

令和 5 年 11 月 6 日
医 薬 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] イデカブタゲン ビクルユーセル
[販 売 名] アベクマ点滴静注
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申 請 日] 令和 5 年 3 月 14 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審議結果】

令和 5 年 11 月 6 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。残余期間（令和 14 年 1 月 19 日まで）を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5年10月20日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] アベクマ点滴静注
[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] イデカプタゲン ビクルユーセル
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和5年3月14日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、患者の白血球アフェレーシス産物から選別した末梢血単核球（PBMC）に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）をコードする遺伝子を導入した再生医療等製品である。

[申請区分] (3) 新効能再生医療等製品

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

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の2つ以上の前治療歴のある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 23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

(下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

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

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

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

4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の5日前から以下のリンパ球除去化学療法を行う。シクロホスファミド（無水物換算）として300 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として30 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現 T 細胞として、体重を問わず目標投与数 450 × 10⁶ 個を、10 mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR 発現 T 細胞として 280 × 10⁶～540 × 10⁶ 個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

(変更なし)

[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5年8月31日

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

申請品目

- [販売名] アベクマ点滴静注
[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] イデカブタゲン ビクルユーセル
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和5年3月14日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、患者の白血球アフェレーシス産物から選別した末梢血単核球(PBMC)に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて、B細胞成熟抗原(BCMA)を標的とするキメラ抗原受容体(CAR)をコードする遺伝子を導入した再生医療等製品である。

[申請時の効能、効果又は性能]

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、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23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

(下線部追加、取消線部削除)

[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
白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。
2. 白血球アフェレーシス産物の輸送
採取した白血球アフェレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(-130℃以下)で凍結保存する。
4. 投与前の前処置
血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の5日前から以下のリンパ球除去化学療法を行う。

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

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現 T 細胞として、体重を問わず目標投与数 450 × 10⁶ 個を、10 mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR 発現 T 細胞として 280 × 10⁶ ~ 540 × 10⁶ 個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

（変更なし）

[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	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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.....	3
4.	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	3
5.	製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	4
6.	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.....	4
7.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	20
8.	臨床試験において認められた有害事象等	21
9.	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.....	23
10.	審査報告（1）作成時における総合評価	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、患者末梢血由来の T 細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて BCMA を特異的に認識する CAR 遺伝子を導入し、培養・増殖させた T 細胞を構成細胞とし、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入される CAR は、BCMA を特異的に認識するマウス由来 scFv、ヒト CD8α ヒンジ及び膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナルドメインであるヒト 4-1BB 及びヒト CD3ζ から構成される。本品が BCMA を発現した細胞を認識すると、導入 T 細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。これらの作用により、BCMA 陽性の腫瘍に対し、腫瘍細胞を死滅させる効果が期待される。

本邦では、本品は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM を適応対象として令和 4 年 1 月に承認されている。

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

1.2 開発の経緯等

申請者により、MM に対する本品の臨床開発として、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である DARA を含む 2~4 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした MM-003 試験が 2019 年 4 月から実施された。

米国では、MM-003 試験を主要な試験成績として 2023 年 ■ 月に承認申請が行われ、2023 年 8 月現在、審査中である。

欧州では、MM-003 試験を主要な試験成績として 2023 年 ■ 月に本品の承認申請が行われ、2023 年 8 月現在、審査中である。

本邦では、MM-003 試験への患者の組入れが 20 ■ 年 ■ 月から開始された。

今般、MM-003 試験の成績に基づき、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 2 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM に関する効能、効果又は性能を変更する本品の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床安全性に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

新たな「製品の体内動態に関する資料」として MM-003 試験の成績が提出されたが、初回承認時に提出された試験成績と同様であることを確認した。

6. 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 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

表 1 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	MM-003	Ⅲ	再発又は難治性の MM 患者	①254 例 ②132 例	①本品群 抗 BCMA CAR 発現 T 細胞として $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$ 個を単回静脈内投与 ②標準治療群 直近の前治療レジメンに基づき、DPd、DVd、IRd、Kd、EPd のうちいずれかの標準治療を治験責任医師の決定により実施	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「8. 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。

6.1 評価資料

6.1.1 国際共同試験

6.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : MM-003 試験 <2019 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 4 月 18 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数¹⁾ : 381 例 (本品群 254 例、標準治療群 127 例) を対象に、本品と標準治療の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内外 12 カ国 49 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 2 のとおりであった。

表 2 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • 以下のすべての前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 2~4 レジメンの MM に対する前治療がある (導入療法、造血幹細胞移植及び維持療法は 1 レジメンとする)。 ➢ 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び DARA を含む前治療歴を有する。各レジメンの治療サイクルは、それぞれ連続 2 サイクル以上受けていなければならない。 ➢ 直近の前治療に対して難治性 (治療中又は治療後 60 日以内に PD 確認)。 ➢ 少なくとも 1 つの前治療に何らかの治療効果 (MR 以上) が認められている。 • 以下の基準の少なくとも 1 つに合致する測定可能病変を有する患者。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 血清 M タンパク 0.5 g/dL 以上 ➢ 尿中 M タンパク 200 mg/24 h 以上

¹⁾ 主要評価項目である PFS の中央値として、本品群は 14 カ月、標準治療群は 9 カ月 (標準治療群に対する本品群のハザード比として 0.643) を仮定し、有意水準片側 2.5% の下、検出力 94% を確保するために必要なイベント数として 289 イベントと算出され、目標イベント数を達成するために 381 例 (本品群 254 例、標準治療群 127 例) が目標症例数とされた。

- 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。

<除外基準>

- 同種造血幹細胞移植、がんに対する遺伝子治療、がんに対する細胞治療又は BCMA を標的とした治療の実施歴のある患者。
- 中枢神経系 (CNS) に骨髄腫病変を有する患者。
- 臨床的に重大な中枢神経系 (CNS) 疾患の既往歴又は現病を有する患者。

適格と判断された患者は本品群及び標準治療群に 2:1 で無作為化された。MM-003 試験は、スクリーニング期 (患者が本品群又は標準治療群に無作為化されるまでの期間)、白血球アフェレーシス期 (本品群のみ) (無作為化後、白血球アフェレーシス実施から本品の製造、LD 化学療法が実施されるまでの期間)、治療期 (本品群: LD 化学療法開始時から本品投与までの期間、標準治療群: 標準治療レジメン開始から PD 確認、許容できない毒性が発現又は同意撤回までの期間)、PFS 追跡調査期 (本品群: 本品投与後から PD 確認又は同意撤回等の他の理由による被験者の治験中止決定後 7 日以内の PFS 追跡調査中止来院までの期間、標準治療群: PD 確認までに標準治療レジメンを中止した場合、PD 確認までの期間) 及び生存状況追跡調査期 (PD 確認から最後の患者の無作為化後最長 5 年間まで) から構成された。

本品群の用法及び用量又は使用方法は、抗 BCMA CAR 発現 T 細胞として $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$ 個²⁾ を目標用量として単回静脈内投与することとされた。また、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で、シクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回 30 分かけて点滴静脈内投与する LD 化学療法を行うこととされた。本品の製造期間中に、病勢コントロールのためのブリッジング療法が許容された。ブリッジング療法は、患者の直近の前治療レジメンに基づき、治験責任医師の判断により、標準治療群の化学療法レジメン (DPd³⁾、DvD⁴⁾、IRd⁵⁾、Kd⁶⁾ 又は EPd⁷⁾ のうちいずれかを 1 サイクル以下で実施することとされ⁸⁾、LD 化学療法の開始日の 14 日前までに完了することとされた。

標準治療群の用法及び用量又は使用方法は、無作為化後 1 日目から、患者の直近の前治療レジメンに

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

3) 1 サイクルを 28 日間として、DARA 16 mg/kg を、第 1~2 サイクルは第 1、8、15 及び 22 日目に静脈内投与、第 3~6 サイクルは第 1 及び 15 日目に静脈内投与、第 7 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与。POM 4 mg を、各サイクルの第 1~21 日目に経口投与。DEX 40 mg (75 歳以上の患者では 20 mg) を、各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に投与。

4) 1 サイクルを 21 日間として、DARA 16 mg/kg を、第 1~3 サイクルは第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、第 4~8 サイクルは第 1 日目に静脈内投与、第 9 サイクル以降は 1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目に静脈内投与。BTZ 1.3 mg/m^2 を、第 1~8 サイクルは第 1、4、8 及び 11 日目に皮下投与、第 9 サイクル以降は投与を中止する。DEX 20 mg を、第 1~8 サイクルの第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に投与 (75 歳以上、BMI 18.5 kg/m^2 未満、糖尿病合併又はステロイド治療に対する忍容性に問題がある患者では週 20 mg)。第 9 サイクル以降は DEX の投与を中止する。

5) 1 サイクルを 28 日間として、IXA 4 mg を第 1、8 及び 15 日目に経口投与、LEN 25 mg を第 1~21 日目に経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与。

