲) (日)	—	3.0 (2～6)	4.0 (1～12)	4.0 (1～12)
うち、その他の神経毒性				
全有害事象	0	1 (3.4)	11 (16.2)	12 (12.4)
Grade 3 以上の有害事象	0	0	9 (13.2)	9 (9.3)
重篤な有害事象	0	1 (3.4)	10 (14.7)	11 (11.3)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (1.5)	1 (1.0)
初回発現までの期間の中央値 (範囲) (日)	—	26.0	27.0 (11～108)	26.5 (11～108)
各事象の持続期間の中央値 (範囲) (日)	—	70.0	79.0 (2～482)	74.5 (2～482)

表 26 外国人集団全体で 3%以上に認められた CAR 発現 T 細胞関連神経毒性
(MMY2001 試験、本品投与集団、2021 年 2 月 11 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J Version23.0)	例数 (%)					
	外国人集団					
	第 I b 相 29 例		第 II 相 68 例		全体 97 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
CAR 発現 T 細胞関連神経毒性全体	4 (13.8)	1 (3.4)	16 (23.5)	9 (13.2)	20 (20.6)	10 (10.3)
ICANS	3 (10.3)	1 (3.4)	13 (19.1)	1 (1.5)	16 (16.5)	2 (2.1)
失語症	0	0	5 (7.4)	0	5 (5.2)	0
錯乱状態	1 (3.4)	0	4 (5.9)	1 (1.5)	5 (5.2)	1 (1.0)
小字症	0	0	4 (5.9)	0	4 (4.1)	0
パーキンソニズム	0	0	4 (5.9)	3 (4.4)	4 (4.1)	3 (3.1)
精神状態変化	0	0	4 (5.9)	3 (4.4)	4 (4.1)	3 (3.1)
歩行障害	1 (3.4)	0	3 (4.4)	0	4 (4.1)	0
注意力障害	1 (3.4)	0	2 (2.9)	0	3 (3.1)	0
書字障害	0	0	3 (4.4)	1 (1.5)	3 (3.1)	1 (1.0)
記憶障害	1 (3.4)	0	2 (2.9)	0	3 (3.1)	0
表情減少	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.1)	0
傾眠	0	0	3 (4.4)	1 (1.5)	3 (3.1)	1 (1.0)
振戦	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.1)	0

神経障害による死亡は外国人集団の 1 例（神経毒性）に認められ、本品との因果関係は否定されなかった。

また、MMY2001 試験において、重篤又は Grade 3 以上の CAR 発現 T 細胞関連神経毒性を発現した患者の詳細は、表 27 のとおりであった。

表 27 重篤又は Grade 3 以上の CAR 発現 T 細胞関連神経毒性を発現した患者一覧 (MMY2001 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA/J ver.23.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
6	男	ICANS	2	重篤	13	3	あり	回復
		ICANS	1	重篤	15	3	あり	回復
6	女	意識レベルの低下	3	重篤	8	2	あり	回復
		ICANS	3	重篤	8	2	あり	回復
6	女	顔面麻痺	2	重篤	26	70	あり	回復
5	男	パーキンソニズム	1	重篤	101	5	あり	未回復
		パーキンソニズム	2	重篤	105	—	あり	未回復
6	女	神経毒性	4	重篤	93	—	あり	未回復
5	男	精神状態変化	3	重篤	100	148	あり	未回復
		パーキンソニズム	3	非重篤	105	—	あり	未回復
6	男	神経毒性	5	重篤	247	1	あり	死亡
6	男	ICANS	2	重篤	5	4	あり	回復
7	男	複視	3	重篤	11	2	あり	回復
		筋力低下	3	重篤	108	10	あり	軽快
		人格変化	3	非重篤	108	5	あり	回復
		精神状態変化	3	重篤	110	8	あり	軽快
		無力症	3	重篤	130	223	あり	軽快
		錯乱状態	3	重篤	130	23	あり	回復
		書字障害	3	非重篤	130	259	あり	回復
		運動機能障害	3	非重篤	130	286	あり	回復
		人格変化	3	非重篤	132	17	あり	回復
		末梢性運動ニューロパチー	3	非重篤	136	217	あり	軽快
		腓骨神経麻痺	3	非重篤	136	217	あり	軽快
		人格変化	3	非重篤	168	4	あり	回復
		常同症	3	非重篤	168	2	あり	回復
		6	男	ICANS	1	重篤	10	4
7	女	末梢性運動ニューロパチー	3	重篤	74	54	あり	回復
		末梢性感覚ニューロパチー	3	重篤	74	9	あり	回復
7	男	パーキンソニズム	3	重篤	29	28	あり	軽快
		パーキンソニズム	1	重篤	56	—	あり	未回復
7	男	脳神経麻痺	3	重篤	21	6	あり	未回復
		脳神経麻痺	3	非重篤	26	54	あり	軽快
7	男	ICANS	3	重篤	6	1	あり	回復
		ICANS	4	重篤	7	3	あり	回復
		ICANS	3	重篤	10	5	あり	回復
		精神状態変化	3	重篤	17	—	あり	未回復
6	男	パーキンソニズム	3	重篤	30	—	あり	未回復
		傾眠	3	重篤	64	5	あり	回復

CAR 発現 T 細胞関連神経毒性 (ICANS 及びその他の神経毒性) については、現時点で以下の知見が得られている。

- CRS は ICANS のリスク因子として報告されており、多くの場合、CRS の発現後に ICANS が発現し、CRS が重症化すると ICANS も重症化することが複数の試験で確認されている (Front Immunol 2020; 11: 577027)。
- CAR 発現 T 細胞製品投与後に進行性の神経学的悪化により死亡した患者を剖検した結果、重度で広範な神経細胞の消失及び白質変性を伴うびまん性グリオーシス (神経膠症) が認められ、また、多数のミクログリア細胞及び CD8 陽性 T 細胞の浸潤を伴うマクロファージの浸潤も認められたとの報告がある (J Natl Cancer Inst 2019; 111: 646-54)。

上記の報告と同様に、MMY2001 試験では ICANS を発現した患者全員に CRS の発現が認められ、神経障害を発現した 2 例に対する脳剖検で 2 例ともに神経膠症が認められた。

また、本品では、ICANS で定義されない、運動及び神経認知機能に関する変化を伴う神経障害²⁶⁾（以下、「運動及び神経認知機能の有害事象」）が MMY2001 試験の第 II 相パートにおいて 5 例に発現し、一部の患者では重症化又は死亡時に未回復のケースが認められた。重症度は Grade 2 が 1 例、Grade 3 が 4 例であった。2 例以上に認められた事象は、パーキンソニズム及び小字症各 4 例、表情減少 3 例、運動緩慢、記憶障害、歩行障害、振戦及び精神状態変化各 2 例であり、Grade 3 以上の事象は、パーキンソニズム 3 例、精神状態変化 2 例、人格変化、錯乱状態、書字障害、運動機能障害、常同症各 1 例（重複あり）であった²⁷⁾。本品投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 27.0 日（14～108 日）であった。

2021 年 2 月 11 日データカットオフ時点で 3 例が死亡しており、死因はそれぞれ神経毒性、敗血症性ショック及び肺膿瘍であった。3 例中 2 例で剖検が実施され、うち 1 例では大脳基底核に限局性神経膠症と T 細胞浸潤（CD8 陽性>CD4 陽性）が認められたが、これらの T 細胞が CAR 発現 T 細胞であるかは不明であった。運動障害に関連する可能性のある領域（小脳、黒質等）での異常は報告されず、黒質の色素沈着が維持された。他の 2 例では、一部の事象は回復又は改善したが、持続する事象が認められた。

なお、2021 年 2 月 11 日データカットオフ以降 20 年 月 日までに、MMY2001 試験の外国人集団（第 I b 相パート）で新たに 1 例に運動及び神経認知機能の有害事象が認められた。当該患者では本品投与後 914 日目に認知障害及び歩行障害（いずれも Grade 1）並びに振戦（Grade 3）が認められ、持続期間は 83 日であった。ステロイド等の抗サイトカイン療法は開始されず、転帰は歩行障害が未回復であった以外は改善であった。

現在実施中の MMY2003 試験²⁸⁾ 及び MMY3002 試験²⁹⁾ において、20 年 月 日時点で MMY2003 試験の 1 例に、運動及び神経認知機能の有害事象（運動緩慢、精神緩慢、認知障害、脳症、歩行障害及び運動機能障害、いずれも Grade 3）が認められた。事象の発現時期は本品投与後 38 日、持続期間は 89 日であった。ステロイド及び血漿交換等の治療が行われたが、転帰は未回復であった。

