

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
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 12 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和 8 年 6 月 29 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、この内容で薬事審議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 9 月 25 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 8 年 6 月 15 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 7 年 9 月 12 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] (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: (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、本品目の免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む 1 レジメン以上の前治療歴を有するレナリドミド難治性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
- 免疫調節薬及び、~~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 13~~つ以上の前治療歴を有し、レナリドミドに対して難治性かつ、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

(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（-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 8 年 4 月 20 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 7 年 9 月 12 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、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
- 免疫調節薬及び、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 13 つ以上の前治療歴を有し、レナリドミドに対して難治性かつ、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

(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 (－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 0.75×10^6 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。

（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.....	4
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	4
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	27
8.	臨床試験において認められた有害事象等	28
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.....	31
10.	審査報告（1）作成時における総合評価	31

[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、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 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 2022 年 9 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 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

申請者により、再発又は難治性の MM に対する本品の臨床開発として、1～3 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MMY3002 試験）が 2020 年 6 月から実施された。

米国では、MMY3002 試験を主要な試験成績として、2024 年 4 月に「CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) 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, who have received at least 1 prior line of therapy, including a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent, and are refractory to lenalidomide.」を効能・効果として承認された。

EU では、MMY3002 試験を主要な試験成績として、2024 年 4 月に「CARVYKTI is indicated for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least one prior therapy, including an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor, have demonstrated disease progression on the last therapy, and are refractory to lenalidomide.」を効能・効果として承認された。

本邦では、申請者により、MMY3002 試験への日本人患者の組入れが 20 年 月から開始された。

今般、MMY3002 試験を主要な試験成績として、免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む 1 レジメン以上の前治療歴を有するレナリドミド難治性の再発又は難治性の MM に関する効能、効果又は性能を追加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

「効力又は性能を裏付ける試験に関する資料」として、本品の BCMA 結合ドメインと BCMA の結合様式を評価する *in vitro* 試験成績等が参考資料として提出された。当該資料について審査を行った結果、本品の CAR が多量体を形成し BCMA に結合することを確認した。

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り、「非臨床安全性に関する資料」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

「製品の体内動態に関する資料」として、MMY3002 試験等の成績が提出された。初回承認時に提出された MMY2001 試験の成績と末梢血中の本品由来の遺伝子レベルに基づく体内動態が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。また、参考資料として海外第Ⅱ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 (NCT 番号)	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	MMY3002 (NCT04181827)	Ⅲ	再発又は難治性の MM 患者	①208例 ②211例	①本品群 抗 BCMA CAR 発現生 T 細胞 として 0.75×10^6 個/kg (範囲: $0.5 \sim 1.0 \times 10^6$ 個/kg) 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、PVd 療法又は DPd 療法の いずれかの標準治療を治験担 当医師の決定により実施	有効性 安全性
参考	海外	MMY2003 (コホート A 及び コホート B) (NCT04133636)	Ⅱ	再発又は難治性の MM 患者	コホート A : 20 例 コホート B : 19 例	抗 BCMA CAR 発現生 T 細胞 として 0.75×10^6 個/kg (範囲: $0.5 \sim 1.0 \times 10^6$ 個/kg) を単回静 脈内投与	有効性 安全性

評価資料とされた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、「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 5.3.5.1.1-1、5.3.5.1.1-2 : MMY3002 試験<2020 年 6 月～実施中 [デ

ータカットオフ日：2024年5月1日] >)

再発又は難治性の MM 患者（目標症例数¹⁾：400 例、各群 200 例）を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした標準治療対照非盲検無作為化比較試験（MMY3002 試験）が、16 の国又は地域²⁾の 81 施設（日本 8 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

＜選択基準＞	
•	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。
➢	プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む 1～3 レジメンの前治療歴を有する（導入療法は造血幹細胞移植及び維持療法の有無を問わず 1 レジメンとする）。
➢	各レジメンの治療サイクルは、最良治療効果が PD でなければ、1 サイクル以上の投与を完了していなければならない。
➢	IMWG 規準による治験担当医師の効果判定に基づき、直近の治療レジメン 6 カ月以内の PD のエビデンスが記録されている。
➢	前治療歴が 1 レジメンのみである患者は、造血幹細胞移植から 36 カ月以内、又は移植を受けていない場合は初期治療から 42 カ月以内に疾患進行が認められていること。
➢	IMWG 規準によりレナリドミド難治性である（MR 以上が得られない、又はレナリドミドによる治療中又は治療の完了後 60 日以内に疾患進行が確認された）。維持療法として投与されたレナリドミドの投与期間中又は最終投与後 60 日以内の疾患進行は、本基準に合致する。2 レジメン以上の前治療歴を有する患者は、直近の前治療でレナリドミド難治性を示す必要はない。
•	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。
➢	血清 M タンパク 0.5 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 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＞	
•	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。

MMY3002 試験は、スクリーニング期、治療期及び追跡調査期（本品では投与後観察期（本品投与後 1 日から 112 日まで）及び治療後観察期（本品投与後 112 日～治験終了時³⁾））から構成された。スクリーニング期の無作為化前 28 日以内に治験参加の適格性評価を実施し、約 400 例が本品群又は標準治療（PVd⁴⁾又はDPd⁵⁾）群のいずれかに 1:1 で無作為化された。層別因子は、治験担当医師の選択治療（PVd、DPd）、ISS による病期（I、II、III）及び前治療のレジメン数（1、2 又は 3）とされた。

¹⁾ 主要評価項目である PFS の中央値として、本品群は 20 カ月、標準治療群は 13 カ月（MM 患者対象の過去の 2 つの他剤の臨床試験結果を参考）を仮定し（標準治療群に対する本品群のハザード比として 0.65）、有意水準両側 5%の下、検出力 90%を確保するために必要なイベント数として 250 イベントと算出され、目標イベント数を達成するために約 400 例（本品群 200 例、標準治療群 200 例）が目標症例数とされた。

²⁾ ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、スウェーデン、英国、米国、オーストラリア、イスラエル、日本及び韓国

³⁾ 約 250 件の死亡が発生した時点で治験終了とされた。

⁴⁾ 1 サイクルを 21 日間として、ボマリドミド 4mg/日を各サイクルの第 1～14 日目に経口投与。ボルテゾミブ 1.3 mg/m²を第 1～8 サイクルは第 1、4、8 及び 11 日目、第 9 サイクル以降は第 1 及び 8 日目に皮下投与。DEX 20 mg/日（75 歳以下）又は 10 mg/日（75 歳超）を第 1～8 サイクルは第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目、第 9 サイクル以降は第 1、2、8 及び 9 日目に経口投与。

⁵⁾ 1 サイクルを 28 日間として、ダラツムマブ 1,800 mg を第 1 及び 2 サイクルは週 1 回、第 3～6 サイクルは 2 週に 1 回、

本品群に割り付けられた後、本品投与前に疾患進行が確認された患者では、治験担当医師が、潜在的リスク、利益及び別の治療選択肢を考慮し、本品投与が適切と判断した上で治験担当医師の要請を治験依頼者が承認した場合、本品投与を可とした。これらの患者では、疾患進行が確認された時点で PFS イベントが観察されたと判断し、次治療として本品を投与することとされた。

本品群では、無作為化後 3～6 日目にアフエレーシスを実施した。アフエレーシス実施後、無作為化から 7 日以内にブリッジング治療として PVd 又は DPd の投与を開始し、1 サイクル以上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/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² 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。なお、白血球アフエレーシス及び 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⁶⁾ が設定された。

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 0.75×10⁶ 個/kg (範囲：0.5～1.0×10⁶ 個/kg、最大用量 1.0×10⁸ 個) を目標用量として単回静脈内投与することとされた。

標準治療群では、無作為化から 7 日以内に PVd 又は DPd のいずれかの投与を開始し、疾患進行の確認、死亡、許容できない毒性、同意の撤回又は治験終了まで投与を継続することとされた。

無作為化された 419 例 (本品群 208 例、標準治療群 211 例) 全例が 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。このうち、標準治療群 3 例 (同意撤回、疾患進行による死亡及び入院のため治療開始しなかった各 1 例) を除いた、416 例 (本品群 208 例、標準治療群 208 例) が安全性解析対象集団とされた。本品投与に特有の事象については、本品群 208 例のうち、本品投与前に治験製品の投与を中止した 32 例 (ブリッジング治療開始から LD 化学療法開始前までに中止 30 例 (疾患進行 28 例、死亡 2 例)、LD 化学療法から本品投与までに中止 2 例⁷⁾ (疾患進行 2 例)) を除く 176 例⁸⁾ 及び次治療として本品投与を受けた 20 例⁹⁾ の計 196 例 (本品投与集団) で検討することとされた。なお、日本人患者は ITT 集団には 19 例 (本品群 5 例、標準治療群 14 例)、安全性解析対象集団には 18 例 (本品群 5 例、標準治療群 13 例) 含まれていた。

有効性の主要評価項目は、IMWG 基準 (Lancet Oncol 2016; 17: e328-46) に基づく中央判定による PFS¹⁰⁾ と設定された。

第 7 サイクル以降は 4 週に 1 回皮下投与。ポマリドミド 4 mg/日を各サイクルの第 1～21 日目に経口投与。DEX 40 mg/週 (75 歳以下) 又は 20 mg/週 (75 歳超) を経口又は静脈内投与。

⁶⁾ 白血球アフエレーシス前の禁止規定：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、エビ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薬による 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。

LD 化学療法前の禁止規定：①21 日以内のダラツムマブの投与、②14 日以内のボルテゾミブの投与、③7 日以内のポマリドミドの投与、④7 日以内のデキサメタゾンの投与。

⁷⁾ 2 例のうち 1 例は、ブリッジング治療最終投与日と入力されるべきところ、LD 化学療法後 3 日と入力された。当該患者は、実際はブリッジング治療開始からリンパ球除去化学療法開始前までに治験製品の投与を中止した。

⁸⁾ 被験製品として本品投与を受けた患者 (176 例) のうち、6 例には出荷規格を満たしていない本品が投与された。理由及び例数は、CAR 発現生 T 細胞数が規定範囲 (0.5～1.0×10⁶ 個/kg) を下回った (2 例)、*in vitro* がん細胞傷害性で活性が基準値を下回った (1 例)、増殖性レンチウイルスの基準を満たさなかった (1 例)、エンドトキシンの基準を満たさなかった (1 例)、形質導入効率が基準値を上回った (1 例) であった。

⁹⁾ 次治療として本品投与を受けた患者 (20 例) のうち、2 例は出荷規格を満たしていない本品が投与された。

¹⁰⁾ 無作為化割付け日から、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された。IMWG 基準に基づく中央判定による疾患評価は、標準治療群では PVd は 21 日ごと、DPd は 28 日ごとに実施す

PFS について、有効性の評価を目的とした中間解析及び最終解析が、それぞれ約 188 件及び約 250 件の PFS イベントに達した時点で実施される計画とされた。

有効性について、中間解析（2022 年 11 月 1 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。

表 3 PFS の中間解析結果
(中央判定、ITT 集団、2022 年 11 月 1 日データカットオフ)

	本品群 208 例	標準治療群 211 例
PFS イベント (%)	65 (31.3)	122 (57.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [22.83, NE]	11.79 [9.66, 13.77]
ハザード比 [98.09%CI] *1	0.40 [0.28, 0.58]	
両側 p 値*2,*3	<0.0001	

*1：治験担当医師の選択治療（PVd、DPd）、ISS による病期（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）及び前治療のレジメン数（1、2 又は 3）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