6) 1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルでは CFZ 20 mg/m^2 を第 1 及び 2 日目、CFZ 56 mg/m^2 を第 8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与。第 2 サイクル以降は CFZ 56 mg/m^2 を各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与。DEX 20 mg を各サイクルの第 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に経口投与。

7) 1 サイクルを 28 日間として、第 1 及び 2 サイクルでは ELO 10 mg/kg を第 1、8、15 及び 22 日目、第 3 サイクル以降では ELO 20 mg/kg を第 1 日目に静脈内投与。POM 4 mg を第 1~21 日目に経口投与、75 歳以下の患者には、DEX 40 mg (75 歳以上の患者では週 20 mg) を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与。ELO 投与日のみ DEX 28 mg 経口投与及び 8 mg 静脈内投与。

8) ITT 集団の本品群 254 例のうち 213 例がブリッジング療法を受けた。ブリッジング療法で投与された主な抗骨髄腫薬 (25%以上の患者に投与) は、POM 48.4% (123 例)、DARA 31.9% (81 例) 及び ELO 26.4% (67 例) であった。

に基づき、治験責任医師の判断により、DPd、DVd、IRd、Kd 又は EPd のうちいずれかの化学療法レジメンを実施された。標準治療群の内訳は、DPd 療法 43 例、DVd 療法 7 例、IRd 療法 22 例、Kd 療法及び EPd 療法各 30 例であった。

なお、標準治療群の患者は、IRC 判定により PD が確認され、かつ本品投与の適格性が確認された場合に、治験責任医師からの要請に基づき本品のクロスオーバー投与が可能とされた。本品のクロスオーバー投与を受けた患者は、MM-003 試験終了まで追跡調査することとされた。

有効性について、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 PFS（無作為化から最初の PD を確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間）と設定された。

試験開始時には、約 193 件（必要 PFS イベント数の約 67%）の PFS イベントが確認された時点で有効性の早期有効中止を目的とした中間解析が計画されていた。しかし 20 年 月 日の治験実施計画書の第 版への改訂において、 を踏まえ、中間解析の実施時点を約 232 件（必要 PFS イベント数の約 80%）の PFS イベントが確認された時点に変更された。その後、20 年 月 日に、中間解析を実施するための PFS イベント数に到達したことから、独立データモニタリング委員会により中間解析が実施され、事前に規定した主要評価項目に関する達成基準を満たした。一方で副次評価項目の OS の評価のために、治験依頼者の一部非盲検担当者⁹⁾を除き、盲検が維持されたまま試験が継続された。

中間解析（2022 年 4 月 18 日データカットオフ）において、386 例（本品群 254 例、標準治療群 132 例、うち日本人患者は本品群 4 例、標準治療群 5 例）が登録され無作為化された。本品群では、治験中止した 5 例（有害事象 1 例、同意撤回 2 例、治療基準に不適合 2 例）を除く 249 例に白血球アフェレーシスが実施され、白血球アフェレーシス後に治験中止した 18 例（死亡 15 例、治験担当医師の判断 1 例、同意撤回 2 例）及びデータカットオフ時点で LD 化学療法実施前の 4 例を除く 227 例に LD 化学療法が実施された。2 例（死亡 1 例、データカットオフ時点で本品投与前 1 例）を除く 225 例に本品が投与された。標準治療群では、無作為化された 132 例のうち 6 例（同意撤回 3 例、治験担当医師の判断 2 例、疾患進行 1 例）を除く 126 例が標準化学療法を受けた。標準治療群の 70 例は本品のクロスオーバー投与が適切と判断され、1 例（死亡）を除く 69 例に白血球アフェレーシスが実施され、9 例（死亡 2 例、治療基準に不適合 2 例、同意撤回 2 例、製造失敗 1 例、データカットオフ時点で本品投与前の 2 例）を除く 60 例に本品が投与された。

無作為化された 386 例（本品群 254 例、標準治療群 132 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。また、本品群では 250 例（白血球アフェレーシスが実施された 249 例及び、ブリッジング療法が実施されたが白血球アフェレーシスが実施されなかった 1 例）、標準治療群では標準化学療法を受けた 126 例の合計 375 例が投与集団とされ、本品群で本品が投与された 225 例及び標準治療群で標準化学療法を受けた 126 例の合計 351 例が安全性解析対象集団とされた。なお、日本人患者は ITT 集団、投与集団及び安全性解析対象集団のいずれも本品群 4 例、標準治療群 5 例であった。

⁹⁾ OS 報告書作成者及び規制当局からの照会に対応する者

有効性について、中間解析（2022年4月18日データカットオフ）における主要評価項目のPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図1のとおりであり、標準治療群に対する本品群の優越性が示された（片側p値<0.001、有意水準片側0.014、層別ログランク検定）。

表3 PFSの中間解析結果
(IRC判定、ITT集団、2022年4月18日データカットオフ)

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

- *1 年齢 (65歳未満又は65歳以上)、MMに対する前治療レジメン数 (2、3又は4) 及び高リスクの細胞遺伝学的異常 (t (4;14)、t (14;16) 又は del 17p) の有無を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
- *2 年齢 (65歳未満又は65歳以上)、MMに対する前治療レジメン数 (2、3又は4) 及び高リスクの細胞遺伝学的異常 (t (4;14)、t (14;16) 又は del 17p) の有無を層別因子とした層別ログランク検定
- *3 有意水準片側0.014、試験全体の有意水準として片側0.025とし、中間解析と最終解析の間の仮説検定の多重性の調整方法として、O'Brien-Fleming型のα消費関数を用いた。

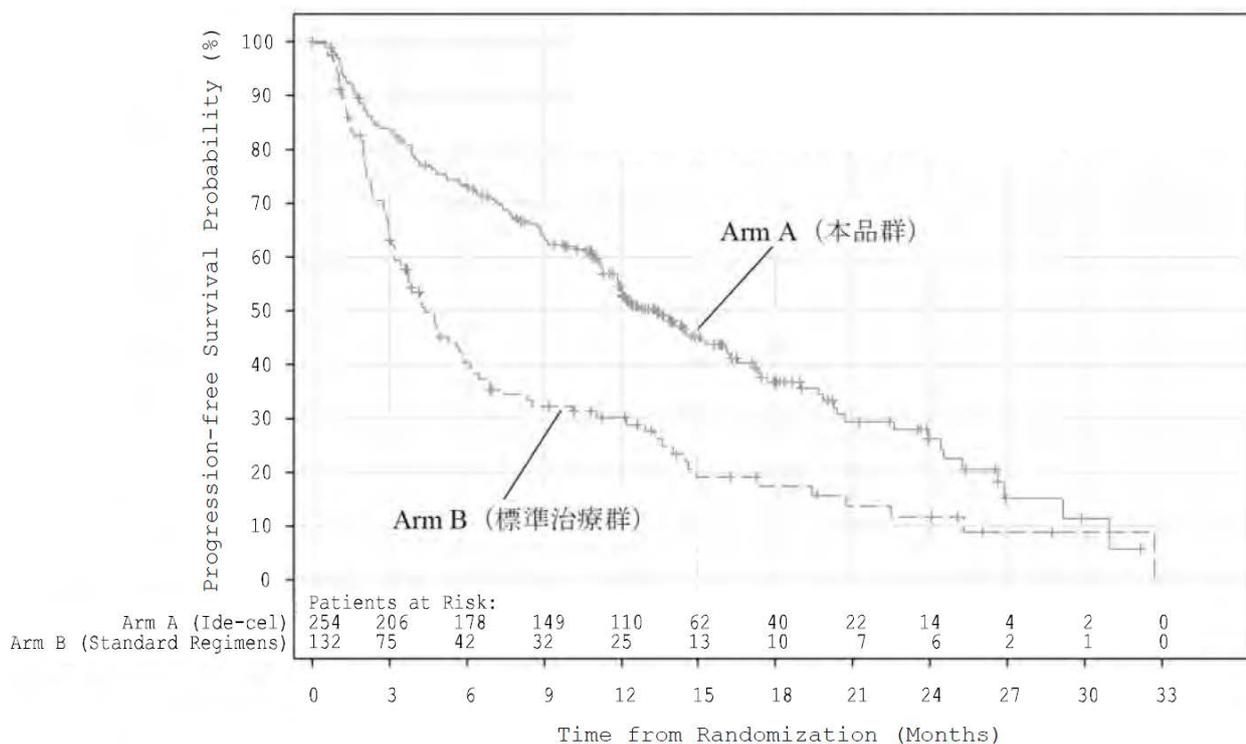


図1 MM-003試験におけるPFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2022年4月18日データカットオフ)

安全性 (2022年10月3日データカットオフ) について、ITT集団における死亡¹⁰⁾は151例 (本品群94例、標準治療群57例) に認められた。疾患進行による死亡が92例 (本品群56例、標準治療群36例)、有害事象による死亡が23例 (本品群15例: 敗血症3例、敗血症性ショック、COVID-19各2例、