運動及び神経認知機能の有害事象の発現に関連する因子について、以下のとおり検討した。

²⁶⁾ 運動障害関連事象：MedDRA PT の「運動失調」、「平衡障害」、「運動緩慢」、「歯車様固縮」、「書字障害」、「ジスキネジア」、「測定障害」、「本態性振戦」、「歩行障害」、「手眼協調運動障害」、「小字症」、「運動機能障害」、「ミオクロームス」、「パーキンソニズム」、「姿勢異常」、「安静時振戦」、「常同症」、「振戦」

認知機能障害関連事象：MedDRA PT の「健忘」、「失行症」、「精神緩慢」、「認知障害」、「錯乱状態」、「意識レベルの低下」、「注意力障害」、「脳症」、「思考散乱」、「白質脳症」、「意識消失」、「記憶障害」、「精神的機能障害」、「精神状態変化」、「非感染性脳炎」、「精神運動制止遅滞」

人格変化関連事象：MedDRA PT の「感情の平板化」、「人格変化」、「表情減少」

²⁷⁾ 対症療法として、ステロイド、シクロホスファミド、髄腔内化学療法（メトトレキサート、シタラビン）、IL-1 レセプター拮抗薬（anakinra）、チロシンキナーゼ阻害薬（ダサチニブ）、抗 IL-6 抗体（siltuximab）及びその他の薬剤（カルビドパ/レボドパ、レベチラセタム等）が施行された。

²⁸⁾ 成人 MM 患者を対象とし、本品投与による微小残存病変（MRD）陰性を評価するマルチコホート、非盲検、多施設共同第 II 相試験。米国及び欧州等において実施中である。

²⁹⁾ 1～3 レジメンの治療歴を有する再発及びレナリドミド難治性の MM 患者を対象とし、治験担当医師が選択した化学療法 [ボマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Pvd）療法又はダラツムマブ、ボマリドミド及びデキサメタゾン（DPd）療法] と、本品の有効性等を比較する非盲検無作為化国際共同第 III 相試験。

MMY2001 試験（2021 年 2 月 11 日データカットオフ）において運動及び神経認知機能の有害事象が認められた 5 例について、ベースライン時の腫瘍量²⁵⁾別の被験者内訳は高腫瘍量が 60.0%（3 例）、中間腫瘍量及び低腫瘍量が各 20.0%（1 例）であった。低腫瘍量の 1 例は髄外性形質細胞腫（二方向積和：2,348 mm²）を有していた。全例がブリッジング治療を受けており、ベースラインから本品投与までに腫瘍量が増加した被験者の割合は 60.0%（3 例）、増加が認められなかった被験者の割合は 20.0%（1 例）、評価不能であった被験者の割合は 20.0%（1 例）であった。一方、運動及び神経認知機能の有害事象が認められなかった 92 例では、ベースライン時の腫瘍量別の被験者内訳は高腫瘍量が 14.1%（13 例）、中間腫瘍量が 22.8%（21 例）、低腫瘍量が 63.0%（58 例）であった。

運動及び神経認知機能の有害事象が認められた 5 例全例で本品投与後に Grade 2 以上の CRS が認められ、4 例で Grade 1 の ICANS が認められた。CRS 及び ICANS はいずれも運動及び神経認知機能の有害事象の発現前に回復した。

運動及び神経認知機能の有害事象の発現有無別の血中 CAR 遺伝子レベルの C_{max} 及び AUC_{0-28d} を比較した結果、運動及び神経認知機能の有害事象を発現した 5 例で CAR 遺伝子レベルが高く（6.1.1 参照）、ピークに到達する時間は遅延する傾向が認められた。

MMY2003 試験で運動及び神経認知機能の有害事象が認められた 1 例も、ベースライン時の腫瘍量は高く、本品投与後に Grade 4 の CRS が認められたが、ICANS は認められなかった。MMY2001 試験で 20 年 月 日までに新たに運動及び神経認知機能の有害事象が報告された外国人患者 1 例では、ベースライン時の腫瘍量は低かったが、本品投与後に Grade 2 の CRS 及び Grade 3 の ICANS が認められた。

以上より、運動及び神経認知機能の有害事象は、CRS 又は ICANS の回復後に認められ、パーキンソンニズムの症状を特徴とする。発現リスクは、i)高腫瘍量、ii)Grade 2 以上の CRS 又は Grade を問わない ICANS の発現、iii)体内における CAR 発現 T 細胞の高い増殖能又は維持のうち 2 つ以上に該当する場合に高くなった。また、発現すると副腎皮質ステロイドに反応しにくく、ICANS よりも持続期間が長い傾向が認められた。そのため、毒性管理としては、ブリッジング化学療法を強化し本品投与前の腫瘍量を減少させること、CRS 又は ICANS が発現した場合は積極的に治療介入することが重要となると考えている（Blood Cancer J 2022; 12: 32）。

当該発現リスク因子に関する情報に基づき、MMY2001 試験を含む実施中の治験の治験実施計画書を改訂し、以下に示す安全対策及び追加モニタリングを追加した。

- ① スクリーニング時の腫瘍量が多い場合、ブリッジング療法により腫瘍量を減少させる。
- ② CRS（Grade 2 以上）又は ICANS（Grade を問わない）の発現が認められた患者に対して早期及び積極的な支持療法（ステロイドを含む）を行う。
- ③ 神経症状の改善が見られない場合、CAR 発現 T 細胞減少又は除去を目的とする治療を検討すること等の安全対策を行う。
- ④ 早期の検出及び治療は、神経毒性の悪化を防ぐために重要であると考えられることから、早期臨床予測マーカーとして、ベースラインからの筆記の定性的変化をモニタリングし、神経学的又は精神症状が認められた場合、画像診断、血清学又は脳脊髄液の検査等の実施を推奨する。

以上の追加モニタリング及び安全対策の実施後、臨床試験において 250 例以上に本品が投与された。運動及び神経認知機能の有害事象の発現割合は追加モニタリング及び安全対策の実施前は 5%であったのに対して、実施後は 0.5%未満に低下した。

製造販売後においても、発現リスク因子に関する情報とともにモニタリング及び安全対策に関する情報について資料等で注意喚起していく予定である。なお、本品の投与後に認められた神経障害の発現機序及びリスク因子は依然として不明であることから、製造販売後の安全性監視活動として神経障害の発現情報を継続的に収集し、必要に応じて情報提供する予定である。

② ①に該当しない神経系障害

神経系障害（CAR 発現 T 細胞関連神経毒性に該当しない、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、MMY2001 試験における発現状況は表 28 及び表 29 のとおりであった。

表 28 CAR 発現 T 細胞関連神経毒性に該当しない神経系障害の発現状況
(MMY2001 試験、本品投与集団、日本人集団：2021 年 7 月 22 日、外国人集団：2021 年 2 月 11 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	日本人集団		外国人集団	
	9 例	第 I b 相 29 例	第 II 相 68 例	全体 97 例
全有害事象	4 (44.4)	21 (72.4)	41 (60.3)	62 (63.9)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (3.4)	2 (2.9)	3 (3.1)
重篤な有害事象	0	2 (6.9)	2 (2.9)	4 (4.1)
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)	20.5 (8~77)	8.0 (1~79)	8.0 (1~99)	8.0 (1~99)
各事象の持続期間の中央値 (範囲) (日)	4.5 (1~7)	66.0 (1~927)	56.0 (1~578)	60.5 (1~927)

表 29 外国人集団全体又は日本人集団で 3%以上に認められた CAR 発現 T 細胞関連神経毒性に該当しない神経系障害
(MMY2001 試験、本品投与集団、日本人集団：2021 年 7 月 22 日、外国人集団：2021 年 2 月 11 日データカットオフ)

分類 PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)							
	日本人集団				外国人集団			
	9 例		第 I b 相 29 例		第 II 相 68 例		全体 97 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
神経系障害全体	4 (44.4)	0	21 (72.4)	1 (3.4)	41 (60.3)	2 (2.9)	62 (63.9)	3 (3.1)
頭痛	3 (33.3)	0	10 (34.5)	0	15 (22.1)	0	25 (25.8)	0
浮動性めまい	0	0	5 (17.2)	0	15 (22.1)	0	20 (20.6)	0
不眠症	0	0	2 (6.9)	0	11 (16.2)	0	13 (13.4)	0
錯乱状態	0	0	1 (3.4)	0	5 (7.4)	0	6 (6.2)	0
無嗅覚	0	0	0	0	5 (7.4)	0	5 (5.2)	0
味覚不全	0	0	1 (3.4)	0	4 (5.9)	0	5 (5.2)	0
末梢性感覚ニューロパシー	0	0	2 (6.9)	0	2 (2.9)	0	4 (4.1)	0
錯感覚	0	0	1 (3.4)	0	2 (2.9)	0	3 (3.1)	0
振戦	0	0	1 (3.4)	0	2 (2.9)	0	3 (3.1)	0
不安	0	0	2 (6.9)	0	1 (1.5)	0	3 (3.1)	0
うつ病	0	0	1 (3.4)	0	2 (2.9)	0	3 (3.1)	0
傾眠	1 (11.1)	0	2 (6.9)	0	0	0	2 (2.1)	0