*2：層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の因子を層別因子とした層別ログランク検定

*3：試験全体の両側有意水準 0.05。複数時点の検定の多重性の調整方法として、O'Brien-Fleming 型の Lan-DeMets の α 消費関数を用い、中間解析時の両側有意水準は 0.0191 とした。

ることとされ、本品群ではブリッジング治療期間はブリッジング治療が PVd の場合は 21 日ごと、DPd の場合には 28 日ごとに実施され、本品投与後は 28 日ごとに実施された。なお、同意撤回した患者及び追跡不能となった患者については、それぞれ該当する日の前の最終の疾患評価時点で打ち切りとすることとされた。また、ベースライン以降の評価が一切ない場合には無作為化時点で打ち切りとした。中間事象として、疾患の進行を伴わない MM に対して次の抗骨髄腫治療を開始した患者については、次の抗骨髄腫治療開始前の最後の疾患評価時点で打ち切りとした。

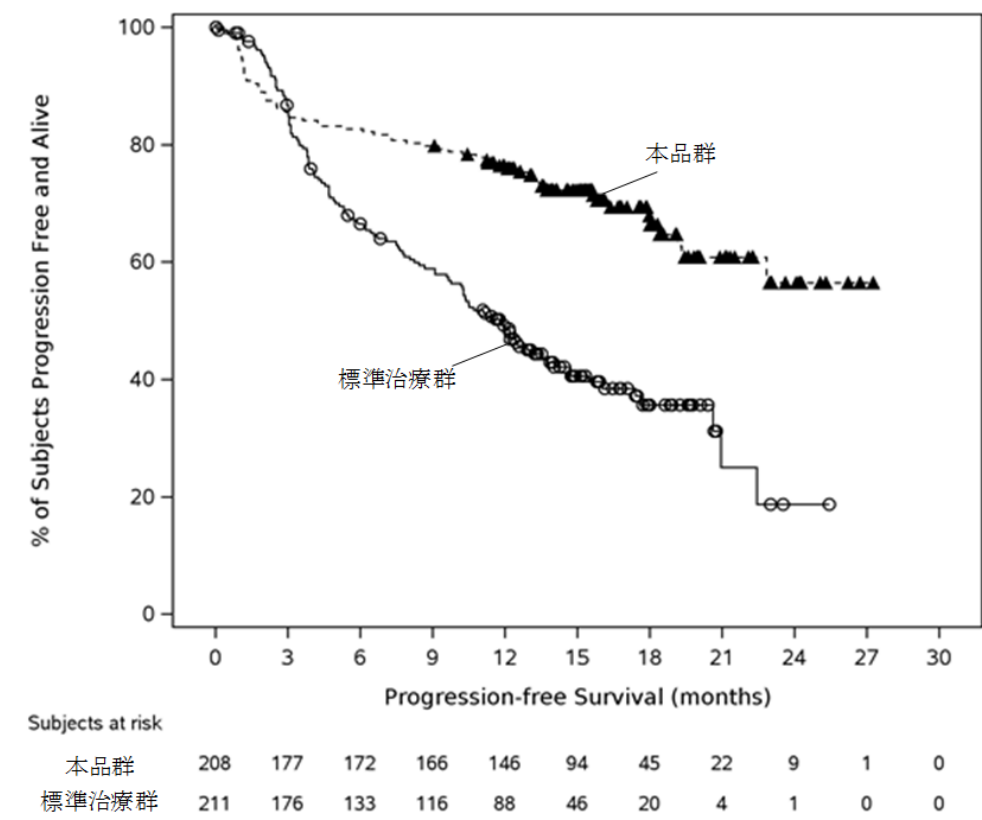


図1 MMY3002 試験の中間解析時点における PFS の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2022 年 11 月 1 日データカットオフ)

安全性に関して、MMY3002 試験では「治験製品投与下で発現した有害事象」¹¹⁾ が定義され、当該事象が有害事象として集計された。

安全性（2024 年 5 月 1 日データカットオフ）について、安全性解析対象集団（本品群 208 例、標準治療群 208 例）において、死亡は本品群 50/208 例（24.0%）、標準治療群 82/208 例（39.4%）に認められた。

本品群で認められた死亡について、本品投与前の死亡は 11/208 例（5.3%）で、死因は、疾患進行 8 例、呼吸不全 1 例及びその他の事象¹²⁾ 2 例（胃腸出血及び肺炎各 1 例）であった。本品投与後の死亡は 39/196

¹¹⁾ 以下の有害事象が、「治験製品の投与下で発現した有害事象」と定義された。

本品群：①被験製品として本品投与に至った患者では、アフエレーシス実施から、本品投与後 112 日以内又は次の抗骨髄腫治療の開始までのいずれか早い方までに発現した有害事象、②本品投与に至らなかった患者及び次治療として本品が投与された患者ではアフエレーシス実施から、ブリッジング治療の最終投与後 30 日以内又は次の抗骨髄腫治療の開始までのいずれか早い方までに発現した有害事象、③発現時期にかかわらず治験終了までに発現した治験製品との因果関係が否定されないと判断された有害事象。

なお、HBV の再活性化及び COVID-19 に関連する感染の事象は、本品投与後 1 年間収集し、遅発性有害事象（二次性悪性腫瘍（MM 以外の新たな原発性悪性腫瘍の発現及び既存の悪性腫瘍の再発）、神経系事象の新たな発現又は増悪、リウマチ性疾患又は他の自己免疫疾患の新たな発現又は増悪、Grade 3 以上の血液学的障害の新たな発現、Grade 3 以上の感染症の新たな発現）は、本品の投与時点から治験終了まで収集した（ただし、二次性悪性腫瘍は無作為化時点から収集）。

標準治療群：①Pvd 又は DPd のいずれかの薬剤の初回投与から最終投与後 30 日以内又は次の抗骨髄腫治療の開始までのいずれか早い方までに発現した有害事象、②発現時期にかかわらず、治験終了までに発現した治験製品との因果関係が否定されないと判断された有害事象。

¹²⁾ 「治験製品の投与下で発現した有害事象」に該当しない事象による死因。治験担当医師により症例報告書に入力された死因が収集された。

例（19.9%）であった。本品投与後 30 日までに認められた死亡は 2 例（脳出血¹³⁾ 及び後腹膜出血¹⁴⁾ 各 1 例）で、本品との因果関係が否定されなかった。本品投与後 31～112 日までに認められた死亡は 9 例で、疾患進行 1 例以外の死因は、COVID-19 肺炎 3 例、肺炎 1 例、その他の事象¹²⁾ 4 例（気管支肺アスペルギルス症、心肺停止、シュードモナス性敗血症及び敗血症各 1 例）であった。このうち、気管支肺アスペルギルス症¹⁵⁾、シュードモナス性敗血症¹⁶⁾ 及び敗血症¹⁷⁾ は本品との因果関係が否定されなかった。本品投与後 113 日以降の死亡は 28 例で、疾患進行 12 例以外の死亡は、COVID-19 肺炎 4 例、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び好中球減少性敗血症各 1 例、その他の事象¹²⁾ 9 例（急性骨髄性白血病、胃腺癌、血管肉腫、CMV 性大腸炎、頭蓋内出血、多臓器機能不全症候群、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、真菌性肺炎及び硬膜下血腫各 1 例）であった。このうち、COVID-19 肺炎 3 例¹⁸⁾ ¹⁹⁾

- ¹³⁾ 6 歳、女性。ブリッジング治療 DPd 2 サイクルを施行し、86 日目に本品を投与。本品投与後 2 日目より血小板減少症（Grade 3）を認め、輸血を施行。7 日目に ICANS（Grade 2）、錯乱状態（Grade 3）及び血小板減少症（Grade 4）を認め、ICANS に対して DEX を投与し、翌日、ICANS は Grade 1、血小板減少症は Grade 3 まで改善。9 日目に CRS（Grade 1）を認め、10 日目に Grade 4 までの悪化並びに TLS（Grade 3）、HLH（Grade 4）及び血小板減少症（Grade 4）を認め、トシリズマブ等を投与、CRS による呼吸不全を認め ICU 管理となる。11 日目に CRS による急性腎障害（Grade 3）を認め、血小板減少に対して輸血を施行。12 日目に DIC（Grade 4）及び胃腸出血（Grade 4）を認め、赤血球輸血及び血小板輸血を施行。同日脳出血のため死亡。
- ¹⁴⁾ 5 歳、女性。ブリッジング治療 PVd 2 サイクルを施行し、60 日目に本品を投与。本品投与後 3 日目に CRS（Grade 1）を認めトシリズマブ、DEX 投与等で 5 日目に改善したが、11 日目に DIC（Grade 4）及び後腹膜出血（Grade 4）を認め、12 日目に死亡。
- ¹⁵⁾ 6 歳、男性。ブリッジング治療 DPd 2 サイクルを施行し、86 日目に本品を投与。本品投与後 4 日目に CRS（Grade 1）を認め、DEX 及びトシリズマブを投与したが、8 日目に Grade 3 までの悪化並びに ICANS（Grade 3）及び HLH（Grade 4）を認め、mPSL、DEX 等のステロイドを投与し、10 日目に肝障害や腎機能の悪化が認められたが CRS や発熱は改善。31 日目に遷延性の血小板減少症（Grade 4）及び好中球減少症（Grade 4）、36 日目に脳症（Grade 3）、40 日目に顔面麻痺を認め、本品との因果関係が否定できない有害事象と判断。41 日目に大腸菌感染症（Grade 3）を認め、抗菌薬を投与。同日に CT 検査で胸水及びアスペルギルスによる感染性結節を認め、抗真菌剤を投与。49 日目に気管支肺アスペルギルスの悪化を認め、死亡。
- ¹⁶⁾ 7 歳、男性。ブリッジング治療 DPd 2 サイクルを施行し、92 日目に本品を投与。本品投与後 7 日目に CRS（Grade 1）及び ICANS（Grade 1）、13 日目に CRS は Grade 2 まで悪化したため、トシリズマブを投与し、翌日に改善。28 日目に CART 関連神経毒性と考えられる脳症（Grade 2）を認め DEX を投与。29 日目に低酸素症（Grade 4）が認められ、ICU 管理となる。36 日目に脳症は Grade 4 までの悪化を認め、本品との因果関係が否定できない有害事象と判断。シタラビン、メトトレキサート及び DEX の髄注を施行。42 日目に敗血症及び CMV 感染症と診断。抗菌薬及び抗ウイルス薬を投与。53 日目に好中球減少症（Grade 3）及び遷延性の血小板減少症（Grade 4）を認め、同日に血液培養で緑膿菌陽性で敗血症と診断。54 日目に緑膿菌による敗血症のため死亡。
- ¹⁷⁾ 6 歳、男性。ブリッジング治療 DPd 1 サイクルを施行し、89 日目に本品を投与。本品投与後 2 日目に ICANS（Grade 1）を認めたが無治療で同日に改善。3 日目にクロストリジウム腸炎（Grade 3）となり、抗菌剤を投与。10 日目に ICANS（Grade 1）、12 日目に CRS（Grade 4）を認め、トシリズマブ及び DEX を投与し CRS は 13 日目に改善。ICANS は 22 日目に改善。30 日目に好中球減少症（Grade 3）を認め、G-CSF を投与。36 日目に敗血症を認め、死亡。
- ¹⁸⁾ 6 歳、男性。ブリッジング治療 DPd 2 サイクルを施行し、79 日目に本品を投与。本品投与後 8 日目に CRS（Grade 1）を認め、12 日目に改善。60 日目に顔面麻痺（Grade 2）を認め、本品関連の神経障害と判断。ステロイドを投与し、一旦改善するも 90 日目に顔面麻痺（Grade 2）の再燃あり。127 日目に多発性神経炎（Grade 3）を認め、本品関連の神経障害と判断。免疫グロブリン製剤及びステロイドを投与し、症状改善傾向。274 日目に遷延性の血小板減少症（Grade 3）、286 日目に COVID-19（Grade 2）を認め、315 日目に COVID-19 肺炎（Grade 3）となり、327 日目に死亡。
- ¹⁹⁾ 5 歳、男性。ブリッジング治療 PVd 3 サイクルを施行し、82 日目に本品を投与。本品投与後 8 日目に CRS（Grade 1）を認め、Grade 2 まで悪化するも対症療法で 11 日目に改善。43 日目に遷延性の好中球減少症（Grade 3）、57 日目に Grade 4 まで悪化したため、G-CSF を投与し、85 日目に Grade 1 まで改善。94 日目に COVID-19 肺炎（Grade 2）を認め、109 日目に Grade 4 となり、同日ボルデテラ感染症（Grade 3）も発症。113 日目に尿路感染症、114 日目に敗血症状態となり、122 日目に CMV 再活性化（Grade 3）を認め、132 日目より敗血症ショック（Grade 3）となり、抗菌薬を投与。138 日目に COVID-19 肺炎のため死亡。