¹⁰⁾ 死亡については、主な死因を記録し、治験責任医師の判断で「疾患進行による死亡」、「有害事象による死亡」、「二次性悪性腫瘍による死亡」又は「その他の原因による死亡」のいずれかに分類された。

CRS、筋萎縮性側索硬化症、肺敗血症、気管支肺アスペルギルス症、カンジダ性敗血症、サイトメガロウイルス感染、肺炎、脳血管発作各 1 例、標準治療群 8 例：COVID-19、敗血症各 2 例、好中球減少性敗血症、大腸菌性敗血症、多臓器機能不全症候群、呼吸不全各 1 例）、その他の原因による死亡が 32 例（本品群 20 例：死亡 14 例、血胸、呼吸不全、心不全、敗血症、脳出血、ショック各 1 例、標準治療群 12 例：死亡 9 例、急性呼吸不全、CRS、安楽死各 1 例）、二次性悪性腫瘍による死亡が 3 例（本品群 2 例：膵腺癌、白血病各 1 例、標準治療群 1 例：原発巣不明の悪性新生物）、不明が 1 例（本品群）であった。死亡に至った有害事象について、本品群の 6 例（敗血症¹¹⁾ 2 例、CRS¹²⁾、CRS/カンジダ性敗血症¹³⁾、クレブシエラ性敗血症¹⁴⁾、肺敗血症¹⁵⁾ 各 1 例）は本品との因果関係が否定されず、標準治療群の 1 例（好中球減少性敗血症¹⁶⁾）は標準治療との因果関係が否定されなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、2~4 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の MM に対して、本品の有効性は示されたと判断した。

6.R.1.1 対照群について

申請者は、MM-003 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

国内外のガイドラインでは、再発又は難治性の MM における治療ではそれまでに使用したことがない薬剤又は少なくとも 6 カ月は使用されていない薬剤を含む治療レジメンの選択が推奨されており、DPd、

-
- ¹¹⁾ 1 例目：6 歳男性（4 レジメンの前治療歴）、186 日目に数日前から持続する発熱、食欲低下、意識状態変容、浅呼吸で救急受診。低血圧、発熱、心房細動による頻脈を認め、敗血症と診断。抗菌薬投与、人工呼吸管理等の加療が行われるも改善せず、187 日目に死亡。2 例目（日本人）：5 歳男性（4 レジメンの前治療歴）、本品投与後当日に発熱性好中球減少症（Grade 3）及び CRS（Grade 1）が発現。2 日目に CRS が Grade 4 に悪化し、トシリズマブを投与後、ICU に入室。上室性頻脈（Grade 4）、腎機能障害（Grade 3）及び TLS（Grade 3）、3 日目に Grade 4 の心室性頻脈も認められた。8 日目に神経毒性（Grade 1）が発現、CRS は改善が見られたものの神経毒性は悪化し、25 日目には Grade 3 に悪化した。13 日目に好中球減少症が Grade 4 となり、23 日目に菌血症、翌日真菌感染（Grade 3）、36 日目に敗血症（Grade 4）と診断され、39 日目に死亡。
- ¹²⁾ 5 歳女性（2 レジメンの前治療歴）、本品投与後当日に CRS（Grade 1）を発現し、トシリズマブ（2 回）及び DEX による治療が行われるが、3 日目に Grade 2 に悪化したため、3 回目のトシリズマブ投与の後、抗 IL-1 抗体を追加。5 日目に急性腎障害（Grade 2）を発現。6 日目に非 ST 上昇性の心筋梗塞を発現し、急性腎障害及び低血圧の悪化、著明な代謝性アシドーシスを認めた。昇圧薬、人工呼吸等の治療が行われたが CRS 悪化のため同日に死亡。
- ¹³⁾ 7 歳男性（3 レジメンの前治療歴）、本品投与後当日に CRS（Grade 2）、2 日目に神経毒性（Grade 2）を発現。トシリズマブ（2 回）等の治療が行われた。6 日目より神経毒性は Grade 3 に悪化し、CRS は Grade 1 に改善するも、トシリズマブ（2 回）による治療が追加され、7 日目に CRS は Grade 2、神経毒性は Grade 4 に悪化し、ICU 入室。8 日目に CRS は Grade 4 に悪化、血球貪食症候群（Grade 4）、多臓器不全（Grade 4）を発現し、血液透析治療開始。CRS に対してトシリズマブを中止、抗 IL-1 抗体、シクロホスファミド及びメチルプレドニゾロンに変更。10 日目には全身状態が改善傾向であったが、15 日目にカンジダ性敗血症（Grade 4）、腸球菌感染症（Grade 3）、17 日目にアスペルギルス感染（Grade 1）を発現。本品投与後から 19 日目まで Grade 4 の好中球減少症及びリンパ球減少症が持続しており、21 日目にカンジダ性敗血症及び CRS により死亡。剖検で、カンジダ症による多臓器不全が認められた。
- ¹⁴⁾ 6 歳女性（4 レジメンの前治療歴）、本品投与後 177 日目にクレブシエラ性敗血症（Grade 4）及び腎盂腎炎（Grade 3）で入院。播種性血管内凝固（Grade 2）及び血小板減少症（Grade 3）等も併発。抗菌薬投与等の治療が行われるが、188 日目に腸球菌性敗血症（Grade 4）を発現。バンコマイシンを含む抗菌薬投与等の治療が行われるも、192 日目に死亡。
- ¹⁵⁾ 6 歳男性（3 レジメンの前治療歴）、本品投与後 3 日目に好中球減少症（Grade 3）を発現し、7 日目に Grade 4 に悪化。56 日目の時点で、好中球減少症は Grade 2 に改善していたが、IgG 及びリンパ球数が低値で易感染状態であった。61 日目に肺敗血症（Grade 3）を発現し、62 日目に悪化し入院。ショック及び呼吸不全のため心肺蘇生が行われるも回復せず、同日に死亡。
- ¹⁶⁾ 6 歳男性（4 レジメンの前治療歴）、治験治療開始後 380 日目に好中球減少性敗血症（Grade 4）を発現し入院。レントゲン上肺炎所見を認め、喀痰から大腸菌を検出。抗菌薬等による治療が行われるが改善せず、383 日目に死亡。

DVd、IRd、Kd 及び EPd 等の治療レジメンが選択肢として推奨されていること等を考慮し、2～4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM を対象とした MM-003 試験の対照群として、DPd、DVd、IRd、Kd 及び EPd のうち直近の治療に基づいて治験責任医師の判断で選択された治療を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、MM-003 試験の主要評価項目として IRC 判定による PFS を設定した理由について、以下のよう説明している。

PFS は、無作為化から最初の PD を確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。MM は既存の治療法では治癒が困難な、再発を繰り返す難治性の疾患であり、MM に対する前治療数が増えるにつれて奏効の持続期間が短縮することが報告されている。PFS 延長により症状の改善、病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待され (Leukemia 2006; 20: 1467-73)、臨床的意義があると考えることから、主要評価項目として設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。しかしながら、MM に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると OS の結果も重要と考えることから、2～4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM に対する本品の有効性については、主要評価項目として設定された IRC 判定による PFS を中心に評価し、OS についても確認することとした。

6.R.1.3 有効性の評価結果について

申請者は、2～4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM に対する本品の有効性について、以下のよう説明している。

MM-003 試験において、有効性の中間解析 (2022 年 4 月 18 日データカットオフ) における主要評価項目の IRC 判定による PFS の結果は、表 3 のとおりであり、本品群で標準治療群と比較して統計的に有意な延長が認められた (6.1.1.1 参照)。

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

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

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

* : 年齢 (65 歳未満又は 65 歳以上)、MM に対する前治療レジメン数 (2、3 又は 4) 及び高リスクの細胞遺伝学的異常 (t (4;14)、t (14;16) 又は del 17p) の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