また、MMY2001 試験において、重篤又は Grade 3 以上の CAR 発現 T 細胞関連神経毒性に該当しない神経系障害を発現した患者の詳細は、表 30 のとおりであった。

表 30 重篤又は Grade 3 以上の CAR 発現 T 細胞関連神経毒性に該当しない神経系障害を発現した患者一覧

年齢	性別	PT (MedDRA/J ver.23.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
6	男	錯乱状態	1	重篤	13	2	なし	回復
5	男	非感染性脳炎	3	重篤	26	3	あり	回復
6	男	失神	3	重篤	40	1	なし	回復
6	女	神経痛	3	重篤	49	2	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、本品投与により CAR 発現 T 細胞関連神経毒性やその他の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。ステロイド等の治療に抵抗性のパーキンソニズムを中心とした運動及び神経認知機能の有害事象の発現が認められており、Grade 3 以上又は重篤なパーキンソニズムを発現した患者では死亡が認められている。本品の投与に際してはこれらの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、対処方法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.2.2.3 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 31 及び表 32 のとおりであった。なお、MMY2001 試験では、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³⁰⁾。

表 31 感染症の発現状況
(MMY2001 試験、本品投与集団、日本人集団：2021 年 7 月 22 日、外国人集団：2021 年 2 月 11 日データカットオフ)

分類 high level group term (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)							
	日本人集団				外国人集団			
	9 例		第 I b 相 29 例		第 II 相 68 例		全体 97 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
感染症全体	1 (11.1)	0	18 (62.1)	4 (13.8)	38 (55.9)	18 (26.5)	56 (57.7)	22 (22.7)
細菌感染症	0	0	2 (6.9)	0	6 (8.8)	1 (1.5)	8 (8.2)	1 (1.0)
ウイルス感染症	0	0	5 (17.2)	1 (3.4)	17 (25.0)	6 (8.8)	22 (22.7)	7 (7.2)
真菌感染症	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.0)
原虫感染症	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
詳細不明な感染体による感染症	1 (11.1)	0	16 (55.2)	4 (13.8)	23 (33.8)	13 (19.1)	39 (40.2)	17 (17.5)

³⁰⁾ MMY2001 試験の外国人集団では、抗細菌薬が 72.2%、抗真菌薬が 68.0%、抗ウイルス薬が 99.0%に予防目的で投与されていた。

表 32 外国人集団全体又は日本人集団で 5%以上に認められた感染症
(MMY2001 試験、本品投与集団、日本人集団：2021 年 7 月 22 日、外国人集団：2021 年 2 月 11 日データカットオフ)

分類 PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)							
	日本人集団				外国人集団			
	9 例		第 I b 相 29 例		第 II 相 68 例		全体 97 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
感染症全体	1 (11.1)	0	18 (62.1)	4 (13.8)	38 (55.9)	18 (26.5)	56 (57.7)	22 (22.7)
上気道感染	1 (11.1)	0	9 (31.0)	0	6 (8.8)	1 (1.5)	15 (15.5)	1 (1.0)
肺炎	0	0	3 (10.3)	3 (10.3)	6 (8.8)	6 (8.8)	9 (9.3)	9 (9.3)
ライノウイルス感染	0	0	2 (6.9)	0	4 (5.9)	2 (2.9)	6 (6.2)	2 (2.1)
インフルエンザ	0	0	1 (3.4)	0	4 (5.9)	2 (2.9)	5 (5.2)	2 (2.1)
敗血症	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	4 (5.9)	4 (5.9)	5 (5.2)	5 (5.2)
菌血症	1 (11.1)	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.0)	0

死亡に至った感染症は、第 II 相パートにおいて 3 例（肺膿瘍、敗血症、敗血症性ショック各 1 例）に認められた。

重篤な感染症は、21 例（第 I b 相パート：4 例、第 II 相パート：17 例）に認められ、日本人集団では認められなかった。外国人集団全体で 2 例以上に発現した重篤な感染症は、肺炎、敗血症各 5 例、ライノウイルス感染 2 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.2.2.4 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、MedDRA SOC の「血液およびリンパ系障害」のうち血球減少症に該当する事象（発熱性好中球減少症を含む）を集計したところ、表 33 のとおりであった。

表 33 血球減少症の発現状況
(MMY2001 試験、本品投与集団、日本人集団：2021 年 7 月 22 日、外国人集団：2021 年 2 月 11 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)							
	日本人集団				外国人集団			
	9 例		第 I b 相 29 例		第 II 相 68 例		全体 97 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血液およびリンパ系障害	8 (88.9)	8 (88.9)	29 (100)	29 (100)	68 (100)	67 (98.5)	97 (100)	96 (99.0)
好中球減少症	8 (88.9)	8 (88.9)	29 (100)	29 (100)	64 (94.1)	63 (92.6)	93 (95.9)	92 (94.8)
発熱性好中球減少症	3 (33.3)	3 (33.3)	1 (3.4)	1 (3.4)	9 (13.2)	8 (11.8)	10 (10.3)	9 (9.3)
貧血	6 (66.7)	6 (66.7)	22 (75.9)	15 (51.7)	57 (83.8)	51 (75.0)	79 (81.4)	66 (68.0)
血小板減少症	7 (77.8)	7 (77.8)	25 (86.2)	20 (69.0)	52 (76.5)	38 (55.9)	77 (79.4)	58 (59.8)
白血球減少症	4 (44.4)	4 (44.4)	20 (69.0)	20 (69.0)	40 (58.8)	39 (57.4)	60 (61.9)	59 (60.8)
リンパ球減少症	0	0	16 (55.2)	15 (51.7)	35 (51.5)	33 (48.5)	51 (52.6)	48 (49.5)

さらに、血球減少症の初回発現時期及び持続期間は、表 34 のとおりであった。

表 34 血球減少症の初回発現時期及び持続期間
(MMY2001 試験、本品投与集団、日本人集団：2021 年 7 月 22 日、外国人集団：2021 年 2 月 11 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	中央値 (日) 範囲 (日)							
	日本人集団				外国人集団			
	9 例		第 I b 相 29 例		第 II 相 68 例		全体 97 例	
	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
貧血	3.0 1~10	85.0 19~521	2.5 -1~44	37.5 2~661	4.0 -1~125	43.0 1~580	4.0 -1~125	42.0 1~661
好中球減少症	3.0 -5~22	73.5 39~363	1.0 1~9	65.0 15~156	2.0 -1~30	56.0 2~548	2.0 -1~30	57.0 2~548
白血球減少症	0 -3~2	70.0 26~104	1.0 -1~7	63.0 9~675	1.0 -4~32	53.5 2~571	1.0 -4~32	59.0 2~675
発熱性好中球減少症	6.0 2~10	7.0 5~8	58.0	5	8.0 1~51	5.0 1~29	8.0 1~58	5.0 1~29
リンパ球減少症	-	-	8.0 -1~29	23.5 2~923	1.0 -4~33	166.0 2~612	5.0 -4~33	60.0 2~923
血小板減少症	10.0 2~26	32.0 15~353	10.0 1~24	85.0 2~600	5.5 -10~101	100.5 1~529	8.0 -10~101	93.0 1~600

*：本品の投与後日数

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、外国人集団で 7/97 例 (7.2%) に認められ、事象の内訳は、発熱性好中球減少症 4 例 (第 I b 相：1 例、第 II 相：3 例)、血小板減少症 3 例 (第 I b 相：1 例、第 II 相：2 例)、好中球減少症 1 例 (第 II 相) であった。日本人集団では 1/9 例 (11.1%) に重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現した。

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.2.2.5 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、本品投与後 24 時間以内に発現した MedDRA SMQ (狭義) の「過敏症」に該当する事象を集計したところ、MMY2001 試験において、外国人集団 (2021 年 2 月 11 日データカットオフ) のみに 5 例 (5.2%) 認められ、内訳は潮紅 4 例 (4.1%)、胸部不快感 2 例 (2.1%)、灼熱感、振戦、頻脈、喘鳴各 1 例 (1.0%) であった。重篤又は Grade 3 以上の事象は認められなかった。日本人集団 (2021 年 7 月 22 日データカットオフ) では認められなかった。なお、本品の臨床試験では、前投薬として本品投与前にアセトアミノフェン 650~1,000 mg 及びジフェンヒドラミン 50 mg 等を投与する旨が規定されていた。