20)、骨髄異形成症候群²¹⁾、急性骨髄性白血病²²⁾及び好中球減少性敗血症1例²³⁾は、本品との因果関係が否定されなかった。

標準治療群で認められた死亡について、疾患進行51例以外の死因は、COVID-19肺炎2例、好中球減少性敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、PML、肺塞栓症、気道感染及び敗血症性ショック各1例、その他の事象¹²⁾23例（急性腎障害、COVID-19、多臓器機能不全症候群及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各2例、並びに急性間質性肺臓炎、心停止、脳出血、腸球菌性敗血症、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫、発熱性好中球減少症、JCウイルス感染、肺炎、インフルエンザ性肺炎、腎不全、気道感染、敗血症、敗血症性ショック、外傷性頭蓋内出血及び不明各1例）であった。このうち、COVID-19肺炎、好中球減少性敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、PML及び敗血症性ショック各1例は、いずれかの治験製品との因果関係が否定されなかった。

本品群の規格外製品投与後の死亡は3/8例（37.5%）であり、疾患進行1例以外の死因は、その他の事象¹²⁾2例（血管肉腫及び気管支肺アスペルギルス症各1例）であり、うち、気管支肺アスペルギルス症1例²⁴⁾では規格外製品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、1～3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、MMY3002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。

MMY3002試験計画時点において、MMY3002試験の対象であるレナリドミド難治性の再発又は難治性のMMに対する標準治療は確立していなかった。PVdは、EUでは2レジメン以上の治療歴を有する

20) 61歳、女性。ブリッジング治療DPd2サイクルを施行し、72日目に本品を投与。本品投与後8日目にCRS（Grade 1）を認め、翌日Grade 2に悪化したためトシリズマブを投与し、10日目に改善。7日目より好中球減少症（Grade 4）、12日目より下痢（Grade 2）を認め、100日後頃まで悪化と改善を繰り返していた。120日目にCOVID-19（Grade 2）を認め、COVID-19肺炎となるも、一旦改善傾向にあったが、192日目にGrade 4に悪化し、206日目に死亡。

21) 61歳、男性。ブリッジング治療DPd 2サイクルを施行し、63日目に本品を投与。本品投与後758日目に倦怠感等が認められたために病院受診し、骨髄検査でMMの疾患進行と骨髄異形成症候群（Grade 4）と診断された。771日目に輸血のために入院となり、775日目に血小板減少症（Grade 4）とさらに悪化を認め、776日目にCTで右肺塞栓を多数認め、同日死亡。

22) 71歳、男性。ブリッジング治療DPd 2サイクルを施行し、83日目に本品を投与。本品投与後385日目、治療後1年目の骨髄検査でMMは寛解状態であったが、骨髄異形成症候群（Grade 4）と診断された。その後、血小板減少症（Grade 4）や蜂窩織炎、副鼻腔炎、大腸菌性菌血症等の感染症を繰り返していたが、791日目の骨髄検査で急性骨髄性白血病（Grade 4）を認め、二次性悪性腫瘍と診断。814日目に頭蓋内出血を認め、818日目に急性骨髄性白血病のため死亡。

23) 61歳、男性、ブリッジング治療DPd1サイクルを施行し、63日目に本品を投与。本品投与後2日目にCRS（Grade 1）を認めたが、11日目に改善。51日目以降、好中球減少症（Grade 4）の再燃と改善を繰り返し、217日目に細菌感染症、314日目及び612日目にCOVID-19感染症、626日目に好中球減少性敗血症（Grade 4）を認め、628日目に死亡。

24) 61歳、男性。ブリッジング治療DPd 2サイクルを施行し、86日目に本品を投与。本品投与後4日目にCRS（Grade 1）、8日目にGrade 3までの悪化並びにICANS（Grade 3）及びHLH（Grade 4）を認め、ICU入室。ヒドロコルチゾン、DEX及びanakinraを投与され、CRSは10日目に改善したが、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4）、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加（Grade 4）及び腎不全（Grade 3）を認めた。14日目に敗血症性ショック（Grade 3）となり、抗菌薬を投与。31日目に遷延性の血小板減少症（Grade 4）を認めた。ICANSは34日目に改善したと報告されたが、36日目に脳症（Grade 3）、40日目に顔面麻痺（Grade 3）を認め、CAR T関連神経毒性とされた。41日目に大腸菌感染（Grade 3）、44日目に気管支肺アスペルギルス症（Grade 3）を認め、49日目に気管支肺アスペルギルス症の悪化のため死亡。

再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の 1 つとして ESMO ガイドラインにおいて推奨されていた (Annals of Oncology 2017; 28 (Supplement 4): iv52–61)。米国では免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む 2 レジメン以上の治療後に再発した MM の治療として NCCN ガイドラインにおいて Category 1²⁵⁾ で推奨されていた (J Natl Compr Canc Netw 2019; 17: 1154–65)。また、国内でも再発又は難治性の MM に対して承認されていた。一方、DPd は、米国でのみ承認されており、NCCN ガイドラインにおいて Category 2A²⁶⁾ で推奨されていたが (J Natl Compr Canc Netw 2019; 17: 1154–65)、EU 及び国内では開発中であった。

PVd 及び DPd のいずれの臨床試験においても、レナリドミド難治性の患者が約 70～90%組み入れられ、良好な臨床試験成績 (Lancet Oncol 2019; 20: 781–94、Blood 2017; 130: 974–81) が得られていたことを考慮し、MMY3002 試験の対照群は PVd 又は DPd と設定した。なお、本品群のブリッジング治療についても、同様の理由から PVd 又は DPd と設定した。

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、再発又は難治性の MM 患者を対象とした MMY3002 試験の主要評価項目として中央判定による PFS を設定した理由について、以下のように説明している。

PFS は、無作為化から IMWG 基準に基づく PD が最初に認められ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。再発又は難治性の MM の治療は、良好な QOL を維持しながら長期生存を目指すことを目的として行われており (造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版、日本血液学会)、抗腫瘍薬の開発において OS の延長が臨床的に重要である。しかしながら、OS を評価するためには長期の観察期間が必要となり (Int J Clin Oncol 2009; 14: 102–11)、また後治療の影響を受けるという点で限界もある (J Clin Oncol 2009; 27: 2874–80、J Clin Oncol 2011; 29: 2439–42)。再発又は難治性の MM 患者において、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。

主要評価項目として中央判定による PFS 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、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、中央判定による PFS を中心に評価した上で、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、1～3 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の MM に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

① PFS について

MMY3002 試験において、PFS の中間解析を 1 回実施する計画とし (約 188 件の PFS イベント (PFS

²⁵⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

²⁶⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

の最終解析における目標イベント数である 250 件の約 75%))、中間解析 (2022 年 11 月 1 日データカットオフ) における主要評価項目の中央判定による 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)。PFS の最終解析 (2024 年 5 月 1 日データカットオフ) 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。PFS の最終解析時点における ITT 集団 (本品群 208 例、標準治療群 211 例) での観察期間の中央値は、本品群で 33.74 カ月、標準治療群で 33.54 カ月であった。

表 4 PFS の最終解析結果
(MMY3002 試験、中央判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

	本品群 208 例	標準治療群 211 例
PFS イベント (%)	89 (42.8)	153 (72.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [34.50, NE]	11.79 [9.66, 14.00]
ハザード比 [95%CI] *1	0.39 [0.30, 0.51]	

*1：治験担当医師の選択治療 (PVd、DPd)、ISS による病期 (I、II、III) 及び前治療のレジメン数 (1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

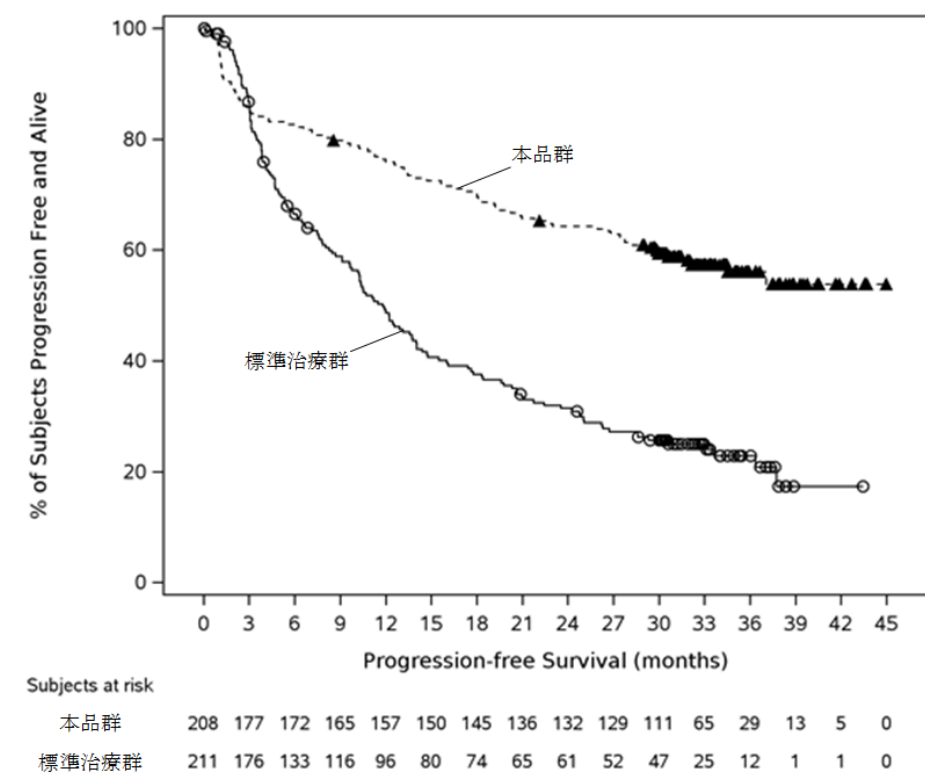


図 2 MMY3002 試験の最終解析時点における PFS の Kaplan-Meier 曲線
(中央判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

以上のとおり、PFS について、中間解析時点で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、最終解析時点においても結果は一貫していた。

② OS について

MMY3002 試験において、OS の中間解析を 3 回実施する計画とした。1 回目及び 2 回目の中間解析は、それぞれ PFS の中間解析及び最終解析と同時点、3 回目の中間解析は、OS イベントが約 200 件に達した時点で実施し、最終解析は、OS イベントが約 250 件に達した時点で実施する計画とした。OS の 2 回目の中間解析（2024 年 5 月 1 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 3 のとおりであった。