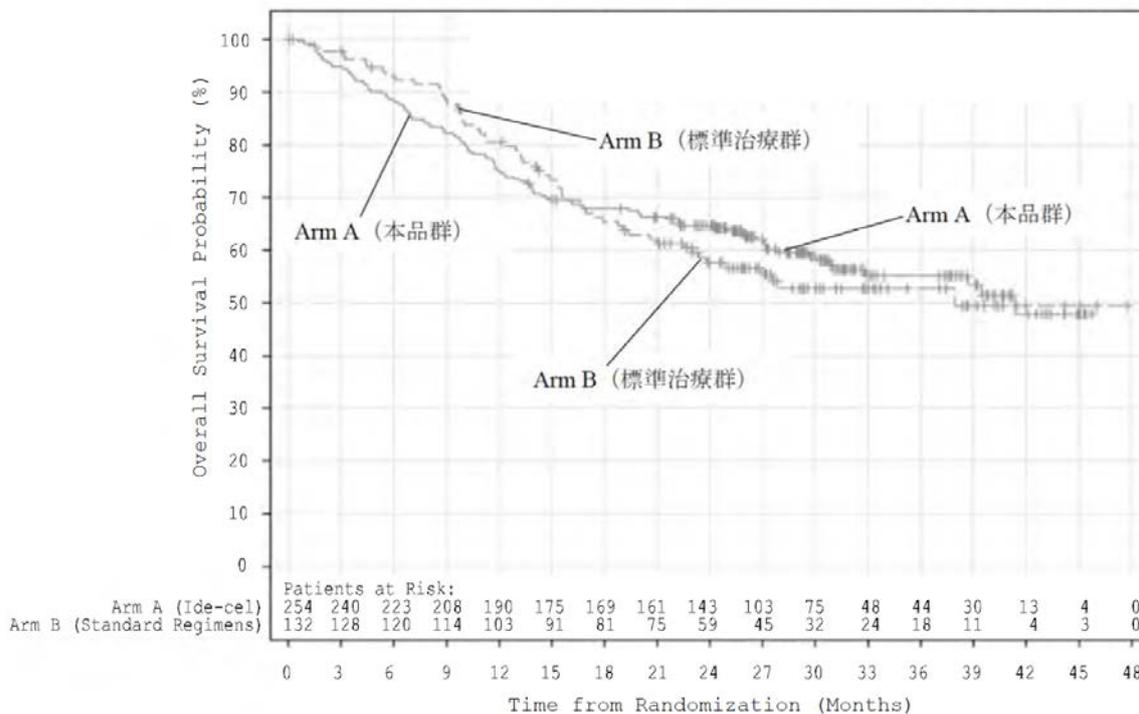


図 2 MM-003 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

また、ITT 集団の OS の結果 (2023 年 4 月 28 日データカットオフ) について、標準治療群の 76/132 例で実施された本品のクロスオーバー投与による影響を考慮した解析として、IPCW 法¹⁷⁾により解析したハザード比とその 95%信頼区間は 0.745 [0.509, 1.215] であり、また Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであった。

¹⁷⁾ 標準治療群で本品のクロスオーバー投与を受けた患者の OS について、本品製造のための白血球アフェレーシス実施日で打ち切りとする方法。

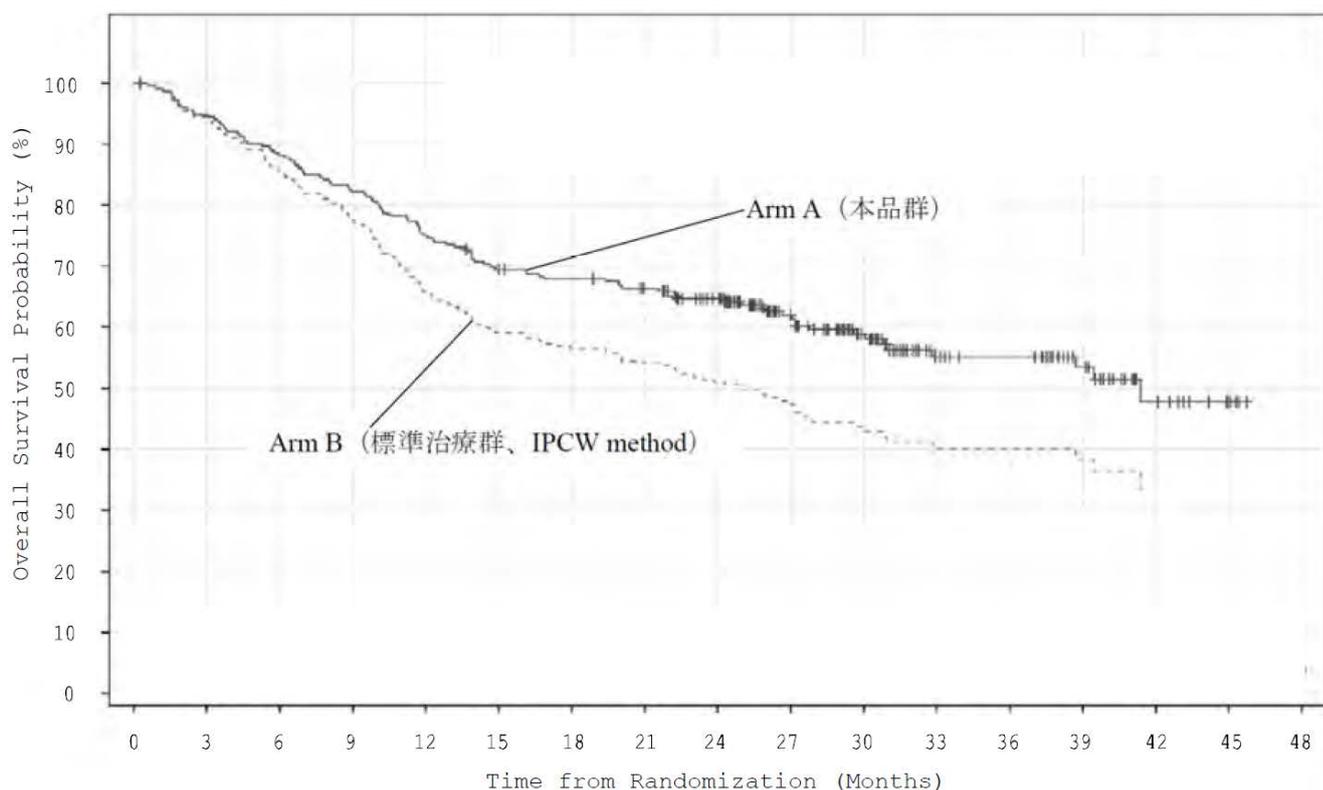


図3 IPCW法により解析したMM-003試験におけるOSのKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2023年4月28日データカットオフ)

また、本品群で本品が投与された225例及び標準治療群で標準化学療法を受けた126例の安全性解析対象集団におけるOSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表5及び図4のとおりであった。

表5 OSの結果 (MM-003試験、安全性解析対象集団、2023年4月28日データカットオフ)

	本品群 225例	標準治療群 126例
死亡数 (%)	81 (36.0)	54 (42.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [38.7, NE]	NE [23.8, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.828 [0.584, 1.175]	

* : 年齢 (65歳未満又は65歳以上)、MMに対する前治療レジメン数 (2、3又は4) 及び高リスクの細胞遺伝学的異常 (t (4;14)、t (14;16) 又は del 17p) の有無を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

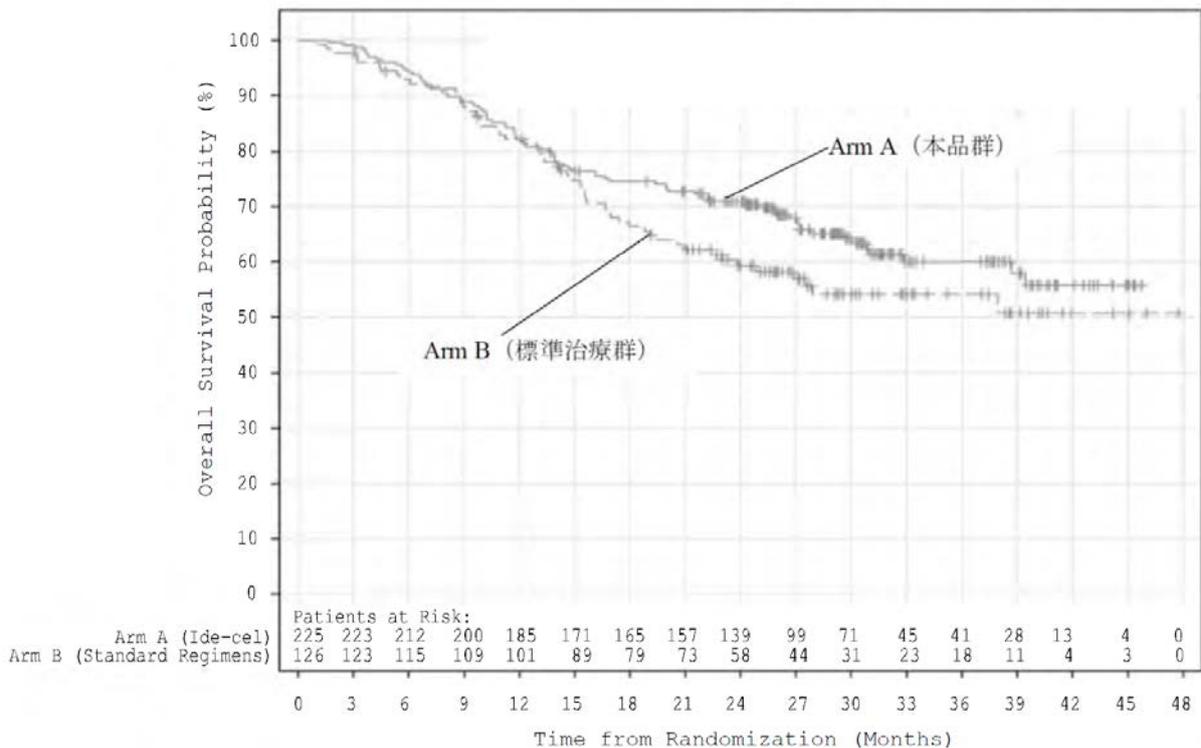


図4 MM-003 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線 (安全性解析対象集団、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