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、現時点では Grade 3 以上の過敏症及び重篤な過敏症は認められていないが、既承認の抗 CD19 CAR 発現 T 細胞製品及び抗 BCMA CAR 発現 T 細胞製品において Grade 3 以上の過敏症及び重篤な過敏症が認められており注意が必要とされている事象であることを考慮すると、本品でも同様に過敏症については注意が必要であると考え。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.2.2.6 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。

低 γ グロブリン血症は外国人集団全体（2021年2月11日データカットオフ）で12/97例（12.4%）、日本人集団（2021年7月22日データカットオフ）で1/9例（11.1%）に認められた。Grade 3以上の低 γ グロブリン血症は外国人集団でのみ2/97例（2.1%）に認められた。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 細胞製品及び抗 BCMA 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。

7.R.2.2.7 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、MMY2001 試験において、本品の投与後に外国人集団（第 II 相、2021年2月11日データカットオフ）で1例（Grade 4）に認められ、Grade 3 の血中クレアチニン増加を合併していた。いずれの事象も本品と関連ありと判断された。TLS 及び血中クレアチニン増加の発現時期はそれぞれ本品投与後 3 日目及び 11 日目、持続期間は 6 日間及び 7 日間で、血漿交換及び血液透析による治療が行われ、転帰はそれぞれ回復及び軽快であった。日本人集団（2021年7月22日データカットオフ）では認められなかった。

現在実施中の MMY2003 試験及び MMY3002 試験において、現時点（20██年██月██日データカットオフ）で死亡に至った又は重篤な事象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、本品との因果関係が否定されない重篤な Grade 4 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 細胞製品及び抗 BCMA 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するとともに、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.2.2.8 その他

7.R.2.2.8.1 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。

MMY2001 試験の外国人集団 (2021 年 2 月 11 日データカットオフ) において、二次性悪性腫瘍は 10/97 例 (10.3%) に認められ、事象は表 35 のとおりであった。日本人集団 (2021 年 7 月 22 日データカットオフ) では認められなかった。なお、現時点までに、MMY2001 試験以外の本品の臨床試験 (MMY2003 試験及び MMY3002 試験、いずれもデータカットオフ日は 20██年██月██日) 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。

表 35 二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧 (MMY2001 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA/J ver.23.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	本品との 因果関係	転帰
6	男	前立腺癌	3	重篤	141	なし	未回復
		急性骨髄性白血病	3	重篤	338	なし	未回復
		急性骨髄性白血病	5	重篤	418	なし	死亡
5	男	骨髄異形成症候群	4	重篤	447	なし	未回復
		急性骨髄性白血病	4	重篤	569	なし	未回復
		急性骨髄性白血病	5	重篤	582	なし	死亡
5	男	骨髄異形成症候群	4	重篤	723	なし	未回復
6	男	骨髄異形成症候群	4	重篤	491	なし	未回復
6	女	骨髄異形成症候群	4	重篤	478	なし	未回復
5	男	骨髄異形成症候群	3	重篤	428	なし	未回復
7	男	骨髄異形成症候群	4	重篤	162	なし	未回復
6	男	基底細胞癌	2	非重篤	47	なし	回復
5	女	急性骨髄性白血病	4	重篤	712	なし	未回復
		急性骨髄性白血病	5	重篤	718	なし	死亡
7	男	基底細胞癌	1	非重篤	不明	なし	回復
		扁平上皮癌	1	非重篤	421	なし	回復

上記の MMY2001 試験で発現した二次性悪性腫瘍は、いずれも本品との因果関係が否定されていること、本品の製造に用いられるレンチウイルスベクターは、第 3 世代パッケージングシステムを用いた非増殖性の自己不活性化型で遺伝子挿入変異リスクは低いことを踏まえると、本品投与に起因する二次性悪性腫瘍が発現するリスクは低いと考える。したがって、現時点では製造販売後に積極的に二次性悪性腫瘍に関連した検査を実施する必要はない。しかしながら、二次性悪性腫瘍のリスクは完全には否定できないことから、製造販売後に、二次性悪性腫瘍に関する情報を収集する。さらに、本品の長期の安全性については明らかでないことから、MMY2001 試験を含む臨床試験で本品の投与を受けた患者を対象に製造販売後に実施する 15 年間の長期安全性試験において、二次性悪性腫瘍の情報を収集し、必要に応じて適切な安全性対策を講じる予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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、本品による二次性悪性腫瘍のリスクは完全には否定できないことを考慮すると、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、3ライン以上の前治療歴を有し、かつプロテアソーム阻害剤（PI）、免疫調節薬（IMiD）及び抗CD38抗体の治療歴を有する場合に限る。」と設定されていた。

また、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞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」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.4 用法及び用量又は使用方法について」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、効果又は性能に関連する使用上の注意＞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、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
- 3ライン以上の前治療歴を有し、かつプロテアソーム阻害剤（PI）、免疫調節薬（IMiD）及び抗CD38抗体の免疫調節薬、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 ~~する~~ 場合に限る。

＜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。

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。

近年、新規薬剤の開発により、MMに対する治療は急速な進歩を遂げた（Pharmacother 2017; 37: 129-43）にもかかわらず、MMは治癒せず最終的に再発し、既存の治療に難治性になる。また、再発を繰り返す度にQOLが悪化し、奏効割合及び奏効持続期間が減少する。3レジメン以上の前治療を受け、免疫調節薬とプロテアソーム阻害剤の両剤に対して難治性になったMM患者集団における生存期間の中央値は13カ月である（Leukemia 2017; 31: 2443-8）。また、複数種類の前治療を受けた再発又は難治性のMM患者集団において、既存治療の全奏効割合は約30%又はそれ以下、PFS中央値は3.7~4カ月と報告されている（Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66、Leukemia 2017; 31: 107-114等）。したがって、MM治療に

は重大なアンメットメディカルニーズが存在し、より良好な疾患コントロールが可能となる、既存治療とは異なる作用機序の新たな治療選択肢が求められている。

MMY2001 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及び直近の前治療に対する反応（再発又は難治性）によって本品の有効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。

MMY2001 試験において、抗 BCMA CAR 発現生 T 細胞として $0.5 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^6$ 個/kg の目標用量範囲で本品が投与された外国人集団（2021 年 2 月 11 日データカットオフ）における前治療レジメン数別（3、4、5 以上）の全奏効割合及び完全奏効割合は、前治療レジメン数が 3 の患者 17 例ではそれぞれ 100% 及び 88.2%、前治療レジメン数が 4 の患者 16 例では 93.8% 及び 75.0%、前治療レジメン数 5 以上の患者 64 例では 98.4% 及び 79.7% であり、前治療レジメン数によって有効性が異なる傾向は認められなかった。日本人集団（2021 年 7 月 22 日データカットオフ）における前治療レジメン数別（3、4、5 以上）の全奏効割合及び完全奏効割合は、前治療レジメン数が 3 の患者 2 例ではそれぞれ 100% 及び 50.0%、前治療レジメン数が 4 の患者 1 例では 100% 及び 100%、前治療レジメン数 5 以上の患者 5 例では 100% 及び 40.0% であった。

直近の前治療に対する反応別（再発又は難治性³¹⁾）の有効性について、MMY2001 試験において、直近の前治療に対して再発した患者は外国人集団の 1 例のみであり、最良治療効果は sCR であった。直近の前治療に対して難治性であった患者（日本人集団 8 例、外国人集団 96 例）での全奏効割合 [95%CI] (%) は、日本人集団で 100.0 [63.1, 100.0]、外国人集団で 97.9 [92.7, 99.7] であり、完全奏効割合 [95%CI] (%) は、日本人集団で 50.0 [15.7, 84.3]、外国人集団で 80.2 [70.8, 87.6] であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の【効能、効果又は性能】について、MMY2001 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」の設定は受入れ可能である。