表 5 OS の中間解析結果
(MMY3002 試験、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

	本品群 208 例	標準治療群 211 例
OS イベント (%)	50 (24.0)	83 (39.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [37.75, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.55 [0.39, 0.79]	

*1：治験担当医師の選択治療（PVd、DPd）、ISS による病期（I、II、III）及び前治療のレジメン数（1、2 又は 3）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

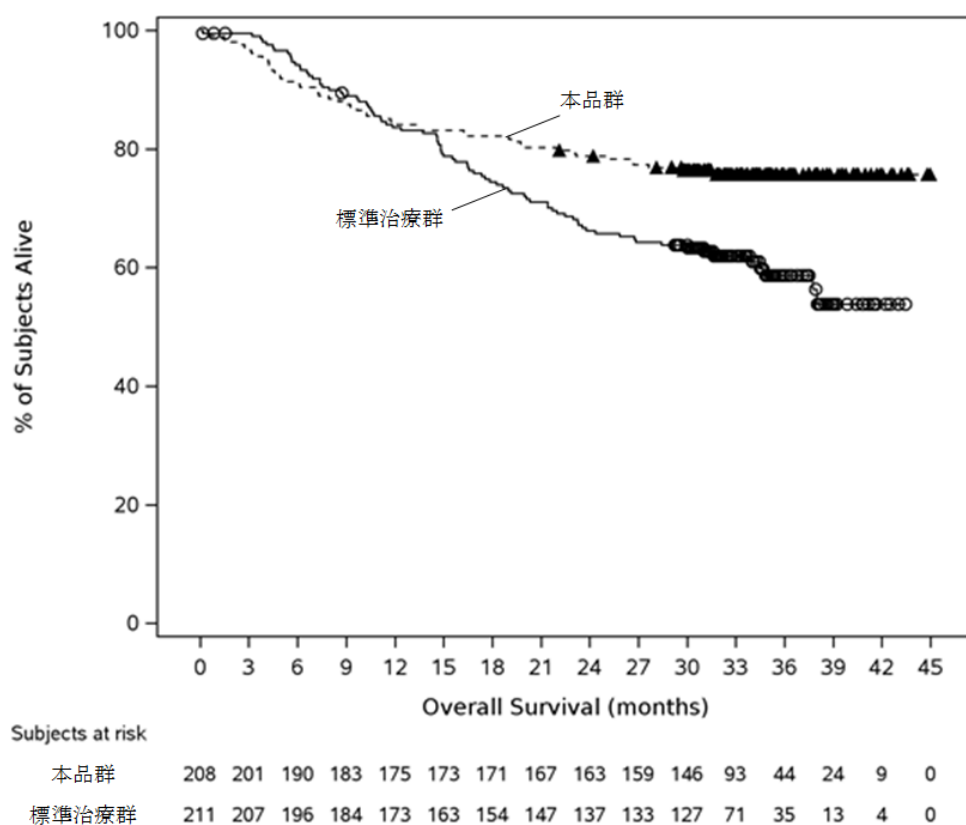


図 3 MMY3002 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

申請者は、無作為化後一定期間、本品群の OS が標準治療群と比べて低い傾向が認められたこと（図 3）について、以下のように説明している。

無作為化後の 3 カ月以内のみにおいて本品群の死亡数が標準治療群より多く認められたが（本品群 7 例、標準治療群 1 例）、本品群の 3 カ月以内の死亡について、6/7 例は本品の投与を受けていない患者で

あった。6例の死因は疾患進行4例、呼吸不全1例及び胃腸出血1例であった。残りの1例は、ブリッジング治療中に疾患進行した後、次治療として本品の投与を受け、後腹膜出血により死亡した。

死亡に至った本品群7例全例がブリッジング治療を受けており、内訳はPVdが2例、DPdが5例であった。

死因は、多くが疾患進行であったことから、本品群と標準治療群の間の早期 PFS イベント²⁷⁾の不均衡に寄与した可能性のある要因を特定可能か判断するため、i) ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性及び治療歴、ii) 製品の製造時間を含む治験手順の時期、及び iii) ブリッジング治療の種類及び用量について、包括的な解析により検討を行った。

i) ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性及び治療歴

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は均衡しており、早期 PFS イベントが生じるリスクが高い可能性がある特定のベースライン特性を有する潜在的な患者サブグループ（スクリーニング時の疾患進行が速い、抗 CD38 抗体に難治性、トリプルクラス（プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬、抗 CD38 抗体）に難治性、最後の自己造血幹細胞移植後の疾患進行が速い、又はベースライン時のヘモグロビン値が低い患者）に該当する患者の割合について群間比較を行ったが、スクリーニング時の疾患進行が速い患者割合は本品群 17.8%、標準治療群 20.9%、抗 CD38 抗体に難治性の患者割合は本品群 24.0%、標準治療群 21.8%、トリプルクラス（プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬、抗 CD38 抗体）に難治性の患者割合は本品群 14.4%、標準治療群 15.6%、最後の自己造血幹細胞移植後の疾患進行が速い患者割合は本品群 14.9%、標準治療群 18.0%、及びベースライン時のヘモグロビン値が低い患者割合は本品群 40.4%、標準治療群 33.6%であり、大きな差は認められなかった。

ii) 製品の製造時間を含む治験手順の時期

製品の製造時間を含む様々な治験関連手順の潜在的影響を評価するため、本品群で早期 PFS イベントが認められた22例と認められなかった186例を比較した。

早期 PFS イベントが認められた患者と認められなかった患者で、同意取得から無作為化までの期間の中央値（日）は、早期 PFS イベントが認められた患者：22.5、認められなかった患者：19.0、以下、同順、本品群の無作為化からアフエレーシスまでの期間の中央値（範囲）（日）は5（2～7）、6（2～8）、無作為化から治験製品投与開始までの期間の中央値（範囲）（日）は、7（3～14）、7（2～19）であり、いずれも差異は認められなかった。

また、アフエレーシスから製品出荷までの期間の中央値（四分位範囲）（日）は、早期 PFS イベントが認められた患者で59（47～66）、認められなかった患者で57（44～65）であり、同様であった。早期 PFS イベントが認められた患者が疾患進行前にブリッジング治療を受けなかった日数の中央値（範囲）（日）は0（0～15）であったことから、ほとんどの患者が疾患進行時にブリッジング治療を受けていたことを踏まえると、製造時間が早期 PFS イベント発生の主要な要因となった可能性は低いと考える。

iii) ブリッジング治療の種類及び用量

²⁷⁾ 対照群に比べて本品群で PFS イベント数が多い期間である無作為化後 8 週間以内の PFS イベントと定義した。

ブリッジング治療の種類については、無作為化の層別因子に含まれていたため、本品群と標準治療群に不均衡はなかった。ブリッジング治療の相対用量強度について、ポマリドミド及びボルテゾミブの相対用量強度はそれぞれ本品群で 81.0%、73.2%、標準治療群で 94.5%、87.5%であり、標準治療群よりも本品群で低い傾向にあり、早期 PFS イベントの不均衡に寄与した可能性があるが、影響の程度は不明である。

上記 i)～iii)のとおり、本品投与前の早期死亡につながる早期疾患進行に寄与した可能性がある要因は、明確には特定されなかった。なお、無作為化後 3～6 カ月間の OS イベント発生率は両群で同程度であったが、その後の OS イベント発生率は一貫して標準治療群の方が高かった。

③ 前治療レジメン数別の有効性について

MMY3002 試験における主解析である中間解析時点（2022 年 11 月 1 日データカットオフ）の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の結果
(MMY3002 試験、中央判定、ITT 集団、2022 年 11 月 1 日データカットオフ)

	1 レジメン		2 レジメン		3 レジメン		全体	
	本品群 68 例	標準治療群 68 例	本品群 83 例	標準治療群 87 例	本品群 57 例	標準治療群 56 例	本品群 208 例	標準治療群 211 例
PFS イベント (%)	18 (26.5)	33 (48.5)	29 (34.9)	50 (57.5)	18 (31.6)	39 (69.6)	65 (31.3)	122 (57.8)
中央値	NE	17.41	22.83	12.19	NE	7.62	NE	11.79
[95%CI] (カ月)	[NE, NE]	[11.10, NE]	[19.32, NE]	[7.49, 14.03]	[17.97, NE]	[3.78, 10.71]	[22.83, NE]	[9.66, 13.77]
ハザード比 [95% CI] *1	0.43 [0.24, 0.78]		0.47 [0.29, 0.76]		0.30 [0.17, 0.54]		0.41 [0.30, 0.55]	
最良治療効果 (例数 (%))								
sCR	36 (52.9)	16 (23.5)	50 (60.2)	11 (12.6)	35 (61.4)	5 (8.9)	121 (58.2)	32 (15.2)
CR	12 (17.6)	8 (11.8)	12 (14.5)	4 (4.6)	7 (12.3)	2 (3.6)	31 (14.9)	14 (6.6)
VGPR	8 (11.8)	16 (23.5)	4 (4.8)	22 (25.3)	5 (8.8)	12 (21.4)	17 (8.2)	50 (23.7)
PR	5 (7.4)	14 (20.6)	0	22 (25.3)	2 (3.5)	10 (17.9)	7 (3.4)	46 (21.8)
MR	0	3 (4.4)	1 (1.2)	5 (5.7)	0	3 (5.4)	1 (0.5)	11 (5.2)
SD	4 (5.9)	9 (13.2)	5 (6.0)	18 (20.7)	4 (7.0)	20 (35.7)	13 (6.3)	47 (22.3)
PD	3 (4.4)	1 (1.5)	10 (12.0)	3 (3.4)	4 (7.0)	2 (3.6)	17 (8.2)	6 (2.8)
NE	0	1 (1.5)	1 (1.2)	2 (2.3)	0	2 (3.6)	1 (0.5)	5 (2.4)
奏効 (sCR、CR、 VGPR 又は PR)	61	54	66	59	49	29	176	142
全奏効割合 [95%CI*2] (%)	89.7 [79.9, 95.8]	79.4 [67.9, 88.3]	79.5 [69.2, 87.6]	67.8 [56.9, 77.4]	86.0 [74.2, 93.7]	51.8 [38.0, 65.3]	84.6 [79.0, 89.2]	67.3 [60.5, 73.6]

*1：治験担当医師の選択治療（PVd、DPd）及び ISS による病期（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）を層別因子とし、治療群のみを説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

*2：Clopper-Pearson 法

さらに、最終解析である 2024 年 5 月 1 日データカットオフ時点における前治療レジメン数別の PFS 及び OS の結果は、表 7、図 4 及び図 5 のとおりであった。

表 7 前治療レジメン数別の PFS 及び OS
(MMY3002 試験、中央判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

	1 レジメン		2 レジメン		3 レジメン		全体	
	本品群 68 例	標準治療群 68 例	本品群 83 例	標準治療群 87 例	本品群 57 例	標準治療群 56 例	本品群 208 例	標準治療群 211 例
PFS イベント (%)	28 (41.2)	45 (66.2)	38 (45.8)	62 (71.3)	23 (40.4)	46 (82.1)	89 (42.8)	153 (72.5)
中央値	NE	17.41	NE	12.19	NE	7.62	NE	11.79
[95%CI] (カ月)	[27.76, NE]	[11.10, 26.71]	[25.92, NE]	[7.49, 14.03]	[29.14, NE]	[3.78, 10.71]	[34.50, NE]	[9.66, 14.00]
ハザード比 [95% CI] *1	0.47 [0.29, 0.76]		0.43 [0.28, 0.66]		0.25 [0.15, 0.44]		0.39 [0.30, 0.51]	
OS イベント (%)	13 (19.1)	23 (33.8)	21 (25.3)	33 (37.9)	16 (28.1)	27 (48.2)	50 (24.0)	83 (39.3)
中央値	NE	NE	NE	NE	NE	33.97	NE	NE
[95%CI] (カ月)	[NE, NE]	[37.75, NE]	[NE, NE]	[NE, NE]	[NE, NE]	[19.94, NE]	[NE, NE]	[37.75, NE]
ハザード比 [95% CI] *1	0.52 [0.26, 1.05]		0.64 [0.37, 1.10]		0.46 [0.24, 0.88]		0.57 [0.40, 0.80]	