申請者は、本品群で標準治療群に比べて、無作為化後の一定期間における死亡が多い傾向が認められたこと (図 2) について、以下のように説明している。

本品群で標準治療群に比べ早期死亡が多い傾向が認められたことから、無作為化後 6 カ月以内の死亡の詳細について検討を行った。その結果、無作為化後 6 カ月以内の死亡の内訳は、本品群 30 例 (疾患進行 18 例、有害事象 8 例及びその他 4 例¹⁸⁾)、標準治療群 9 例 (疾患進行 6 例及び有害事象 3 例) であった。本品群の死亡例のすべてが MM 疾患進行に関するハイリスク因子¹⁹⁾ を有しており、本品投与に至らずに死亡したのは 17 例 (疾患進行 13 例、有害事象 3 例、その他 1 例) であった。本品のこれまでの臨床試験成績及び製造経験より、ブリッジング療法の期間を 1 サイクル (21 又は 28 日サイクル) 実施することで製剤の製造期間をカバーできると予想されたことから、本品群では無作為化後本品投与までの期間に、病勢コントロールのためのブリッジング療法として、1 サイクルまでと設定した。また、ブリッジング療法に伴う毒性からの回復期間及び薬剤と CART 細胞との相互作用を防ぐため、LD 化学療法の開始日前に 14 日間の休薬期間を設定した (EBMT 及び EHA ガイダンス (Springer 2022; pp 127-9))。しかしながら、本品投与前に疾患進行で死亡した症例においては、病勢コントロールが不十分であった可能性がある。

また、申請者は、無作為化後 30 カ月以降、観察期間が長くなるにつれて、本品群と標準治療群の OS の差が縮まる傾向が認められたことについて、標準治療群の過半数で本品のクロスオーバー投与を受けた患者 (76/132 例) の OS を調整した図 3 の解析結果では本品群と標準治療群の OS の差が縮まる傾向

¹⁸⁾ 4 例とも基本語「死亡」、報告者の用語「不明」であった。

¹⁹⁾ 以下の①～⑥のいずれかを有する症例を MM 疾患進行に関するハイリスク因子を有する患者とした。①高リスクの細胞遺伝学的異常を有する、②R-ISS stage III、③髄外病変/髄外性形質細胞腫を有する、④高腫瘍量、⑤ベースライン LDH 高値、⑥3 クラス抵抗性の割合が高い

は認められなかったことから、標準治療群の OS が本品のクロスオーバー投与を受けたことによる影響が考えられると説明している。

MM-003 試験における前治療レジメン数別の有効性の結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 前治療レジメン数別の有効性
(IRC 判定、MM-003 試験、ITT 集団、2022 年 4 月 18 日データカットオフ)

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

日本人集団の有効性の結果は、表 7 のとおりであった。2023 年 4 月 28 日データカットオフ時点における OS の中央値 [95%CI] (カ月) は本品群²⁰⁾ で NE [3.1, NE]、標準治療群²¹⁾ で NE [NE, NE] であった。主要評価項目である IRC 判定による PFS について、日本人患者数が少ないこと及び追跡調査期間が短かったこと (追跡調査期間が 3 カ月未満であった患者は本品群で 1/4 例、標準治療群で 3/5 例) から、全体集団と日本人集団との一貫性の評価が困難であった。また、本品群において 2 レジメンの前治療歴がある日本人患者は組み入れられなかった。しかしながら、有効性の結果において明らかな国内外差は認められていないことに加え、以下の点等を考慮すると、MM-003 試験の結果より日本人患者においても 2~4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM に対する本品の有効性は期待できると考える。

- 本品の既承認効能の、3 レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の MM を検討した MM-001 試験において、本品の有効性に国内外差が認められていないこと。
- MM-003 試験及び MM-001 試験において、本品の細胞動態に国内外差は認められていないこと。
- 再発又は難治性の MM の診断及び治療体系に国内外差は認められていないこと。

²⁰⁾ Kaplan-Meier 法による推定に基づく無作為化後 6、12、18、24 カ月、30 カ月及び 36 カ月時点での全生存率はそれぞれ 75.0%、50.0%、50.0%、50%、NE 及び NE であった。

²¹⁾ Kaplan-Meier 法による推定に基づく無作為化後 6、12、18、24 カ月、30 カ月及び 36 カ月時点での全生存率はいずれも 100% であった。

表7 日本人集団と全体集団の有効性の比較
(MM-003 試験、IRC 判定、ITT 集団、2022 年 4 月 18 日データカットオフ)

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

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

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

*3 : LD化学療法開始前 (本品投与前) にPDと判定された。

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MM-003 試験の主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、本品群で標準治療群と比較して統計学的に有意な差が認められたことから、本品の有効性は示されたと考える。

OS の結果について、無作為化後一定期間において本品群での死亡が標準治療群に比べて多い傾向が認められたが (図 2)、以下の点を考慮すると、本品により OS が短縮すると判断するほどの根拠は認められていないと考える。

- MM-003 試験では、①本品投与前までに病勢コントロールのためのブリッジング療法は 1 サイクルのみとされていたこと、②試験に組入れられた患者の 8 割以上が MM 疾患進行に関するハイリスク因子¹⁹⁾を有していたこと、及び③無作為化後 6 カ月間の本品群の死亡のうち半数以上が本品投与前の死亡であったことから、本品群における本品投与前の死亡症例においてはブリッジング療法が不十分であった可能性があると考え。
- OS について、本品投与前例を対象とした安全性解析対象集団では、ランダム化後の患者の脱落は比較可能性を低下させ、また群間差の結果にバイアスを生じさせた可能性があり、その結果解釈には限界があるものの、その Kaplan-Meier 曲線 (図 4) において、無作為化後 12 カ月時点までは標準治療群と比較し生存割合に大きな差異は認められず、その後、本品群の方が標準治療群よりも生存割合が一貫して高い傾向が認められたこと。

また、無作為化後 30 カ月以降、観察期間が長くなるにつれて、本品群と標準治療群の OS の差が縮まる傾向が認められたことについては (図 2)、標準治療群の OS が本品のクロスオーバー投与を受けたことによる影響が考えられるとの申請者の説明は理解できると考える。

以上より、MM-003 試験の結果から 2~4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM に対する本品の有効性は示されたと判断した。ただし、MM-003 試験において、無作為化後一定期間において本

品群での死亡が標準治療群に比べて多い傾向が認められたこと及び当該死亡例の患者背景等の詳細については、本品による治療の実施を判断する上で重要な情報と考えることから、最新の OS の結果とともに資材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。

6.R.2 安全性について(有害事象については、「8. 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、2~4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者に対する本品投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認効能に対する承認時に注意が必要と判断された有害事象²²⁾と同様であり、本品の投与にあたっては、既承認効能と同様に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、2~4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者においても本品は忍容可能であると判断した。

6.R.2.1 本品の安全性プロファイルについて

申請者は、2~4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者に対する本品の安全性について、以下のように説明している。

MM-003 試験における安全性²³⁾の概要(2022年10月3日データカットオフ)は、表8のとおりであった。

表8 安全性の概要 (MM-003 試験、安全性解析対象集団、2022年10月3日データカットオフ)

	本品群 (無作為化後全期間) 225 例	標準治療群 (無作為化後全期間) 126 例	標準治療群クロスオーバー (本品投与後) 69 例
全有害事象	225 (100)	124 (98.4)	69 (100)
Grade 3 以上の有害事象	215 (95.6)	96 (76.2)	66 (95.7)
重篤な有害事象	116 (51.6)	52 (41.3)	23 (33.3)
死亡に至った有害事象	28 (12.4)	9 (7.1)	6 (8.7)
CRS ^{*1}	197 (87.6)	0	59 (85.5)
Grade 3 以上の CRS	11 (4.9)	0	0
神経系事象 ^{*2}	162 (72.0)	78 (61.9)	39 (56.5)
Grade 3 以上の神経系事象	31 (13.8)	16 (12.7)	6 (8.7)
CART 関連神経毒性 ^{*3}	34 (15.1)	0	14 (20.3)
Grade 3 以上の CART 関連神経毒性	7 (3.1)	0	2 (2.9)
血球減少症 ^{*4}	206 (91.6)	92 (73.0)	62 (89.9)
Grade 3 以上の血球減少症	202 (89.8)	78 (61.9)	62 (89.9)

²²⁾ CRS、血球貪食性リンパ組織球症、神経障害、感染症、血球減少症、過敏症、低 γ グロブリン血症及び TLS

²³⁾ 同意取得時点から本品投与後(本品群)又は標準治療開始後(標準治療群)最低6カ月まで、両群において、すべての有害事象、特別に注目すべき有害事象(CRS、神経毒性、血球減少症、感染症、MAS、自己免疫障害及び二次発がん)及び重篤な有害事象を記録した。以降は、本品群では本品投与後7カ月からPFS追跡中止来院28日後まで、標準治療群では治験治療開始後7カ月から投与終了時来院28日後まで(PFS追跡調査期に移行する患者ではPFS追跡中止来院28日後まで)、Grade3以上の有害事象、特別に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象を記録した。標準治療群に無作為化され、病勢進行と適格性が確認された後に本品の投与を受けることを選択した患者では、標準治療のPFS追跡中止来院28日後から本品投与後最低3カ月間(4カ月の1日目まで)、すべての有害事象、特別に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象を記録した。生存状況追跡調査から治験終了時まで、Grade3以上の有害事象、重篤な有害事象及び特別に注目すべき有害事象で治験治療との関連性が疑われる事象をすべて記録した。