31) 「再発」及び「難治性」の定義はそれぞれ以下のとおり。

再 発：IMWG 規準に基づき PD が認められ、以下に示す難治性の定義に該当しない場合。

難治性：前治療中に治療抵抗性（治療中に MR を達成できない又は PD）を示す又は最後の治療後 60 日以内に PD が認められる場合。

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。

- MMY2001試験において、ベースライン時の腫瘍細胞上のBCMA発現状況がフローサイトメトリー法により評価可能であった62例（外国人集団のみ）の全例で、BCMAの発現が確認された。また、MMを対象とした13試験で、新たに診断されたMM、若しくは再発又は難治性のMMのいずれにおいても、評価可能であったすべての患者検体でBCMAが高発現していた旨が報告されている（Blood Cancer J 2020; 10: 73）。以上より、腫瘍細胞上にBCMAが発現していないMM患者は極めて少ないと考えられる。
- MMY2001試験の外国人集団において、BCMAの発現割合が陽性の患者62例の全奏効割合 [95%CI] (%) は98.4 [91.3, 100]、腫瘍細胞上のBCMA発現が不明の患者35例の全奏効割合 [95%CI] (%) は97.1 [85.1, 99.9] であり、両集団における有効性の結果は類似していた。また、安全性についても明確な差異はなかった。

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て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.3.3 同種 HSCT の治療歴のある患者について

申請者は、同種 HSCT の治療歴のある患者について、以下のように説明している。

MMY2001 試験において前治療に同種 HSCT 歴がある患者は、外国人集団 8/97 例及び日本人集団 2/9 例であった。外国人集団（2021年2月11日データカットオフ）において、同種 HSCT 歴のある患者（8例）及びない患者（89例）における全奏効割合 [95%CI] (%) は、それぞれ 87.5 [47.3, 99.7] 及び 98.9 [93.9, 100] であった。また、同種 HSCT 歴のある日本人患者 2 例の最良治療効果は sCR 及び VGPR であった。

安全性について、外国人集団（2021年2月11日データカットオフ）における同種 HSCT 歴のある患者（8例）及びない患者（89例）における有害事象全体及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合はいずれも 100%であり、同種 HSCT 歴のない患者と比べてある患者で 25%以上高く発現した Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。また、特に注目すべき有害事象である CRS 及び神経障害の発現割合に明らかな差は認められなかった。同種 HSCT 歴のある日本人患者 2 例で認められた Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症、貧血及び血小板減少症で、重篤な有害事象は認められなかった。

以上のとおり、同種 HSCT 歴のある患者の投与症例数は限定的であることから、本試験の結果から同種 HSCT 歴の有無による安全性プロファイルの差異について明確な結論を得ることは困難と考える。

同種 HSCT 後に本品による治療を受ける場合、ドナー細胞の生着度合いによっては製造された本品にドナー由来の CAR 発現 T 細胞及びレシピエント由来の CAR 発現 T 細胞が混在する可能性がある。加工によりレシピエントの組織に対する攻撃性がより高まっていると考えられるドナー由来の CAR 発現 T 細胞が本品に含まれることで、本品による GVHD の発症又は同種 HSCT 後の GVHD を悪化させる可能

性がある。したがって、＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項において、同種 HSCT 後に活動性の GVHD が認められている場合には本品の投与を延期する旨を追記することが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MMY2001 試験において、同種 HSCT 歴の有無による安全性プロファイルに明確な差異は認められていない。しかしながら、本品投与により同種 HSCT 後の活動性の GVHD が悪化する可能性があることから、＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項において、本品投与前に活動性の GVHD が認められた場合には本品の投与を延期する旨の注意喚起を行うことは適切と考える。さらに、現時点で同種 HSCT の治療歴のある患者における本品の投与経験は限られており、活動性の GVHD が認められていない同種 HSCT の治療歴のある患者においても、本品投与後に GVHD を発症する可能性があることから、当該患者に対して本品を投与した際の本品の安全性について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える（「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」を参照）。

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＞

1. 白血球アフェレーシス

十分量の T リンパ球を含む白血球を採取する。

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で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（-120℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

本品投与の 5 日前から 7 日前までに、以下のリンパ球除去化学療法を開始する。シクロホスファミド（無水物として）300 mg/m²及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m²を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

リンパ球除去化学療法による Grade 3^{注)}以上の毒性が Grade 1^{注)}以下に回復するのに 14 日以上かかり本品の投与が遅れる場合は、リンパ球除去化学療法の初回投与から起算して 21 日以降にリンパ球除去化学療法を再実施すること。

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

5. 本品の投与

本品投与直前に本品を融解し、通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として 0.5×10⁶～1.0×10⁶ 個/kg（体重）を目安に（最大投与量は 1.0×10⁸ 個）、単回静脈内投与する。

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。

患者の白血球アフェレーシス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。

前処置

1. 本品の細胞増殖を促進させるため、免疫抑制作用を有する化学療法剤であるシクロホスファミド(無水物)及びフルダラビンリン酸エステルを投与した後、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。

投与

2. 本品投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。
3. 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。
 - 臨床的に意義のある活動性の感染症
 - シクロホスファミド(無水物)及びフルダラビンリン酸エステルによる前処置に対する Grade 3^{注)}以上の非血液毒性。ただし、Grade 3^{注)}の悪心、嘔吐、下痢又は便秘を除く。これらの事象が Grade 1^{注)}以下に回復するまで、本品の投与を延期する。

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

4. Infusion reaction を予防又は軽減するため、本品投与の約 30～60 分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤(経口又は静注のアセトアミノフェン)の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き、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対する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。
5. 本品投与前及び観察期間中は、トシリズマブ(遺伝子組換え)及び緊急時に対応できるような準備をしておくこと。
6. 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、37±2℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解の開始から完了までは 15 分を超えないこと。融解後の再凍結又は冷蔵は行わないこと。
7. 本品は融解後、室温下で 2.5 時間以内に投与を完了すること。
8. 融解前に、本品静注用バッグに破損や亀裂がないか確認すること。異常が認められた場合、本品を投与しないこと。
9. 本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
10. 静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
11. 本品の不活化につながるおそれがあるので放射線照射は行わないこと。
12. 本品は、インラインフィルター付き輸液セットを使用して投与し、白血球除去フィルターを使わず投与すること。
13. 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、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。
14. 投与中、本品静注用バッグを穏やかに攪拌して、細胞が凝集しないようにすること。

機構は、「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「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、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連する使用上の注意＞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、十分量の T-リンパ球を含む白血球非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

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

＜医療機関での受入れ～投与＞

3. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-120℃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7日前までに、以下のリンパ球除去化学療法を開始する。シクロホスファミド（無水物として）300 mg/m²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 30 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態に応じてより適宜減量する。

~~リンパ球除去化学療法による Grade 3[※]以上の毒性が Grade 1[※]以下に回復するのに14日以上かかり本品の投与が遅れる場合は、リンパ球除去化学療法の初回投与から起算して21日以降にリンパ球除去化学療法を再実施すること。~~

~~注）Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。~~

5. 本品の投与

~~本品投与直前に本品を融解し、する。~~通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として、目標用量 0.75×10⁶ 個/kg（体重）を、7 mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR 発現生 T 細胞として 0.5×10⁶～1.0×10⁶ 個/kg（体重）の範囲で投与できるを目安に（最大投与量は 1.0×10⁸ 個）、~~単回静脈内投与する。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）

患者の白血球アフェレーシス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
- 活動性の移植片対宿主病（GVHD）

前処置

1. 本品の細胞増殖を促進させるため、免疫抑制作用を有する化学療法剤であるシクロホスファミド(無水物)及びフルダラビンリン酸エステルを投与した後、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

2. 本品投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。
- ~~3. 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。~~
 - ~~• 臨床的に意義のある活動性の感染症~~
 - ~~• シクロホスファミド(無水物)及びフルダラビンリン酸エステルによる前処置に対する Grade 3^{注)}以上の非血液毒性。ただし、Grade 3^{注)}の悪心、嘔吐、下痢又は便秘を除く。これらの事象が Grade 1^{注)}以下に回復するまで、本品の投与を延期する。~~
- ~~注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。~~
3. Infusion reaction を予防又は軽減するため、本品投与の約 30～60 分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤(経口又は静注のアセトアミノフェン)の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き、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対する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。
4. 本品投与前及び観察期間中はサイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに投与できるように及び緊急時に対応できるような準備をしておくこと。
5. 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、37±2℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解の開始から完了までは 15 分を超えないこと。融解後の再凍結又は冷蔵は行わないこと。
6. 本品は融解後、室温下で 2.5 時間以内に投与を完了すること。
7. 融解前に、本品静注用バッグに破損や亀裂がないか確認すること。異常が認められた場合、本品を投与しないこと。
8. 本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
9. 静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
10. 本品の不活化につながるおそれがあるのでへの放射線照射は行わないこと。
11. 本品は、インラインフィルター付き輸液セットを使用してを介して投与し、白血球除去フィルターは使用しないを使わず投与すること。
12. 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、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。
13. 投与中、本品静注用バッグを穏やかに攪拌して、細胞が凝集しないようにすること。