*1 : 治験担当医師の選択治療 (PVd、DPd) 及び ISS による病期 (I、II、III) を層別因子とし、治療群のみを説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

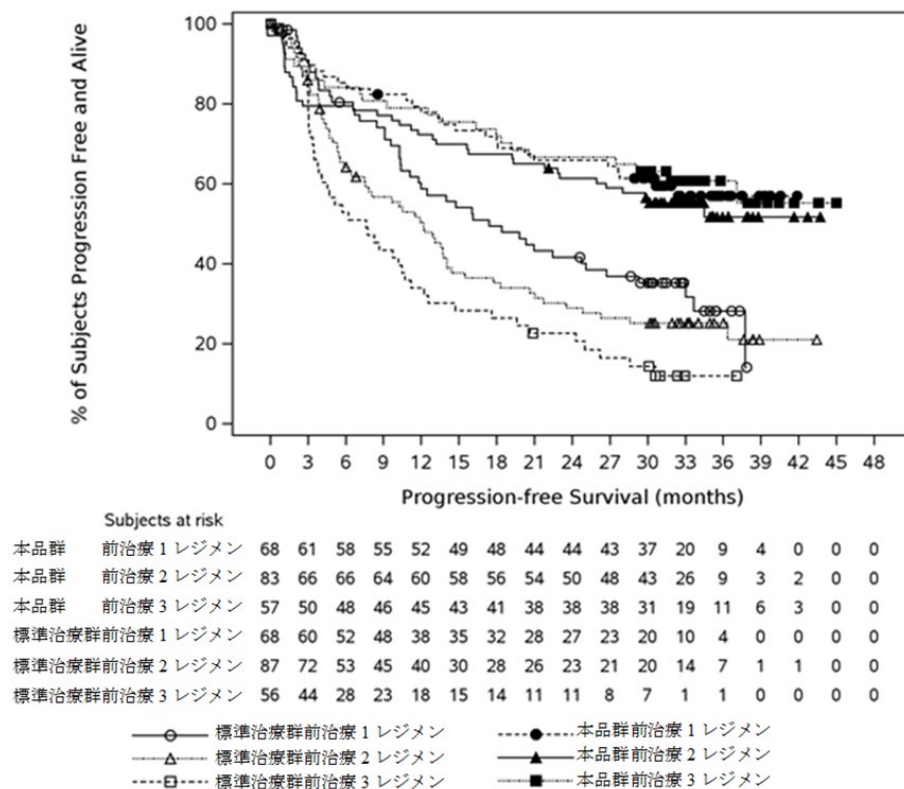


図 4 MMY3002 試験における前治療歴別の PFS の Kaplan-Meier 曲線
(中央判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

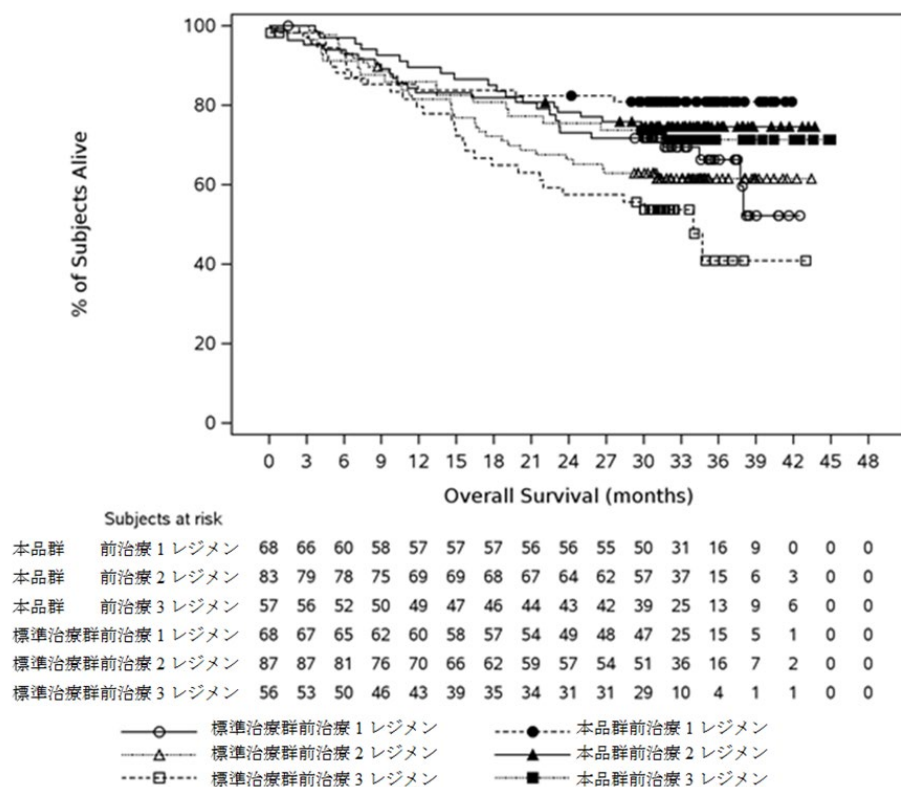


図5 MMY3002試験における前治療歴別のOSのKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2024年5月1日データカットオフ)

以上より、前治療レジメン数別の有効性について、いずれの部分集団についても、最良治療効果、PFS及びOSの結果は全体集団と一貫していた。

④ 日本人の有効性について

MMY3002試験における日本人集団について、19例（本品群5例、標準治療群14例）が無作為化され、うち18例（本品群5例、標準治療群13例）がいずれかの治験製品の投与を受けた。

日本人集団におけるPFSの中間解析及び最終解析における結果及びKaplan-Meier曲線は、表8及び図6のとおりであった。中間解析（2022年11月1日データカットオフ）及び最終解析（2024年5月1日データカットオフ）時点の観察期間の中央値は、それぞれ本品群で19.98カ月及び37.45カ月、標準治療群で16.95カ月及び34.92カ月であった。

表8 日本人集団におけるPFSの中間解析結果及び最終解析結果
(MMY3002試験、中央判定、ITT日本人集団)

	中間解析時点*1		最終解析時点*2	
	本品群 5例	標準治療群 14例	本品群 5例	標準治療群 14例
PFSイベント (%)	0 (0.0)	7 (50.0)	0 (0.0)	9 (64.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	17.41 [5.75, NE]	NE [NE, NE]	20.63 [5.75, NE]
ハザード比 [95%CI] *3	0.00 [0.00, NE]		0.00 [0.00, NE]	

*1：2022年11月1日データカットオフ

*2：2024年5月1日データカットオフ

*3：Cox比例ハザードモデル

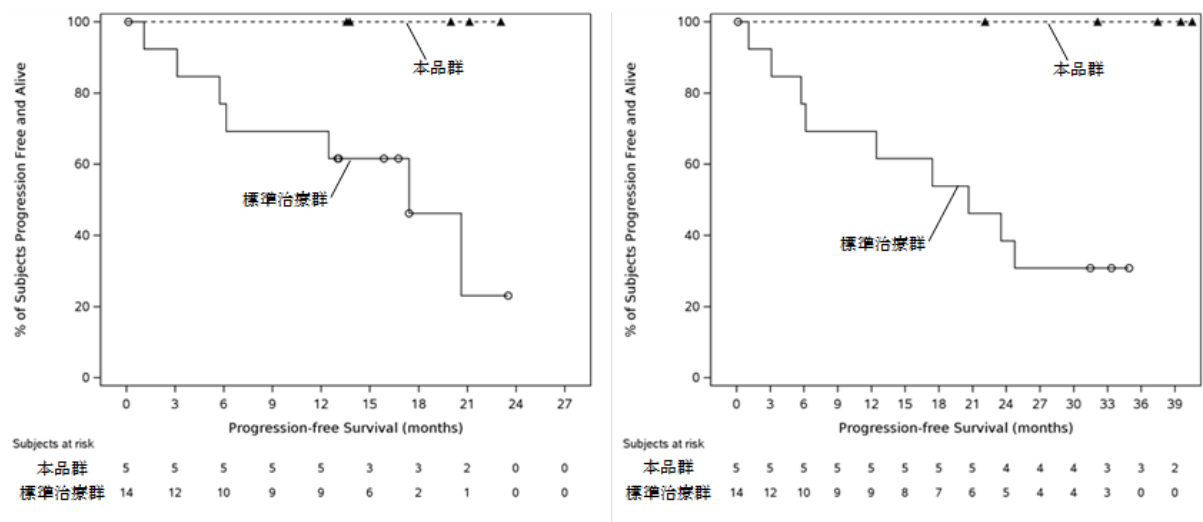


図6 MMY3002試験の日本人集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線
(中央判定、ITT日本人集団、データカットオフ日：2022年11月1日(左図)、2024年5月1日(右図))

日本人集団におけるOSの2回目の中間解析における結果及びKaplan-Meier曲線は、表9及び図7のとおりであった。

表9 日本人集団におけるOSの中間解析結果
(ITT日本人集団、2024年5月1日データカットオフ)

	本品群 5例	標準治療群 14例
OSイベント(%)	0 (0.0)	6 (42.9)
中央値[95%CI](カ月)	NE [NE, NE]	37.98 [12.35, NE]
ハザード比[95%CI]*1	0.00 [0.00, NE]	

*1：Cox比例ハザードモデル

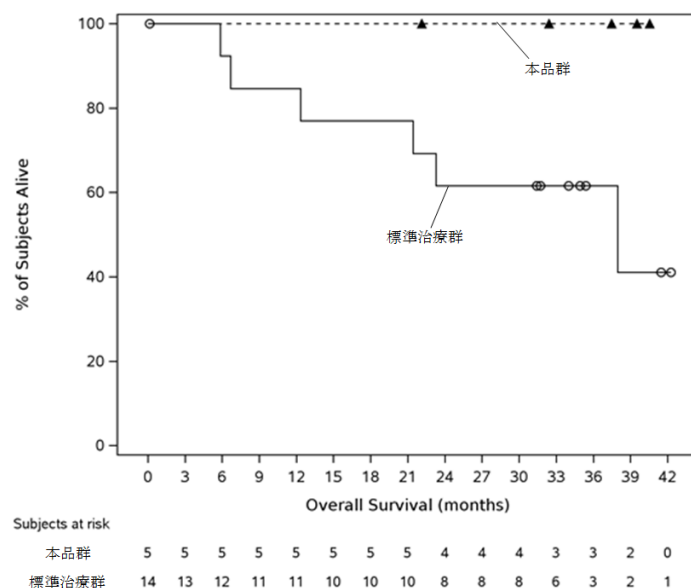


図7 MMY3002試験におけるOSのKaplan-Meier曲線
(ITT日本人集団、2024年5月1日データカットオフ)

以上より、日本人患者での有効性について、患者数が少なく結果の解釈には注意を要するが、外国人患者と大きく異なる傾向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。

以下の点を踏まえ、MMY3002 試験の結果から、1～3 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考える。