	本品群 (無作為化後全期間) 225 例	標準治療群 (無作為化後全期間) 126 例	標準治療群クロスオーバー (本品投与後) 69 例
感染症*5	141 (62.7)	71 (56.3)	25 (36.2)
Grade 3 以上の感染症	58 (25.8)	26 (20.6)	10 (14.5)

- *1：MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」に該当する有害事象
 *2：MedDRA SOC の「神経系障害」又は「精神障害」に該当する有害事象
 *3：治験責任医師により CART 製品と関連のある神経毒性と判断された有害事象
 *4：表 9 に該当する有害事象
 *5：MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象

表 9 血球減少症として集計した事象一覧

分類	MedDRA PT (MedDRA/J version 24.1)
好中球減少症	好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少、自己免疫性好中球減少症、無顆粒球症、周期性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、骨髓球数減少、骨髓球百分率減少、好中球百分率減少、白血球検査異常
貧血	貧血、大球性貧血、巨赤芽球性貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高色素性貧血、低色素性貧血、白赤芽球性貧血、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、平均赤血球ヘモグロビン減少、平均赤血球容積減少、小球性貧血、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、前赤芽球数減少、赤血球数減少、網状赤血球数減少、網状赤血球百分率減少、鉄芽球性貧血
血小板減少症	血小板減少症、血小板数減少、後天性無巨核球性血小板減少症、無巨核球性血小板減少症、ヘパリン起因性血小板減少症、ヘパリン起因性血小板減少試験陽性、非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症、血小板生成減少、重症熱性血小板減少症候群、血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病
リンパ球減少症	リンパ球減少症、CD4リンパ球減少、Bリンパ球異常、Bリンパ球数異常、Bリンパ球数減少、CD4リンパ球百分率減少、CD4リンパ球異常、CD4/CD8比減少、CD8リンパ球百分率減少、CD8リンパ球異常、CD8リンパ球減少、リンパ球数減少、リンパ球百分率減少、ナチュラルキラーT細胞数減少、形質細胞欠損、形質細胞減少、形質芽球数減少、Tリンパ球数減少
汎血球減少症	汎血球減少症、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性汎血球減少症、赤芽球癆、再生不良性貧血、二血球減少症、骨髓機能不全、血球減少症、赤血球系成熟停止、有熱性骨髓無形成、顆粒球成熟停止、低形成性貧血、骨髓系成熟停止、汎骨髓障害、血小板成熟停止、真性白血球系無形成

MM-003 試験において、標準治療群と比較して本品群（無作為化後全期間）で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、好中球減少症（本品群：188 例（83.6%）、標準治療群：57 例（45.2%）、以下、同順）、貧血（151 例（67.1%）、46 例（36.5%））、血小板減少症（127 例（56.4%）、37 例（29.4%））、サイトカイン放出症候群（197 例（87.6%）、0 例（0%））、悪心（113 例（50.2%）、34 例（27.0%））、便秘（64 例（28.4%）、10 例（7.9%））、低カリウム血症（78 例（34.7%）、15 例（11.9%））、低リン血症（76 例（33.8%）、10 例（7.9%））であった。標準治療群と比較して本品群で発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（182 例（80.9%）、51 例（40.5%））、貧血（114 例（50.7%）、24 例（19.0%））、血小板減少症（100 例（44.4%）、23 例（18.3%））、リンパ球減少症（69 例（30.7%）、24 例（19.0%））、白血球減少症（69 例（30.7%）、13 例（10.3%））、低リン血症（49 例（21.8%）、3 例（2.4%））であった。標準治療群と比較して本品群で発現割合が 3%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（11 例（4.9%）、1 例（0.8%））及びサイトカイン放出症候群（10 例（4.4%）、0 例（0%））であった。標準治療群と比較して本品群で 1%以上多く認められた死亡に至った有害事象は、全身健康状態悪化 8 例（3.6%）、3 例（2.4%））及び敗血症（3 例（1.3%）、0 例（0%））であった。

また、申請者は、本品の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

MM-003 試験における日本人集団及び外国人集団の安全性の概略は表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要
(MM-003 試験の日本人集団及び外国人集団、安全性解析対象集団、2022 年 10 月 3 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	日本人		外国人集団	
	本品群 (無作為化後 全期間) 4 例	標準治療群 (無作為化後 全期間) 5 例	本品群 (無作為化後 全期間) 221 例	標準治療群 (無作為化後 全期間) 121 例
全有害事象	4 (100)	5 (100)	221 (100)	119 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	4 (100)	4 (80.0)	211 (95.5)	92 (76.0)
重篤な有害事象	1 (25.0)	0	115 (52.0)	52 (43.0)
死亡に至った有害事象	1 (25.0)	0	27 (12.2)	9 (7.4)
CRS*1	4 (100)	0	193 (87.3)	0
Grade 3 以上の CRS	1 (25.0)	0	10 (4.5)	0
神経系事象*2	3 (75.0)	1 (20.0)	159 (71.9)	77 (63.6)
Grade 3 以上の神経系事象	1 (25.0)	0	30 (13.6)	16 (13.2)
CART 関連神経毒性*3	1 (25.0)	—	33 (14.9)	—
Grade 3 以上の CART 関連神経毒性	1 (25.0)	—	6 (2.7)	—
血球減少症*4	4 (100)	3 (60.0)	202 (91.4)	89 (73.6)
感染症*5	1 (25.0)	3 (60.0)	140 (63.3)	68 (56.2)
Grade 3 以上の感染症	1 (25.0)	0	57 (25.8)	26 (21.5)

*1: MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」に該当する有害事象

*2: MedDRA SOC の「神経系障害」又は「精神障害」に該当する有害事象

*3: 治験責任医師により CART 製品と関連のある神経毒性と判断された有害事象

*4: 表 9 に該当する有害事象

*5: MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象

MM-003 試験の本品群において、外国人集団と比較して、日本人集団で発現割合が 20%以上高く、かつ日本人集団の 2 例以上に認められた事象は、リンパ球減少症、貧血、白血球減少症、血小板減少症、発熱性好中球減少症であった。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は、本品群の日本人患者 1 例¹⁾に、サイトカイン放出症候群、意識レベルの低下、真菌感染、敗血症、上室性頻脈、振戦及び心室性頻脈が認められた。

日本人患者数が限られているため日本人集団と外国人集団の比較には限界があるものの、日本人集団での本品投与時の安全性に新たな懸念は示されておらず、安全性上の管理に影響を及ぼすような安全性プロファイルの違いはないと考える。

さらに、申請者は、2~4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM における本品の安全性プロファイルと既承認効能における本品の安全性プロファイルの違いについて、以下のように説明している。

2~4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM を対象とした MM-003 試験の本品群及び既承認効能の 3 レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の MM を対象とした MM-001 試験の安全性の概要は表 11 のとおりである。MM-003 試験の本品群全体と 2 レジメンの前治療歴のある部分集団の安全性プロファイルは既承認効能で認められた安全性プロファイルと同様であった。

表 11 既承認効能の試験との比較
(MM-003 試験*1、MM-001 試験*2、安全性解析対象集団)

	MM-003 試験		MM-001 試験
	2 レジメン	全体	
	本品群 71 例	本品群 225 例	本品群 137 例
全有害事象	71 (100.0)	225 (100)	137 (100)
Grade 3 以上の有害事象	67 (94.4)	211 (93.8)	136 (99.3)
重篤な有害事象	28 (39.4)	101 (44.9)	94 (68.6)
死亡に至った有害事象	7 (9.9)	28 (12.4)	35 (25.5)
CRS*3	61 (85.9)	197 (87.6)	116 (84.7)
Grade 3 以上の CRS	2 (2.8)	11 (4.9)	7 (5.1)
神経系事象*4	37 (52.1)	132 (58.7)	91 (66.4)
Grade 3 以上の神経系事象	8 (11.3)	26 (11.6)	18 (13.1)
CART 関連神経毒性*5	5 (7.0)	34 (15.1)	24 (17.5)
Grade 3 以上の CART 関連神経毒性	1 (1.4)	7 (3.1)	5 (3.6)
血球減少症*6	65 (91.5)	203 (90.2)	133 (97.1)
Grade 3 以上の血球減少症	63 (88.7)	197 (87.6)	132 (96.4)
感染症*7	32 (45.1)	124 (55.1)	95 (69.3)
Grade 3 以上の感染症	10 (14.1)	48 (21.3)	35 (25.5)