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。

- 本品を含む CAR 発現 T 細胞療法では、CAR 発現 T 細胞の投与前に LD 化学療法を実施することにより、CAR 発現 T 細胞投与に対する過剰な免疫反応を抑制し、その結果、CAR 発現生 T 細胞を生着させ、CAR 発現 T 細胞の活性及び効果の持続性を維持することが期待できること（Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Cancer. Elsevier; 2020. p29-44、<https://lymphomahub.com/medical-information/lymphodepletion-optimization-for-car-t-cell-therapy>（最終確認日：2022年3月7日））。
- DLBCL 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 300 mg/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² を 3 日間連続投与し、LD 化学療法の開始から 5 日後に CD19 を標的とした CAR 発現 T 細胞を投与した結果、抗腫瘍効果が認められ、安全性に問題は認められなかったこと（Molecular Therapy 2014; 22: S295、J Clin Oncol 2017; 35: 1803-13）。
- MMY2001 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/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² 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>

MMY2001 試験では、LD 化学療法の開始基準として、骨髄機能、心機能、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）の一定期間の禁止規定¹³⁾ 等が設定されていた。

なお、MMY2001 試験においては、LD 化学療法の実施後に発現した非血液毒性により本品の投与が延期された場合には、LD 化学療法によるリンパ球除去効果が減弱される可能性があるため、本品投与前に LD 化学療法を再実施することとされていたもの³²⁾、LD 化学療法が再実施された患者はいなかった。

製造販売後においても、LD 化学療法により Grade 3 以上の非血液学的毒性が認められた場合には、患者の安全性を確保しつつ LD 化学療法によるリンパ球除去の効果が確実に得られるように、【用法及び用量又は使用方法】において、LD 化学療法の再実施にかかる規定を記載する。

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。また、LD 化学療法の再実施にかかる規定については、資材等を用いて適切に情報提供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。

³²⁾ LD 化学療法の初回投与から 14 日間を超えて持続する Grade 3 以上の毒性（Grade 3 の悪心、嘔吐、下痢又は便秘を除く非血液学的毒性）が発現した場合、LD 化学療法の初回投与から少なくとも 21 日間は本品の投与を待つこととされた。その後の本品投与前には、LD 化学療法を再実施することが規定されていた。

本品の用法及び用量又は使用方法は、以下の理由に基づき、「通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として $0.5 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^6$ 個/kg (体重) を目安に (最大投与量は 1.0×10^8 個)、単回静脈内投与する。」と設定した。

- MMY2001 試験の第 I b 相パートの用量は、中国で実施された Legend-2 試験³³⁾の結果に基づいて設定された。Legend-2 試験の 74 例に投与された CAR 発現生 T 細胞数は、 $0.07 \sim 2.10 \times 10^6$ 個/kg であった。当該試験における用量範囲別の CRS の発現状況を踏まえると、目標用量は CAR 発現生 T 細胞数 0.75×10^6 個/kg、上限は 1.0×10^6 個/kg と設定することで、高 Grade の CRS の発現を抑えられると考えられた。用法について、Legend-2 試験の 74 例中 65 例では 2 回以上に分割して投与されたが、単回投与の 9 例と比較して安全性及び有効性に特段の差がなかったため、単回投与とした。
- MMY2001 試験において、第 I b 相パートで投与された CAR 発現生 T 細胞数の中央値 (範囲) は、 0.722×10^6 個/kg ($0.52 \sim 0.89 \times 10^6$ 個/kg) であった。当該第 I b 相パートの結果、忍容性が認められ、IRC 判定に基づく全奏効割合 [95%CI] (%) は 100 [88.1, 100]、初回 TTR の中央値 (範囲) は 0.95 カ月 (0.9~2.8 カ月) であった。第 II 相パートでも第 I b 相パートと同一の用量が設定され、外国人集団全体での全奏効割合は 96.9% と良好な有効性を示した (2020 年 9 月 1 日データカットオフ)。また、日本人集団での全奏効割合は 100% であり (2021 年 7 月 22 日データカットオフ)、外国人集団の結果と類似していた。安全性については、CRS 等の事象が高率に発現したものの、概ね管理可能であった。

なお、細胞の特性を踏まえると、実際に投与される本品の投与細胞数には、製造時の製品の管理項目として設定されている投与量の許容値幅内での幅が生じると考えられる。MMY2001 試験の成績は、目標用量を投与された症例において得られたことから、以下のとおり、MMY2001 試験で用いた用法・用量に基づいて目標用量を明示し、「目安」は削除した記載に変更する。

本品投与直前に本品を融解し、通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として、目標用量 0.75×10^6 個/kg (体重) を単回静脈内投与する。なお、CAR 発現生 T 細胞として $0.5 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^6$ 個/kg (体重) の範囲で投与できるを目安に (最大投与量は 1.0×10^8 個)、~~単回静脈内投与する。~~

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る。また、MMY2001 試験での設定に基づき、【用法及び用量又は使用方法】において本品の目標用量を規定するとの申請者の対応は適切と考える。

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。

MMY2001 試験の開始当初では、各静注用バッグの規定量を解凍後 30 分以内に投与を完了する規定としていたものの、その後、より長時間の安定性が確認されたことから、自然落下により本品を投与する

³³⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象とし、本品の安全性及び有効性を検討する非盲検、単群、多施設共同第 I 相試験。

ことと変更したため、本品の投与速度は規定していなかった。また、投与開始及び終了時刻の情報を収集していたが、開始から終了までの時間には生理食塩液によるフラッシングの時間も含まれていたため、本品の正確な投与速度は算出できなかった。なお、複数のバッグで本品を投与した場合、バッグごとに投与開始及び終了時刻を収集しており、それらの合計を投与時刻として算出した。投与時間の中央値（範囲）は外国人集団（97例）で19分（5～71分）、日本人集団（9例）で11分（7～22分）であった。投与容量の中央値（範囲）は外国人集団で70 mL（30～140 mL）、日本人集団で30 mL（30～70 mL）であった。複数バッグで本品を投与した患者は4例（いずれも外国人、2例が70 mL バッグを2バッグ投与、残りの2例が30 mL バッグを2バッグ投与）であった。

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られる。

- 投与速度について、本品1バッグあたりの最大投与量70 mLを投与する場合、カリウムの投与量は最大125 mg（約3.2 mEq、最大濃度45.8 mEq/L）である。塩化カリウムの点滴静注製剤の添付文書に基づく塩化カリウムの許容最大速度は20 mEq/時であり、本品の投与速度に換算すると7.2 mL/分に相当する。急速投与による高カリウム血症の発現が懸念されたため、MMY2001試験における高カリウム血症の発現状況を検討した結果、高カリウム血症は3例に認められていたが、そのうち1例は本品との因果関係が否定されなかったものの本品投与72日後の発現であり、本品の急速投与による影響であるとは考えられない。
- DMSOの投与速度について、骨髄腫又はリンパ腫患者を対象に移植時に使用されるDMSOの投与速度（mL/分）とDMSOに関連する副作用の相関を調べた報告（1651例）では、投与速度の高い集団（第一四分位数）と残りの集団の間で有意な差は認められなかった（TRANSFUSION 2014; 54: 2514-22）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験における検討は限られており、本品の投与速度に起因して高カリウム血症の懸念があることから、本品投与に伴い、カリウムの血中濃度が急激に上昇することを避けるため、塩化カリウムの点滴静注製剤の添付文書において規定された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必要がある。

機構は、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、申請者は、本品は7 mL/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 本品の再投与について

機構は、MMY2001試験では、本品投与後の最良治療効果がMR以上で、投与後6カ月以上経過した後にPDが確認さ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。

MMY2001試験において、1例（外国人）に本品が再投与された。再投与時の最良治療効果はPDであった。再投与後にGrade 3及び4の好中球減少症が発現し、本品との因果関係はありと判定された。重篤な

有害事象、CRS及び神経障害は認められなかった。

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、添付文書において、本品の再投与に関するデータは限られており、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、投与経験が非常に限られていることから、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。また、本品の再投与は推奨されないこと等に関連して、MMY2001 試験では CAR 発現 T 細胞療法（標的を問わない）又は BCMA を標的とした治療の実施歴のある患者が除外されていたことを踏まえ、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は、【効能、効果又は性能】に明記することが適切と考える。

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、MMY2001 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 (HLH を含む)」、「神経障害 (ICANS 及びその他の神経毒性を含む)」、「遷延性血球減少症 (貧血を除く)」、「重篤な感染症」及び「二次性悪性腫瘍」を、加えて本品の不足している情報として「長期の安全性」、「妊婦及び授乳婦への投与」、「自己免疫疾患を有する患者への投与」、「神経変性疾患を有する患者への投与」、「悪性腫瘍による活動性の CNS 障害を有する患者への投与」及び「慢性 HIV/HBV/HCV 感染症患者への投与」を設定する。