- MMY3002 試験の主要評価項目とされた中央判定による 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。
- OS の結果について、本品において良好な結果が得られていること。
- 前治療レジメン数別の検討において、いずれの前治療レジメン数における有効性についても全体集団と同様であったこと。
- 日本人患者に対する本品の有効性について、日本人集団の症例数は非常に限られているものの、全体集団と同様の結果が得られていること。

なお、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 3）、以下の点を考慮すると、本品に起因する可能性は低く、本品投与により 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。

- MMY3002 試験で標準治療群と比較して本品群で死亡数が多く認められたのは、無作為化後 3 カ月の期間のみで、死亡の多く（6/7 例）は本品投与前であり、残りの 1 例も疾患進行後に本品が投与された症例であったことから、本品投与により標準治療群との差が認められたものではないこと。
- 無作為化後 6 カ月以降では、本品群は標準治療群と比較して OS イベントが少なく、結果として本品群で標準治療群と比較して OS の延長傾向が認められていること。

ただし、MMY3002 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については、当該死亡例の患者背景等の詳細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ことが重要であると考ええる。

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、1～3 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²⁸⁾及び初回承認後に注意すべき有害事象として報告され、添付文書で注意喚起されている二次性悪性腫瘍、PML²⁹⁾及び IEC-EC（消化管穿孔を含む）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、1～3 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。

²⁸⁾ 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（令和 4 年 7 月 14 日付け審査報告書 カービクティ点滴静注）

²⁹⁾ 添付文書において、感染症の注意喚起として追記された。

6.R.2.1 本品の安全性プロファイルについて

申請者は、1～3 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。

安全性の概要について、MMY3002 試験（2024 年 5 月 1 日データカットオフ）の結果は表 10 のとおりであった。なお、血球減少症として集計された事象一覧は、表 11 のとおりである。

表 10 安全性の概要

（MMY3002 試験、本品群：本品投与集団、標準治療群：安全性解析対象集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本品群 196 例*1	標準治療群 208 例
全有害事象	196 (100.0)	208 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	189 (96.4)	202 (97.1)
死亡	39 (19.9)	82 (39.4)
死亡に至った有害事象	12 (6.1)	9 (4.3)
重篤な有害事象	90 (45.9)	98 (47.1)
CRS*2, 3	151 (77.0)	—
Grade 3 以上の CRS*3	7 (3.6)	—
神経系障害*4, 5	88 (44.9)	—
Grade 3 以上の神経系障害*5	12 (6.1)	—
CAR T 関連神経毒性*5, 6	46 (23.5)	—
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性*6	9 (4.6)	—
血球減少症*7	184 (93.9)	183 (88.0)
Grade 3 又は 4 の血球減少症	184 (93.9)	176 (84.6)
感染症*8	127 (64.8)	159 (76.4)
Grade 3 以上の感染症	55 (28.1)	63 (30.3)
二次性悪性腫瘍*9, 10	27 (13.8)	24 (11.5)
低 γ グロブリン血症*11	94 (48.0)	18 (8.7)
TLS	0	0
HLH	0	0
遅発性有害事象（二次性悪性腫瘍を除く）*12	95 (48.5)	—

*1：本品群は、安全性解析集団のうち、本品投与を受けた 196 例（次治療として本品投与を受けた 20 例を含む）（本品投与集団）で解析した。

*2：MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」に該当する有害事象。

*3：本品投与後から投与後 112 日までの期間を集計した。

*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：本品投与以降全期間を集計した。

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

*7：表 11 に該当する有害事象。

*8：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象。

*9：MM を除く新たな原発性悪性腫瘍の発現及び既存の悪性腫瘍の再発。

*10：無作為化時点から治験終了までの期間を集計した。

*11：MedDRA PT「血中免疫グロブリン A 減少」、「血中免疫グロブリン G 減少」、「血中免疫グロブリン M 減少」、「低 γ グロブリン血症」、「免疫グロブリン減少」、「IgA 欠損性免疫不全症」、「選択的 IgG サブクラス欠損症」及び「IgM 欠損性免疫不全症」に該当する有害事象。

*12：Grade を問わない神経系事象の新たな発現又は増悪、Grade を問わないリウマチ性疾患又は他の自己免疫疾患の新たな発現若しくは増悪、Grade 3 以上の血液学的障害の新たな発現、及び Grade 3 以上の感染症の新たな発現に該当する有害事象について、本品投与後 113 日以降から治験終了までの期間を集計した。

表 11 血球減少症として集計された事象一覧

分類	MedDRA PT [MedDRA version 26.1 (MMY3002試験)、23.0 (MMY2001試験)]
赤血球減少	貧血、白赤芽球性貧血、大球性貧血、小球性貧血、巨赤芽球性貧血、正色素性貧血、ヘマトクリット減少、正色素性正球性貧血、ヘモグロビン減少、正球性貧血、高色素性貧血、赤血球数減少、低色素性貧血、鉄芽球性貧血
好中球減少	無顆粒球症、顆粒球数減少、自己免疫性好中球減少症、顆粒球減少症、杆状核好中球数減少、特発性好中球減少症、杆状核好中球百分率減少、好中球減少症、良性民族性好中球減少症、好中球減少性大腸炎、周期性好中球減少症、好中球減少性敗血症、発熱性好中球減少症、好中球減少性感染、フェルティ症候群、好中球数減少
血小板減少	後天性無巨核球性血小板減少症、血小板生成減少、巨核球減少、血小板毒性、血小板数減少、血小板減少症、血小板成熟停止
汎血球減少	再生不良性貧血、有熱性骨髓無形成、自己免疫性再生不良性貧血、全血球数減少、自己免疫性汎血球減少症、汎血球減少症、二血球減少症、シュワッハマン・ダイヤモンド症候群、骨髓機能不全

MMY3002 試験において、標準治療群（208 例）と比較して本品群（196 例）で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、CRS（本品群 134 例（68.4%）、標準治療群 1 例（0.5%）、以下同順）、血小板減少症（104 例（53.1%）、67 例（32.2%））、貧血（104 例（53.1%）、57 例（27.4%））、悪心（101 例（51.5%）、43 例（20.7%））及び低 γ グロブリン血症（94 例（48.0%）、18 例（8.7%））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、血小板減少症（80 例（40.8%）、41 例（19.7%））、貧血（67 例（34.2%）、31 例（14.9%））及びリンパ球減少症（44 例（22.4%）、25 例（12.0%））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、COVID-19 肺炎（7 例（3.6%）、2 例（1.0%））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、顔面麻痺（9 例（4.6%）、1 例（0.5%））及び CRS（7 例（3.6%）、1 例（0.5%））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。

MMY3002 試験における日本人集団及び外国人集団の安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

表 12 安全性の概要
(MMY3002 試験の日本人集団及び外国人集団、本品群：本品投与集団、標準治療群：安全性解析対象集団、
2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	日本人集団		外国人集団	
	本品群*1 5 例	標準治療群 13 例	本品群*1 191 例	標準治療群 195 例
全有害事象	5 (100.0)	13 (100.0)	191 (100.0)	195 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	5 (100.0)	13 (100.0)	184 (96.3)	189 (96.9)
死亡	0	6 (46.2)	39 (20.4)	76 (39.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (7.7)	12 (6.3)	8 (4.1)
重篤な有害事象	0	3 (23.1)	90 (47.1)	95 (48.7)
CRS*2,3	4 (80.0)	—	147 (77.0)	—
Grade 3 以上の CRS*3	0	—	7 (3.7)	—
神経系事象*4,5	3 (60.0)	—	85 (44.5)	—
Grade 3 以上の神経系事象*5	0	—	12 (6.3)	—
CAR T 関連神経毒性*5,6	0	—	46 (24.1)	—
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性*5	0	—	9 (4.7)	—
血球減少症*7	5 (100.0)	13 (100.0)	179 (93.7)	170 (87.2)
Grade 3 以上の血球減少症	5 (100.0)	13 (100.0)	179 (93.7)	163 (83.6)
感染症*8	2 (40.0)	8 (61.5)	125 (65.4)	151 (77.4)
Grade 3 以上の感染症	0	3 (23.1)	55 (28.8)	60 (30.8)
二次性悪性腫瘍*9	0	0	27 (14.1)	24 (12.3)
低γグロブリン血症	3 (60.0)	1 (7.7)	91 (47.6)	17 (8.7)
TLS	0	0	0	0
HLH	0	0	0	0
遅発性有害事象（二次性悪性腫瘍を除く）*10	3 (60.0)	—	92 (48.2)	—

*1：本品群は、安全性解析集団のうち、本品投与を受けた 196 例（次治療として本品投与を受けた 20 例を含む）（本品投与対象集団）で解析した。

*2：MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」に該当する有害事象。

*3：本品投与後から投与後 112 日までの期間を集計した。

*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：本品投与以降全期間を集計した。

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

*7：表 11 に該当する有害事象。

*8：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象。

*9：無作為化時点から治験終了までの期間を集計した。

*10：Grade を問わない神経系事象の新たな発現又は増悪、Grade を問わないリウマチ性疾患又は他の自己免疫疾患の新たな発現若しくは増悪、Grade 3 以上の血液学的障害の新たな発現、及び Grade 3 以上の感染症の新たな発現に該当する有害事象について、本品投与後 113 日以降から治験終了までの期間を集計した。

MMY3002 試験の本品群において、外国人集団（191 例）と比較して、日本人集団（5 例）で発現割合が 20%以上高かった事象は、血小板減少症、リンパ球減少症、食欲減退、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症、高マグネシウム血症、不眠症、しゃっくり、睡眠時無呼吸症候群、皮膚乾燥、薬物過敏症、B 型肝炎再活性化、皮膚乳頭腫及び嗅覚障害であった。日本人で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象のうち、外国人集団と比較して日本人集団で発現割合が 5%以上高かった事象は、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症及び貧血であった。本品群における日本人集団では、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

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、1～3 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。

1～3 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 MMY3002 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 MMY2001 試験の安全性の概要は、表 13 のとおりである。MMY3002 試験の本品群全体と前治療レジメン数別の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 13 既承認効能の試験との比較 (MMY3002 試験^{*1}、MMY2001 試験^{*2})

	例数 (%)				
	MMY3002 試験				MMY2001 試験
	1 レジメン	2 レジメン	3 レジメン	全体	3 レジメン以上
	本品群 ^{*3} 65 例	本品群 ^{*3} 76 例	本品群 ^{*3} 55 例	本品群 ^{*3} 196 例	本品群 106 例
全有害事象	65 (100.0)	76 (100.0)	55 (100.0)	196 (100.0)	106 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	62 (95.4)	72 (94.7)	55 (100.0)	189 (96.4)	105 (99.1)
死亡	11 (16.9)	14 (18.4)	14 (25.5)	39 (19.9)	38 (35.8)
死亡に至った有害事象	4 (6.2)	2 (2.6)	6 (10.9)	12 (6.1)	6 (5.7)
重篤な有害事象	26 (40.0)	34 (44.7)	30 (54.5)	90 (45.9)	54 (50.9)
CRS ^{*4, 5}	48 (73.8)	61 (80.3)	42 (76.4)	151 (77.0)	100 (94.3)
Grade 3 以上の CRS ^{*5}	3 (4.6)	3 (3.9)	1 (1.8)	7 (3.6)	5 (4.7)
神経系事象 ^{*6, 7}	34 (52.3)	31 (40.8)	23 (41.8)	88 (44.9)	68 (64.2)
Grade 3 以上の神経系事象 ^{*7}	4 (6.2)	6 (7.9)	2 (3.6)	12 (6.1)	4 (3.8)
CAR T 関連神経毒性 ^{*7, 8}	12 (18.5)	22 (28.9)	12 (21.8)	46 (23.5)	21 (19.8)
Grade 3 以上の CAR T 関連神経毒性 ^{*7}	4 (6.2)	4 (5.3)	1 (1.8)	9 (4.6)	11 (10.4)
血球減少症 ^{*9}	61 (93.8)	69 (90.8)	54 (98.2)	184 (93.9)	104 (98.1)
Grade 3 以上の血球減少症	61 (93.8)	69 (90.8)	54 (98.2)	184 (93.9)	102 (96.2)
感染症 ^{*10}	43 (66.2)	47 (61.8)	37 (67.3)	127 (64.8)	57 (53.8)
Grade 3 以上の感染症	18 (27.7)	22 (28.9)	15 (27.3)	55 (28.1)	23 (21.7)
二次性悪性腫瘍 ^{*11, 12}	6 (9.2)	12 (15.8)	9 (16.4)	27 (13.8)	20 (18.9)
低 γ グロブリン血症 ^{*13}	32 (49.2)	32 (42.1)	30 (54.5)	94 (48.0)	13 (12.3)
TLS	0	0	0	0	1 (0.9)
HLH	0	0	0	0	0
遅発性有害事象 (二次性悪性腫瘍を除く) ^{*14, 15}	24 (36.9)	37 (48.7)	34 (61.8)	95 (48.5)	—