*1：2022 年 10 月 3 日データカットオフ

*2：2020 年 12 月 21 日データカットオフ

*3：MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」に該当する有害事象

*4：MedDRA SOC の「神経系障害」又は「精神障害」に該当する有害事象

*5：治験責任医師により CART 製品と関連のある神経毒性と判断された有害事象

*6：表 9 に該当する有害事象

*7：MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MM-003 試験において、標準治療群と比較して本品群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等に対しては注意が必要である。安全性の国内外差について、日本人患者における本品の投与経験は限られており、国内外差を厳密に比較することには限界があるが、外国人集団と比較して明確な差異は認められなかった。また、MM-003 試験の本品群では、既承認効能の 3 レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の MM を対象とした MM-001 試験と比較して安全性プロファイルの明らかな違いはなく、高頻度の CRS 等の重篤な有害事象が本品投与後に認められており、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。

一方で、上記の有害事象はいずれも本品の既知の有害事象であること、既に添付文書において定期的に血液検査を実施することが注意喚起されていること等を考慮すると、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、2~4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者においても本品は忍容可能であると判断した。

6.R.3 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、以下のように設定されていた。

〔効能、効果又は性能〕（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）

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
- ・ 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む ~~2~~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

また、〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉の項は、以下のように設定されていた。

〈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。

機構は、「6.R.1 有効性について」及び「6.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、〔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〉を申請時のとおり設定することが適切であると判断した。

6.R.3.1 本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

国内外の診療ガイドラインにおいて、2 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM に対する治療法としての本品の記載はなかった。

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。

MM 患者の OS は近年承認された治療薬やその併用療法の導入により改善が認められているが、MM は治療が困難な、再発を繰り返す難治性の疾患であり、既存の治療薬に耐性を示す患者に対しては新規作用機序の治療薬が必要である（Blood Cancer J 2020;10: 94、Lancet Oncol 2021; 22: e105-18）。再発又は難治性の MM に関する治療について、近年、様々な治療薬が承認されたことにより、選択肢は多岐にわたる。NCCN ガイドライン（v.3.2023）における推奨される治療選択肢には、通常、デキサメタゾンと様々な作用機序を有する 2 剤以上の薬剤（免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤、抗 CD38 モノクローナル抗体製剤等）との併用が含まれる。特に、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は主要な薬剤であり、これらの 3 つの薬剤を用いる治療が最初の 2 レジメンまでに使用されることが増えている（Lancet Oncol 2021; 22: e105-18）。一方で、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の前治療歴のある再発又は難治性 MM に対する治療選択肢は限られており、当該患者に対する既存治療の PFS 中央値は 3.5～4.6 カ月、OS 中央値は 12.4～14.7 カ月と報告されている（Leukemia 2022; 36: 1371-6、Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020; 20:1-7、Blood Cancer J 2022; 12: 98 等）。したがって、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の前治療歴のある再発又は難治性 MM に対するアンメットメディカルニーズが存在し、新たな治療法が求められている。

以上の状況において、MM-003 試験の結果、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の MM 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（6.R.1 及び 6.R.2 参照）、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の [効能、効果又は性能] について、MM-003 試験の結果に基づき設定することは可能である。

6.R.4 用法及び用量又は使用方法について

本申請において、本品の申請 [用法及び用量又は使用方法] は、既承認と同一の内容が設定されていた。

申請者は本品の [用法及び用量又は使用方法] の設定根拠について、以下のように説明している。

MM-003 試験の本品の投与量は、抗 BCMA CAR 発現 T 細胞として $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$ 個とされており、既承認の [用法及び用量又は使用方法] の $280 \times 10^6 \sim 540 \times 10^6$ 個と異なっている。しかしながら、既承認用量の範囲外の投与量で投与された患者は $174.9 \times 10^6 \sim 183.8 \times 10^6$ 個が投与された患者 3 例のみであり、MM-003 試験の他の本品が投与されたほとんどの患者が既承認用量の範囲内で本品が投与されたことを踏まえ、本品の有効性及び安全性が確認された MM-003 試験の結果に基づき、2 レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の MM に対する [用法及び用量又は使用方法] として既承認効能と同一の内容を設定することは適切と判断とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能であり、「6.R.1 有効性について」及び「6.R.2 安全性について」における検討も踏まえ、2 レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の MM に対する本品の [用法及び用量又は使用方法] として既承認と同一の内容を設定することは可能と判断した。

7. 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、MM-003 試験において、2 レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の MM における本品の安全性プロファイルは、既承認効能における本品の安全性プロファイルと同様であること（6.R.2.1 参照）等から、既承認効能で実施中の、本品が投与されたすべての患者を対象とした製造販売後データベース調査²⁴⁾において、2 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM も対象に加えると説明している。

²⁴⁾ <安全性の検討事項>

CRS、神経系事象、血球減少、低 γ グロブリン血症、感染症、血球貪食性リンパ組織球症、過敏症、二次発がん（レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異に起因する発がんを含む）、TLS、妊娠及び授乳への影響、長期の安全性、高齢者での安全性

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の 2 レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者に対する本品の投与経験は極めて限られていること等から、申請者が計画している製造販売後データベース調査を実施し、安全性等に関する情報を収集するとともに、得られた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。

製造販売後の製造販売後データベース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。

8. 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で認められた主な有害事象は以下のとおりであった。

8.1 国際共同第Ⅲ相試験 (MM-003 試験)

安全性解析対象集団 (2022 年 10 月 3 日データカットオフ) において、無作為化後に発現した有害事象は本品群の 225/225 例 (100%)、標準治療群の 124/126 例 (98.4%)、標準治療群クロスオーバー後 (本品投与後) は 69/69 (100%) に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、本品群で 224/225 例 (99.6%)、標準治療群で 105/126 例 (83.3%)、標準治療群クロスオーバー後は 69/69 例 (100%) に認められた。また、本品との因果関係が否定できない有害事象は、本品群で 217/225 例 (96.4%)、標準治療群クロスオーバー後で 65/69 例 (94.2%) に認められた。いずれかの群での発現割合が 10%以上の有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群での発現割合が 10%以上の有害事象
(MM-003 試験、安全性解析対象集団、2022 年 10 月 3 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	本品群 (無作為化後全期間) 225 例		標準治療群 (無作為化後全期間) 126 例		標準治療群クロスオーバー (本品投与後) 69 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	225 (100)	215 (95.6)	124 (98.4)	96 (76.2)	69 (100)	66 (95.7)
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	188 (83.6)	182 (80.9)	57 (45.2)	51 (40.5)	57 (82.6)	57 (82.6)
貧血	151 (67.1)	114 (50.7)	46 (36.5)	24 (19.0)	37 (53.6)	34 (49.3)
血小板減少症	127 (56.4)	100 (44.4)	37 (29.4)	23 (18.3)	39 (56.5)	32 (46.4)
リンパ球減少症	72 (32.0)	69 (30.7)	26 (20.6)	24 (19.0)	22 (31.9)	22 (31.9)
白血球減少症	70 (31.1)	69 (30.7)	17 (13.5)	13 (10.3)	26 (37.7)	25 (36.2)
胃腸障害						
悪心	113 (50.2)	3 (1.3)	34 (27.0)	0	16 (23.2)	0
下痢	79 (35.1)	4 (1.8)	31 (24.6)	4 (3.2)	19 (27.5)	0
便秘	64 (28.4)	0	10 (7.9)	0	6 (8.7)	0
嘔吐	48 (21.3)	0	11 (8.7)	0	10 (14.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	65 (28.9)	3 (1.3)	44 (34.9)	3 (2.4)	12 (17.4)	1 (1.4)
発熱	64 (28.4)	2 (0.9)	22 (17.5)	1 (0.8)	14 (20.3)	0
末梢性浮腫	35 (15.6)	0	20 (15.9)	4 (3.2)	9 (13.0)	0
無力症	27 (12.0)	1 (0.4)	13 (10.3)	1 (0.8)	4 (5.8)	0
代謝および栄養障害						
低カリウム血症	78 (34.7)	12 (5.3)	15 (11.9)	1 (0.8)	20 (29.0)	2 (2.9)
低リン血症	76 (33.8)	49 (21.8)	10 (7.9)	3 (2.4)	20 (29.0)	9 (13.0)