調査予定症例数については、安全性の検討事項に設定したリスクの MMY2001 試験での発現割合を考慮し、300 例と設定した。

観察期間については、長期観察の重要性を考慮し、1 症例あたり少なくとも 5 年間、最大 8 年間と設定した。なお、別途、二次性悪性腫瘍に関する 15 年間の長期安全性について、MMY2001 試験を含む臨床試験で、本品の投与を受けた患者を対象とした継続試験で情報収集し、必要に応じて適切な安全性対策を講じる予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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、「過敏症」、「低 γ グロブリン血症」及び「TLS」についても検討するとともに、「遷延性血球減少症 (貧血を除く)」は「遷延性血球減少症」として設定することが適切であると考え。また、「7.R.3.3 同種 HSCT の治療歴のある患者について」の項における検討を踏まえ、「移植片対宿主病」を本品の安全性の検討事項として設定することが適切であると考え。なお、「悪性腫瘍による活動性の

CNS 障害を有する患者への投与」について、MMY2001 試験において CNS への浸潤を伴う骨髄腫病変が認められた患者への本品の投与経験はなかったことから、当該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。

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 国際共同第 I b/II 相試験 (MMY2001 試験)

有害事象及び本品との因果関係が否定できない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、外国人集団で 96/97 例 (99.0%)、日本人集団では全例に認められた。外国人集団全体又は日本人集団で発現割合が 10%以上の有害事象は表 36 のとおりであった。

表 36 外国人集団全体又は日本人集団で 10%以上に認められた有害事象 (MMY2001 試験)

SOC	例数 (%)							
	日本人集団				外国人集団			
	9 例		第 I b 相 29 例		第 II 相 68 例		全体 97 例	
(MedDRA/J ver.23.0)	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	9 (100)	8 (88.9)	29 (100)	29 (100)	68 (100)	68 (100)	97 (100)	97 (100)
血液およびリンパ系障害								
好中球減少症	8 (88.9)	8 (88.9)	29 (100)	29 (100)	64 (94.1)	63 (92.6)	93 (95.9)	92 (94.8)
血小板減少症	7 (77.8)	7 (77.8)	25 (86.2)	20 (69.0)	52 (76.5)	38 (55.9)	77 (79.4)	58 (59.8)
貧血	6 (66.7)	6 (66.7)	22 (75.9)	15 (51.7)	57 (83.8)	51 (75.0)	79 (81.4)	66 (68.0)
白血球減少症	4 (44.4)	4 (44.4)	20 (69.0)	20 (69.0)	40 (58.8)	39 (57.4)	60 (61.9)	59 (60.8)
リンパ球減少症	0	0	16 (55.2)	15 (51.7)	35 (51.5)	33 (48.5)	51 (52.6)	48 (49.5)
発熱性好中球減少症	3 (33.3)	3 (33.3)	1 (3.4)	1 (3.4)	9 (13.2)	8 (11.8)	10 (10.3)	9 (9.3)
低フィブリノゲン血症	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	11 (16.2)	1 (1.5)	11 (11.3)	1 (1.0)
リンパ球増加症	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.0)	0
免疫系障害								
CRS	8 (88.9)	0	27 (93.1)	3 (10.3)	65 (95.6)	2 (2.9)	92 (94.8)	5 (5.2)
低γグロブリン血症	1 (11.1)	0	1 (3.4)	0	11 (16.2)	2 (2.9)	12 (12.4)	2 (2.1)
代謝および栄養障害								
低カリウム血症	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (10.3)	0	17 (25.0)	2 (2.9)	20 (20.6)	2 (2.1)
低リン酸血症	0	0	6 (20.7)	3 (10.3)	24 (35.3)	4 (5.9)	30 (30.9)	7 (7.2)
食欲減退	1 (11.1)	0	3 (10.3)	0	25 (36.8)	1 (1.5)	28 (28.9)	1 (1.0)
体液貯留	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	2 (6.9)	0	29 (42.6)	3 (4.4)	31 (32.0)	3 (3.1)
低アルブミン血症	0	0	6 (20.7)	0	21 (30.9)	1 (1.5)	27 (27.8)	1 (1.0)
低マグネシウム血症	0	0	1 (3.4)	0	12 (17.6)	0	13 (13.4)	0
低ナトリウム血症	0	0	2 (6.9)	0	20 (29.4)	4 (5.9)	22 (22.7)	4 (4.1)
胃腸障害								
下痢	2 (22.2)	0	10 (34.5)	0	19 (27.9)	1 (1.5)	29 (29.9)	1 (1.0)
悪心	3 (33.3)	0	6 (20.7)	0	21 (30.9)	1 (1.5)	27 (27.8)	1 (1.0)
嘔吐	3 (33.3)	0	5 (17.2)	0	14 (20.6)	0	19 (19.6)	0
便秘	0	0	7 (24.1)	0	14 (20.6)	0	21 (21.6)	0

SOC PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)							
	日本人集団				外国人集団			
	9 例		第 I b 相 29 例		第 II 相 68 例		全体 97 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
感染症および寄生虫症								
上気道感染	1 (11.1)	0	9 (31.0)	0	6 (8.8)	1 (1.5)	15 (15.5)	1 (1.0)
菌血症	1 (11.1)	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	1 (11.1)	1 (11.1)	6 (20.7)	1 (3.4)	30 (44.1)	4 (5.9)	36 (37.1)	5 (5.2)
悪寒	0	0	3 (10.3)	0	17 (25.0)	0	20 (20.6)	0
発熱	0	0	2 (6.9)	0	18 (26.5)	0	20 (20.6)	0
末梢性浮腫	0	0	3 (10.3)	0	14 (20.6)	0	17 (17.5)	0
倦怠感	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (6.9)	0	1 (1.5)	0	3 (3.1)	0
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	1 (11.1)	0	4 (13.8)	0	11 (16.2)	0	15 (15.5)	0
背部痛	1 (11.1)	0	1 (3.4)	0	9 (13.2)	0	10 (10.3)	0
四肢痛	0	0	4 (13.8)	0	10 (14.7)	0	14 (14.4)	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	3 (33.3)	3 (33.3)	10 (34.5)	2 (6.9)	18 (26.5)	3 (4.4)	28 (28.9)	5 (5.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (22.2)	1 (11.1)	9 (31.0)	2 (6.9)	15 (22.1)	1 (1.5)	24 (24.7)	3 (3.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (6.9)	1 (3.4)	10 (14.7)	2 (2.9)	12 (12.4)	3 (3.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (11.1)	0	0	0	12 (17.6)	0	12 (12.4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (6.9)	1 (3.4)	11 (16.2)	5 (7.4)	13 (13.4)	6 (6.2)
神経系障害								
頭痛	3 (33.3)	0	5 (17.2)	0	14 (20.6)	0	19 (19.6)	0
浮動性めまい	0	0	4 (13.8)	0	14 (20.6)	0	18 (18.6)	0
ICANS	0	0	3 (10.3)	1 (3.4)	13 (19.1)	1 (1.5)	16 (16.5)	2 (2.1)
傾眠	1 (11.1)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	0	0	8 (27.6)	0	26 (38.2)	0	34 (35.1)	0
呼吸困難	0	0	3 (10.3)	0	9 (13.2)	0	12 (12.4)	0
鼻閉	0	0	4 (13.8)	0	11 (16.2)	0	15 (15.5)	0
血管障害								
低血圧	0	0	2 (6.9)	0	13 (19.1)	2 (2.9)	15 (15.5)	2 (2.1)
高血圧	1 (11.1)	0	3 (10.3)	1 (3.4)	15 (22.1)	5 (7.4)	18 (18.6)	6 (6.2)
塞栓症	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害								
不眠症	0	0	2 (6.9)	0	11 (16.2)	0	13 (13.4)	0
心臓障害								
洞性頻脈	0	0	1 (3.4)	0	12 (17.6)	1 (1.5)	13 (13.4)	1 (1.0)

重篤な有害事象は、外国人集団では第 I b 相パート、第 II 相パート及び全体でそれぞれ 11/29 例 (37.9%)、42/68 例 (61.8%) 及び 53/97 例 (54.6%) に認められ、日本人集団では 1/9 例 (11.1%) に認められた。外国人集団全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 20 例 (20.6%)、肺炎、敗血症及び ICANS 各 5 例 (5.2%)、発熱性好中球減少症 4 例 (4.1%)、パーキンソニズム、低酸素血症、血小板減少症及び精神状態変化各 3 例 (3.1%)、ライノウイルス感染、神経毒性、錯乱状態、発熱及び急性腎障害各 2 例 (2.1%) であった。このうち、CRS 20 例、ICANS 5 例、発熱性好中球減少症及び敗血症各 4 例、パーキンソニズム、精神状態変化各 3 例、血小板減少症、神経毒性及び肺炎各 2 例、ライノウイルス感染、低