*1 : 本品投与集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ。

*2 : 安全性解析対象集団、2022 年 10 月 14 日データカットオフ。

*3 : 本品投与を受けた 196 例 (次治療として本品投与を受けた 20 例を含む) のみで解析した。

*4 : MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」に該当する有害事象。

*5 : MMY3002 試験では本品投与後から投与後 112 日まで、MMY2001 試験では本品投与後から本品投与後 100 日までの期間を集計した。

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

*7 : 本品投与以降全期間を集計した。

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

*9 : 表 11 に該当する有害事象。

*10 : MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象。

*11 : MM を除く新たな原発性悪性腫瘍の発現及び既存の悪性腫瘍の再発。

*12 : MMY3002 試験では無作為化時点から治験終了までの期間、MMY2001 試験では全試験期間を集計した。

*13 : MedDRA PT 「血中免疫グロブリン A 減少」、「血中免疫グロブリン G 減少」、「血中免疫グロブリン M 減少」、「低 γ グロブリン血症」、「免疫グロブリン減少」、「IgA 欠損性免疫不全症」、「選択的 IgG サブクラス欠損症」及び「IgM 欠損性免疫不全症」に該当する有害事象。

*14 : MMY2001 試験では MMY3002 試験と同じ基準で遅発性有害事象を収集していないため、集計せず。

*15 : Grade を問わない神経系事象の新たな発現又は増悪、Grade を問わないリウマチ性疾患又は他の自己免疫疾患の新たな発現若しくは増悪、Grade 3 以上の血液学的障害の新たな発現、及び Grade 3 以上の感染症の新たな発現に該当する有害事象について、本品投与後 113 日以降から治験終了までの期間を集計した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MMY3002 試験において標準治療群と比較して本品群で発現割合の高い 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ことを確認した。また、前治療レジメン数別の安全性について、前治療レジメン数により安全性プロファイルの明確な差異は認められなかったことを確認した。MMY3002 試験

の本品群における有害事象の発現割合は、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MMY2001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かった。ただし、MMY2001試験と同様に、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いるため、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、1～3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 臨床的位置付け及び効能、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、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
- 免疫調節薬及び、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 13つ以上の前治療歴を有し、レナリドミドに対して難治性かつ、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

また、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞は以下のとおり設定されていた。

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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、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注意＞を申請どおり設定することが適切と判断した。

6.R.3.1 本品の臨床的位置付け及び投与対象について

NCCN ガイドラインにおいて、一次治療後の再発又は難治性のMMに対する本品に関する記載は以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

NCCN ガイドライン（v3.2025）：免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む一次治療後のレナリドミド難治性のMM患者に対し、CAR T療法として本品の投与が推奨される（Category 1²⁵）。

申請者は、本品の臨床的位置付け及び[効能、効果又は性能]について、以下のように説明している。

近年の治療選択肢の進歩にもかかわらず MM は治癒不能な疾患であり、最終的に再発し、既存治療に難治性になる。また、再発を繰り返すたびに症状の再燃及び QOL の悪化が認められ、治療の奏効の可能性が低下し奏効期間が短くなる (Nat Rev Clin Oncol 2011; 8: 479–91)。

レナリドミドは、一次治療、再発又は難治性の MM に対する治療及び自己造血幹細胞移植後の維持療法として標準的に選択される。通常レナリドミドは疾患進行まで投与されるため、多くの患者はレナリドミド難治性となる。また、レナリドミド難治性となった患者の予後は不良である (Front Oncol 2021; 11: 703233)。以上より、レナリドミド難治性の再発又は難治性の MM に対して、疾患をより良好にコントロールし、より持続的な効果をもたらす、長期投与に係る患者負担が少ない、新たな作用機序を有する治療選択肢が求められている。加えて、1 レジメン以上の前治療歴を有するレナリドミド難治性の MM 患者に対して本邦にて承認されている CAR T 療法はなく、アンメットメディカルニーズは依然として存在する。

リアルワールドデータから、MM の診断を受けた患者のうち、2 レジメン及び 3 レジメンの治療を受けた患者の割合はそれぞれ 32～61%及び 14～38%と推定され、治療中止率は前治療のレジメン数が増えるほど高くなることが報告されている (BMC Cancer 2020; 20: 1087)。CAR T 療法のような有効性が高い治療を臨床的ベネフィットが低下する可能性がある治療後期まで残しておくのではなく治療早期に用いる必要性が高いと考えられる (Future Oncol 2023; 19: 2297-2311)。実際、これまでに実施された CAR T 療法の臨床試験から、再発又は難治性の MM 患者に対して CAR T 療法をより早期の治療レジメンで使用するにより、明らかな臨床上的利点が得られることが示されている (Transplant Cell Ther 2024; 30: 17-37)。

MMY3002 試験で標準治療群とされた PVd はレナリドミド抵抗性、DPd はレナリドミド及びボルテゾミブ抵抗性の再発又は難治性の MM の治療として、本邦の造血器腫瘍ガイドラインにおいて推奨されている (造血器腫瘍ガイドライン 2024 年度版、日本血液学会)。同造血器腫瘍ガイドラインでは、一次治療後の救援療法として PVd 及び DPd を含む 2～3 剤の併用療法を推奨しており、薬剤選択は、既治療レジメン内容や患者の有する合併症、臓器機能障害の有無等を考慮する必要があると記載がされている。1～3 レジメンの前治療歴を有するレナリドミド難治性の再発又は難治性の MM 患者を対象とした MMY3002 試験において、本品は標準治療である PVd 及び DPd に対して PFS の延長を示したことから、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。また、外部対照との比較には限界があるものの、1 レジメン以上の前治療歴を有するレナリドミド難治性の再発又は難治性の MM 患者を対象とした臨床試験における公表論文 (Adv Ther 2025; 42: 3223-39) との比較の結果、EloPd 及び IsaPd と比較して、本品群で死亡リスクがそれぞれ 52%及び 58%低下し、EloPd、IsaKd 及び IsaPd と比較して、本品群で疾患進行又は死亡リスクはそれぞれ 64%、49%及び 69%低下していた。

また、本品と同じく BCMA を標的とした CAR T 療法であるイデカブタゲン ビクルユーセルは、KarMMa-3 試験に基づき 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM に対して国内外で承認され、国内外のガイドラインで推奨されている (造血器腫瘍ガイドライン 2024 年度版、日本血液学会、NCCN ガイドライン; ver.2, 2025)。対象となった患者の前治療歴及び対照群として設定された標準治療のレジメンが異なることに注意が必要であるが、MMY3002 試験では、標準治療と比較した本品投与による OS のハザード比 [95%CI] は 0.55 [0.39, 0.79] であったのに対し、2 レジメン以上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 KarMMa-3 試験では、イデカブタゲン ビクルユーセ

ルの標準治療に対する OS のハザード比 [95%CI] は 1.01 [0.73, 1.40] であった (Blood 2024; 144: 2389-2401)。また、米国の 19 の学術医療機関における本品とイデカブタゲン ビクルユーセルの比較において、2021 年 4 月 8 日から 2022 年 12 月 31 日までに白血球アフェレーシスが実施された再発又は難治性の MM 患者 641 例 (本品: 255 例、イデカブタゲン ビクルユーセル: 386 例) の結果より、イデカブタゲン ビクルユーセル投与患者と比較して本品投与患者では、CR 率のオッズ比 [95%CI] は 2.42 [1.63, 3.60]、PFS のハザード比 [95%CI] は 0.48 [0.36, 0.63]、OS のハザード比 [95%CI] は 0.67 [0.46, 0.97] であった (J Clin Oncol 2025; 43: 1597-1609)。

また、MMY3002 試験のレジメン数別の部分集団解析の結果、1～3 レジメンの前治療歴のあるそれぞれの部分集団においても全体集団と同様の結果が得られており、NCCN ガイドラインでは免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む一次治療後のレナリドミド難治性の MM 患者に対し、CAR T 療法としては唯一本品が推奨されている。したがって、免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む一次治療後のレナリドミド難治性となった患者に対しては、本品が本邦で二次治療として使用できる唯一の CAR T 療法となると考える。

以上より、免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む 1 レジメン以上の前治療歴を有するレナリドミド難治性の再発又は難治性の MM 患者にとって、継続的な投与を必要としない本品の単回投与は、早期治療レジメンでの有効かつ利便性の高い新たな治療選択肢となると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。本品の [効能、効果又は性能] について、MMY3002 試験の結果に基づき、申請どおり設定することは適切であると考ええる。

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。

MMY3002 試験は既承認の [用法及び用量又は使用方法] で実施され、本品の有効性及び安全性が確認されたことから、免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む 1 レジメン以上の前治療歴を有するレナリドミド難治性の再発又は難治性の MM においても既承認効能と同一の [用法及び用量又は使用方法] を設定することとした。

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」における検討も踏まえ、1 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、本品の製造販売後調査等の計画について、以下のように説明している。

MMY3002 試験において、1～3 レジメンの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ったこと (6.R.2 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の対象として、1～3 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の MM も加え、使用実態下における本品の安全性等を確認する。

安全性の検討事項については、初回承認後に注意すべき有害事象として報告された IEC-EC を加える等の変更を行い、「CRS (HLH を含む)」、「神経系事象 (ICANS 及びその他の神経毒性を含む)」、「遷延性及び再発性血球減少症」、「感染症」、「過敏症」、「低 γ グロブリン血症」、「T 細胞性及び骨髄性血液悪性腫瘍」、「IEC-EC (消化管穿孔を含む)」、「二次性悪性腫瘍 (T 細胞性及び骨髄性血液悪性腫瘍を除く)」、「TLS」、「移植片対宿主病の増悪」、「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」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、初回承認時の MMY2001 試験及び本申請時の MMY3002 試験において本品の安全性プロファイルに差異は認められなかったことを踏まえ、初回承認時から変更せず、300 例とする計画である。

観察期間については、本調査の各検討事項を評価するため、再審査期間満了日の 3 カ月前までと設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の再発又は難治性の MM 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すべての再発又は難治性の MM 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。

安全性の検討事項、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。

製造販売後調査等の詳細については、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のうち、死亡については「6.1 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。

8.1 国際共同第Ⅲ相試験 (MMY3002 試験)

有害事象は、本品群の 208/208 例 (100%)、標準治療群の 208/208 例 (100%) に認められた。本品群で本品との因果関係が否定できない有害事象は 171/208 例 (82.2%)、標準治療群でいずれかの治験製品との因果関係が否定できない有害事象は 204/208 例 (98.1%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象 (MMY3002 試験)