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	本品群 (無作為化後全期間) 225 例		標準治療群 (無作為化後全期間) 126 例		標準治療群クロスオーバー (本品投与後) 69 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低マグネシウム血症	51 (22.7)	2 (0.9)	7 (5.6)	1 (0.8)	14 (20.3)	1 (1.4)
食欲減退	48 (21.3)	4 (1.8)	16 (12.7)	0	4 (5.8)	0
低カルシウム血症	44 (19.6)	10 (4.4)	7 (5.6)	2 (1.6)	14 (20.3)	2 (2.9)
低ナトリウム血症	24 (10.7)	11 (4.9)	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (7.2)	2 (2.9)
高トリグリセリド血症	22 (9.8)	5 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	9 (13.0)	3 (4.3)
神経系障害						
頭痛	58 (25.8)	0	24 (19.0)	1 (0.8)	11 (15.9)	1 (1.4)
浮動性めまい	26 (11.6)	1 (0.4)	10 (7.9)	0	8 (11.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	12 (5.3)	0	16 (12.7)	0	1 (1.4)	0
振戦	9 (4.0)	0	5 (4.0)	0	7 (10.1)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	51 (22.7)	2 (0.9)	19 (15.1)	2 (1.6)	7 (10.1)	0
背部痛	44 (19.6)	1 (0.4)	22 (17.5)	2 (1.6)	5 (7.2)	2 (2.9)
四肢痛	32 (14.2)	1 (0.4)	21 (16.7)	1 (0.8)	6 (8.7)	1 (1.4)
筋痙縮	10 (4.4)	0	16 (12.7)	3 (2.4)	2 (2.9)	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	30 (13.3)	4 (1.8)	9 (7.1)	0	4 (5.8)	1 (1.4)
肺炎	24 (10.7)	16 (7.1)	9 (7.1)	5 (4.0)	2 (2.9)	2 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	39 (17.3)	3 (1.3)	28 (22.2)	2 (1.6)	11 (15.9)	0
咳嗽	39 (17.3)	0	17 (13.5)	0	7 (10.1)	0
免疫系障害						
CRS	197 (87.6)	11 (4.9)	0	0	59 (85.5)	0
血管障害						
高血圧	39 (17.3)	21 (9.3)	14 (11.1)	4 (3.2)	11 (15.9)	7 (10.1)
低血圧	34 (15.1)	3 (1.3)	9 (7.1)	1 (0.8)	8 (11.6)	0
精神障害						
不眠症	39 (17.3)	1 (0.4)	22 (17.5)	3 (2.4)	5 (7.2)	0
錯乱状態	23 (10.2)	3 (1.3)	6 (4.8)	1 (0.8)	7 (10.1)	2 (2.9)
心臓障害						
頻脈	23 (10.2)	0	3 (2.4)	0	5 (7.2)	0

重篤な有害事象は、本品群で 116/225 例 (51.6%)、標準治療群で 52/126 例 (41.3%)、標準治療群クロスオーバー後で 23/69 例 (33.3%) に認められた。本品群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 15 例、発熱 11 例、CRS 10 例、全身健康状態悪化及び発熱性好中球減少症各 9 例、急性腎障害及び錯乱状態各 6 例、好中球減少症、血球貪食性リンパ組織球症、COVID-19、敗血症、インフルエンザ及び病的骨折各 5 例、COVID-19 肺炎、骨髄異形成症候群、意識レベルの低下及び高カルシウム血症各 4 例、失語症、脳症、背部痛及び深部静脈血栓症各 3 例、菌血症、気管支肺アスペルギルス症、医療機器関連菌血症、带状疱疹、ライノウイルス感染、レンサ球菌性敗血症、上気道感染、細菌性尿路感染、無力症、基底細胞癌、乳癌、悪性黒色腫、形質細胞性白血病、扁平上皮癌、血小板減少症、注意力障害、記憶障害、痙攣発作、傾眠、脊髄圧迫、失神、関節痛、骨痛、腎不全、呼吸困難、胸水、呼吸不全、譫妄、TLS、悪心及び転倒各 2 例であった。このうち、CRS 10 例、血球貪食性リンパ組織球症及び錯乱状態各 5 例、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び意識レベルの低下各 4 例、敗血症及び失語症各 3 例、肺炎、脳症、記憶障害、傾眠、発熱及び骨髄異形成症候群各 2 例、気管支肺アスペルギルス症、COVID-19 肺炎、インフルエンザ、ライノウイルス感染、レンサ球菌性敗血症、血小板減少症、注意力障害、痙攣発作、失神、無力症及び TLS 各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

標準治療群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎6例、COVID-19肺炎及び全身健康状態悪化各4例、インフルエンザ及び心房細動各3例、COVID-19、レジオネラ菌性肺炎、末梢性浮腫、発熱性好中球減少症、血小板減少症、脊髄圧迫、背部痛、関節痛、四肢痛、急性腎障害及び下痢各2例であった。このうち、COVID-19肺炎、血小板減少症及び末梢性浮腫各2例、インフルエンザ、発熱性好中球減少症及び下痢各1例は試験治療との因果関係が否定されなかった。

標準治療群クロスオーバー症例で2例以上に認められた重篤な有害事象は、敗血症及び錯乱状態各3例、肺炎、皮膚有棘細胞癌、好中球減少症、傾眠及び譫妄各2例であった。このうち、錯乱状態3例、傾眠2例、敗血症、肺炎、好中球減少症及び譫妄各1例は本品との因果関係が否定されなかった。

9. 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

9.1 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。

9.2 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（CTD5.3.5.1-1）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。

10. 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2つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性のMM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、2つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の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 5 年 10 月 18 日

申請品目

[販 売 名] アベクマ点滴静注
[一般的名称] イデカブタゲン ビクルユーセル
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 3 月 14 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「6.R.1 有効性について」の項における検討の結果、2～4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者を対象とした MM-003 試験において、主要評価項目である PFS について、本品群で標準治療群と比較して統計学的に有意な差が認められたこと等から、2～4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM に対する本品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「6.R.2 安全性について」の項における検討の結果、2～4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者に対する本品投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認効能に対する承認時に注意が必要と判断された有害事象²⁵⁾と同様であり、本品の投与にあたっては、既承認効能と同様に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。

²⁵⁾ CRS、血球貪食性リンパ組織球症、神経障害、感染症、血球減少症、過敏症、低 γ グロブリン血症及び TLS（令和 3 年 11 月 17 日付け審査報告書 アベクマ点滴静注）

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「6.R.3 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、[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>を以下のとおり設定することが適切であると判断した。

[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 2 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した

<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。

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「6.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]として既承認と同一の内容を設定することは適切と判断した。

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。

1.5 製造販売後調査計画(案)について

申請時には、2 レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の MM における本品の安全性プロファイルは既承認効能における本品の安全性プロファイルと同様である等の理由から、表 13 に示す製造販売後調査計画案が提示された。本品の初回承認時に計画された製造販売後データベース調査の対象患者を、2 レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の MM に拡大し、本品が投与された全例を対象とする計画である。

機構は、既承認効能及び本申請における追加効能の患者を合わせて予定症例数を 200 例とすることで本品の再発又は難治性の MM に対する安全性及び有効性に関するデータの収集は可能であり、審査報告(1)の「7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項で検討したとおり、製造販売後調査の計画については、申請者の計画どおり設定することで差し支えないと判断した。

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。

表 13 製造販売後調査の骨子

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

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
10	脚注 17)	標準治療群で本品のクロスオーバー投与を受けた患者の OS について、本品製造のための白血球アフエレーシス実施日で打切りとする方法。	標準治療群で本品のクロスオーバー投与を受けた患者の OS について、本品製造のための白血球アフエレーシス実施日で打切り等とする方法。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を以下の効能、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する。なお、再審査期間は残余期間（令和 14 年 1 月 19 日まで）と設定する。

[効能、効果又は性能]

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- BCMA 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む ~~23~~ 2 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した
(既承認の内容に下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフエレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフエレーシス

白血球アフエレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフエレーシス産物の輸送

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

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

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

4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の5日前から以下のリンパ球除去化学療法を行う。シクロホスファミド（無水物換算）として300 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として30 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現 T 細胞として、体重を問わず目標投与数 450 × 10⁶ 個を、10 mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR 発現 T 細胞として 280 × 10⁶ ~ 540 × 10⁶ 個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

（変更なし）

[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
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
BTZ		ボルテゾミブ
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
CFZ		カルフィルゾミブ
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
DARA		ダラツムマブ (遺伝子組換え)
DEX		デキサメタゾン
DPd		ダラツムマブ (遺伝子組換え)、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用
DVd		ダラツムマブ (遺伝子組換え)、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation	欧州血液骨髄移植学会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EHA	European Hematology Association	欧州血液学会議
ELO		エロツズマブ (遺伝子組換え)
EPd		エロツズマブ (遺伝子組換え)、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用
FLC	free light chain	遊離軽鎖
ICU	intensive care unit	集中治療室
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
IPCW	inverse probability of censoring weighted	
IRC	Independent Response Committee	独立治療効果判定委員会
IRd		イキサゾミブクエン酸エステル、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用
IXA		イキサゾミブクエン酸エステル
Kd		カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの併用
LEN		レナリドミド
LD 化学療法	lymphodepleting chemotherapy	リンパ球除去化学療法
MAS	Macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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
MM-001 試験		BB2121-MM-001 試験
MM-003 試験		BB2121-MM-003 試験
MR	minimal response	最小奏効
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	

NE	not evaluable	効果判定データがない、又は判定不能
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
POM		ポマリドミド
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
scFv	single-chain variable fragment	単鎖可変領域
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
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		アベクマ点滴静注