酸素症、錯乱状態、発熱及び急性腎障害各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。日本人集団において認められた重篤な有害事象は、好中球減少症、血小板減少症、疲労及び CRS 各 1 例（11.1%）であった。いずれの事象も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 5.3.5.2.1-3）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」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4年7月13日

申請品目

[販売名] カービクティ点滴静注
[一般的名称] シルタカブタゲン オートルユーセル
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年12月6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MMY2001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、HLH、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

討に加え、MMY2001 試験の対象には前治療中に治療抵抗性を示した患者として SD（治療中に MR を達成できなかった）の患者が含まれており、当該患者において以下の成績が得られていたことを踏まえ、当該患者も本品の投与対象となるよう、【効能、効果又は性能】を設定することが適切と考えた。

- 外国人集団では 5 例が該当し、全奏効割合 [95%CI] (%) は 100 [47.8, 100] であった。
- 日本人集団では 2 例が該当し、最良総合効果は sCR 及び VGPR であった。

以上の検討の結果、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奏効が得られなかっ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、以下のように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℃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（-120℃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7日前までに、以下のリンパ球除去化学療法を開始する。

シクロホスファミド（無水物として） 300 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 30 mg/m^2 を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

5. 本品の投与

本品投与直前に本品を融解する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として、目標用量 0.75×10^6 個/kg（体重）を、7 mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR 発現生 T 細胞として $0.5 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^6$ 個/kg（体重）の範囲で投与できる（最大投与量は 1.0×10^8 個）。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>

患者の白血球アフェレーシス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
- 活動性の移植片対宿主病（GVHD）

前処置

1. 本品の細胞増殖を促進させるため、免疫抑制作用を有する化学療法剤であるシクロホスファミド及びフルダラビンリン酸エステルを投与した後、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

2. 本品投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。
3. **Infusion reaction** を予防又は軽減するため、本品投与の約 30～60 分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤（経口又は静注のアセトアミノフェン）の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き、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対する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。
4. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに投与できるように準備しておくこと。
5. 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解の開始から完了までは 15 分を超えないこと。融解後の再凍結又は冷蔵は行わないこと。
6. 本品は融解後、室温下で 2.5 時間以内に投与を完了すること。
7. 融解前に、本品静注用バッグに破損や亀裂がないか確認すること。異常が認められた場合、本品を投与しないこと。

8. 本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
9. 静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
10. 本品への放射線照射は行わないこと。
11. 本品は、インラインフィルターを介して投与し、白血球除去フィルターは使用しないこと。
12. 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、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。
13. 投与中、本品静注用バッグを穏やかに攪拌して、細胞が凝集しないようにすること。

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【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 300 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「過敏症」、「低 γ グロブリン血症」及び「TLS」を追加するとともに、「遷延性血球減少症（貧血を除く）」は「遷延性血球減少症」として設定する必要があると判断した。また、「7.R.3.3 同種 HSCT の治療歴のある患者について」の項における検討を踏まえ、「移植片対宿主病の増悪」も安全性の検討事項として設定することが適切であると判断した。なお、「悪性腫瘍による活動性の CNS 障害を有する患者への投与」については、MMY2001 試験において CNS への浸潤を伴う骨髄腫病変が認められた患者への本品の投与経験はなかったことから、当該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 37 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。

歴を有し、かつ、直近の前治療に対して奏効が得られなかっ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℃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（-120℃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7日前までに、以下のリンパ球除去化学療法を開始する。

シクロホスファミド（無水物として）300 mg/m²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30 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

5. 本品の投与

本品投与直前に本品を融解する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として、目標用量 0.75×10⁶ 個/kg（体重）を、7 mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR 発現生 T 細胞として 0.5×10⁶～1.0×10⁶ 個/kg（体重）の範囲で投与できる（最大投与量は 1.0×10⁸ 個）。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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAV	adeno-associated virus	アデノ随伴ウイルス
		—
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	—
AUC	area under the blood concentration-time curve	血中濃度—時間曲線下面積
AUC _{0-28d}	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 _{0-6m}	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 _{last}	area under the curve of the transgene level from time of dose to time of last measurable	投与時から定量限界以上であった最後の測定ポイント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
BHV	bovine herpesvirus	ウシヘルペスウイルス
BPV	bovine parvovirus	ウシパルボウイルス
BRSV	bovine respiratory syncytial virus	ウシ RS ウイルス
BTV	bluetongue virus	ブルータングウイルス
BT 細胞		ウシ鼻甲介細胞
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
CI	confidence interval	信頼区間
C _{last}	last measurable transgene level	定量限界以上であった最後の測定ポイントの導入遺伝子量
C _{max}	maximum transgene level	最大導入遺伝子量
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNS	central nervous system	中枢神経系
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DOR	duration of response	奏効持続期間
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
EV	enterovirus	エンテロウイルス

EVA	ethylene vinyl acetate	エチレン酢酸ビニル
EPC	end of product cell	製造終了後細胞
FLC	free light chain	遊離軽鎖
gDNA	genomic DNA	ゲノム DNA
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HAV	hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCT-8 細胞	human colon tumor cells	—
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HEV	hepatitis E virus	E 型肝炎ウイルス
HEK293F 細胞	human embryonic kidney 293F	ヒト胎児腎細胞由来細胞 293F
HEK293T 細胞	human embryonic kidney 293T	ヒト胎児腎細胞由来細胞 293T
HeLa 細胞		ヒト子宮頸癌細胞
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
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HSCT	hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
HSV	herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
HuPyV	human polyomavirus	ヒトポリオーマウイルス
IBR	infectious bovine rhinotracheitis	牛伝染性鼻気管炎
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICU	intensive care unit	集中治療室
IFN- γ	interferon-gamma	インターフェロンガンマ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
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
ITT	intention-to-treat	—
LD 化学療法	lymphodepleting chemotherapy	リンパ球除去化学療法
Legend 社	Nanjing Legend Biotech, Inc.	—
LTR	long terminal repeat	—
K_d	apparent binding affinity	みかけの結合親和性
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
mDC	myeloid dendritic cells	骨髄系樹状細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	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
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MMY2001 試験		68284528MMY2001 試験
MMY2003 試験		68284528MMY2003 試験
MMY3002 試験		68284528MMY3002 試験
■	■	■
MR	minimal response	最小奏効

MRC-5 細胞		ヒト胎児肺線維芽細胞
NCG	NOD-Prkdc ^{em26Cd52} Il2rgem26Cd22/Nju	—
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
NE	not evaluable	効果判定データがない、又は判定不能
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
PCV	porcine circovirus	ブタサーコウイルス
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PI3	parainfluenza-3	パラインフルエンザウイルス 3 型
PPT	polypurine tract	—
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
PT-1	porcine testis cells	—
PVB19	parvovirus B19	ヒトパルボウイルス B19
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
QOL	quality of life	生活の質
RABV	rabies virus	狂犬病ウイルス
RCL	replication competent lentivirus	増殖性レンチウイルス
Reo	reo virus	レオウイルス
RRE	Rev-responsive element	Rev 応答エレメント
RSV	respiratory syncytial virus	RS ウイルス
RUBV	rubella virus	風疹ウイルス
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
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
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
SV40	simian virus 40	シミアンウイルス 40
t _{1/2}	half-life of the transgene level	導入遺伝子量の半減期
t _{bql}	time of the first BQL (below quantification limit) transgene level	導入遺伝子量が最初に検出限界以下となるまでの時間
TGEV	transmissible gastroenteritis virus	伝染性胃腸炎ウイルス
t _{last}	time of last measurable transgene level	導入遺伝子量が定量限界以上であった最後の測定ポイントまでの時間
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
t _{max}	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

TTR	time to response	奏効までの期間
Vero 細胞		アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
VHH	variable fragments of heavy chain antibody	重鎖抗体の可変領域
VSV-G	vesicular stomatitis virus G glycoprotein	水疱性口内炎ウイルス-G 糖タンパク質
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
WNV	West Nile virus	ウエストナイルウイルス
WPRE	woodchuck hepatitis virus posttranscriptional regulatory element	ウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント
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
シクロホスファミド	Cyclophosphamide Hydrate	シクロホスファミド水和物
承認申請		製造販売承認申請
トシリズマブ	Tocilizumab (Genetical Recombination)	トシリズマブ (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		カービクティ点滴静注