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本品群 208 例		標準治療群 208 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	208 (100.0)	201 (96.6)	208 (100.0)	202 (97.1)
血液およびリンパ系障害	197 (94.7)	196 (94.2)	185 (88.9)	179 (86.1)
好中球減少症	187 (89.9)	187 (89.9)	178 (85.6)	171 (82.2)
貧血	113 (54.3)	74 (35.6)	57 (27.4)	31 (14.9)
血小板減少症	113 (54.3)	87 (41.8)	67 (32.2)	41 (19.7)
リンパ球減少症	47 (22.6)	44 (21.2)	29 (13.9)	25 (12.0)
白血球減少症	27 (13.0)	25 (12.0)	16 (7.7)	10 (4.8)
免疫系障害	159 (76.4)	20 (9.6)	22 (10.6)	2 (1.0)
サイトカイン放出症候群	134 (64.4)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
低 γ グロブリン血症	94 (45.2)	16 (7.7)	18 (8.7)	2 (1.0)
胃腸障害	154 (74.0)	13 (6.3)	121 (58.2)	14 (6.7)
悪心	101 (48.6)	0	43 (20.7)	2 (1.0)
下痢	70 (33.7)	8 (3.8)	65 (31.3)	6 (2.9)
便秘	49 (23.6)	1 (0.5)	47 (22.6)	2 (1.0)
嘔吐	29 (13.9)	0	18 (8.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	141 (67.8)	8 (3.8)	147 (70.7)	15 (7.2)
疲労	60 (28.8)	4 (1.9)	70 (33.7)	4 (1.9)
無力症	36 (17.3)	1 (0.5)	34 (16.3)	5 (2.4)
末梢性浮腫	35 (16.8)	0	28 (13.5)	2 (1.0)
発熱	32 (15.4)	0	33 (15.9)	2 (1.0)
感染症および寄生虫症	132 (63.5)	59 (28.4)	159 (76.4)	63 (30.3)
上気道感染	23 (11.1)	4 (1.9)	52 (25.0)	4 (1.9)
COVID-19	20 (9.6)	3 (1.4)	63 (30.3)	6 (2.9)
肺炎	15 (7.2)	9 (4.3)	24 (11.5)	12 (5.8)
上咽頭炎	12 (5.8)	0	21 (10.1)	0
気管支炎	4 (1.9)	0	21 (10.1)	1 (0.5)
神経系障害	121 (58.2)	11 (5.3)	110 (52.9)	13 (6.3)
頭痛	55 (26.4)	0	27 (13.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	33 (15.9)	0	43 (20.7)	1 (0.5)
浮動性めまい	24 (11.5)	0	30 (14.4)	1 (0.5)
振戦	14 (6.7)	0	22 (10.6)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	108 (51.9)	12 (5.8)	129 (62.0)	12 (5.8)
関節痛	33 (15.9)	2 (1.0)	34 (16.3)	1 (0.5)
背部痛	32 (15.4)	2 (1.0)	46 (22.1)	3 (1.4)
骨痛	21 (10.1)	3 (1.4)	24 (11.5)	2 (1.0)
筋痙縮	21 (10.1)	0	31 (14.9)	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	13 (6.3)	0	22 (10.6)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	105 (50.5)	27 (13.0)	71 (34.1)	13 (6.3)
低カリウム血症	39 (18.8)	8 (3.8)	19 (9.1)	4 (1.9)
食欲減退	34 (16.3)	2 (1.0)	13 (6.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90 (43.3)	8 (3.8)	94 (45.2)	12 (5.8)
咳嗽	29 (13.9)	0	38 (18.3)	0
呼吸困難	28 (13.5)	1 (0.5)	43 (20.7)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	70 (33.7)	0	63 (30.3)	1 (0.5)
発疹	22 (10.6)	0	11 (5.3)	0
精神障害	46 (22.1)	3 (1.4)	83 (39.9)	13 (6.3)
不眠症	23 (11.1)	2 (1.0)	55 (26.4)	7 (3.4)
血管障害	46 (22.1)	10 (4.8)	52 (25.0)	10 (4.8)
高血圧	15 (7.2)	7 (3.4)	22 (10.6)	8 (3.8)

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除く）は、本品群 97/208 例（46.6%）、標準治療群 96/208 例（46.2%）に認められた。本品群について、本品投与前の重篤な有害事象は 40/208 例（19.2%）であった。

2 例以上に認められた本品投与前の重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及び高カルシウム血症各 5 例、肺炎及び発熱各 3 例、COVID-19 肺炎、気道感染、敗血症、貧血、背部痛及び胸水各 2 例であった。本品投与後の重篤な有害事象³⁰⁾は 81/196 例 (41.3%) に認められた。2 例以上に認められた本品投与後の重篤な有害事象³⁰⁾は、CRS 13 例、COVID-19 肺炎 11 例、顔面麻痺 9 例、COVID-19 及び肺炎各 6 例、好中球減少症 5 例、上気道感染、ICANS 及び下痢各 4 例、メタニューモウイルス肺炎及び骨髓異形成症候群各 3 例、CMV 感染、シェードモナス性敗血症、パーキンソニズム、貧血、リンパ球増加症及び末梢性 T 細胞性リンパ腫（組織型不明）各 2 例であった。このうち、CRS 13 例、顔面麻痺 9 例、肺炎 5 例、COVID-19 肺炎、ICANS 及び好中球減少症各 4 例、上気道感染及びメタニューモウイルス肺炎各 3 例、COVID-19、CMV 感染、パーキンソニズム、貧血、リンパ球増加症、骨髓異形成症候群及び末梢性 T 細胞性リンパ腫（組織型不明）各 2 例、シェードモナス性敗血症及び下痢各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。2 例以上に認められた標準治療群の重篤な有害事象は、肺炎 14 例、COVID-19 肺炎 12 例、COVID-19 7 例、発熱性好中球減少症 6 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、上気道感染及び発熱各 5 例、パラインフルエンザウイルス感染及び心房細動各 4 例、ライノウイルス感染、肺塞栓症及び急性腎障害各 3 例、蜂巣炎、CMV 網膜炎、レジオネラ菌性肺炎、気道感染、尿路感染、虚血性脳卒中、失神、深部静脈血栓症、高カルシウム血症及び四肢痛各 2 例であった。このうち、肺炎 11 例、発熱性好中球減少症 6 例、COVID-19 肺炎及び発熱各 4 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、上気道感染、肺塞栓症各 3 例、COVID-19、ライノウイルス感染、レジオネラ菌性肺炎及び深部静脈血栓症各 2 例、蜂巣炎、CMV 網膜炎、気道感染、尿路感染、心房細動、虚血性脳卒中及び失神各 1 例は、いずれかの治験製品との因果関係が否定されなかった。本品群の規格外製品投与後の重篤な有害事象³⁰⁾は 4/8 例 (50.0%) (COVID-19 肺炎、上気道感染、細菌性上気道感染、下痢、CRS 及び ICANS 各 1 例) であった。このうち、下痢以外の COVID-19 肺炎、上気道感染、細菌性上気道感染、CRS 及び ICANS 各 1 例は規格外製品との因果関係が否定されなかった。

Grade 3 以上の有害事象は、本品群 201/208 例 (96.6%)、標準治療群 202/208 例 (97.1%) に認められた。本品群について、本品投与前の Grade 3 以上の有害事象は、174/208 例 (83.7%) であった。5 例以上に認められた本品投与前の Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 158 例、血小板減少症 48 例、貧血 42 例、リンパ球減少症 27 例、白血球減少症 16 例、発熱性好中球減少症 7 例、高カルシウム血症 5 例であった。本品投与後の Grade 3 以上の有害事象³⁰⁾は、184/196 例 (93.9%) に認められた。5 例以上に認められた本品投与後の Grade 3 以上の有害事象³⁰⁾は、好中球減少症 166 例、血小板減少症 75 例、貧血 63 例、リンパ球減少症 40 例、白血球減少症 21 例、低 γ グロブリン血症 17 例、COVID-19 肺炎 9 例、CRS 7 例、肺炎及び高血圧各 6 例、下痢 5 例であった。このうち、好中球減少症 132 例、血小板減少症 60 例、貧血 36 例、リンパ球減少症 26 例、白血球減少症及び低 γ グロブリン血症各 17 例、CRS 7 例、肺炎 5 例、COVID-19 肺炎 3 例、下痢 1 例は本品との因果関係が否定されなかった。5 例以上に認められた標準治療群の Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 171 例、血小板減少症 41 例、貧血 31 例、リンパ球減少症 25 例、COVID-19 肺炎 14 例、肺炎 12 例、白血球減少症 10 例、発熱性好中球減少症 9 例、失神及び高血圧各 8 例、不眠症 7 例、COVID-19、下痢及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 6 例、無力症及び肺塞栓症各 5 例であった。このうち、好中球減少症 166 例、血小板減少症 40 例、リンパ球減少症 21 例、貧血 20 例、白血球減少症及び肺炎各 10 例、発熱性好中球減少症 9 例、不眠症 7 例、

³⁰⁾ 次治療として本品投与を受けた患者では、本品投与後 112 日以内又は次治療開始のいずれか早い方までに発現したすべての有害事象。

COVID-19 肺炎 5 例、肺塞栓症 4 例、下痢及び無力症各 3 例、COVID-19、失神、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血圧各 2 例はいずれかの治験製品との因果関係が否定されなかった。本品群の規格外製品投与後の Grade 3 以上の有害事象³⁰⁾は 8/8 例 (100.0%) であった。2 例以上に認められた本品群の規格外製品投与後の Grade 3 以上の有害事象³⁰⁾は、好中球減少症 7 例、貧血及び血小板減少症各 3 例であった。このうち、好中球減少症 5 例、血小板減少症 2 例及び貧血 1 例は規格外製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 (CTD 5.3.5.1.1-1) 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、本品目の免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む 1 レジメン以上の前治療歴を有するレナリドミド難治性の再発又は難治性の 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、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 8 年 6 月 15 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 7 年 9 月 12 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、1～3 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 MMY3002 試験において、主要評価項目とされた中央判定による 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延長が認められたこと等から、1～3 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、1～3 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³¹⁾、並びに初回承認後に注意すべき有害事象として報告され、添付文書で注意喚起されている二次性悪性腫瘍、PML 及び IEC-EC（消化管穿孔を含む）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。

³¹⁾ 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（令和 4 年 7 月 14 日付け審査報告書 カービクティ点滴静注）

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 臨床的位置付け及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「6.R.3 臨床的位置付け及び効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、[効能、効果又は性能] 及び<効能、効果又は性能に関連する注意>の項を申請どおり、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
- 免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む 1 つ以上の前治療歴を有し、レナリドミドに対して難治性

<効能、効果又は性能に関連する注意>

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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可能と判断した。

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

製造販売後調査計画について、MMY3002 試験の結果、1～3 レジメンの前治療歴を有す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ったことを踏まえ、既承認効能で実施中の製造販売後データベース調査の対象を拡大した、表 15 に示す製造販売後調査計画案が提示された。

表 15 製造販売後調査計画の骨子

目的	使用実態下における本品の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式 Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) が所有するレジストリデータベース (FormsNet) に蓄積されるデータのうち、日本造血細胞移植データセンターを経由して本調査の対象集団に該当するデータを申請者が入手する。
対象患者	再発又は難治性の MM 患者
観察期間	再審査期間満了日の 3 カ月前まで
予定症例数	300 例
主な調査項目	<安全性の検討事項> CRS (HLH を含む)、神経系事象 (ICANS 及びその他の神経毒性を含む)、遷延性及び再発性血球減少症、感染症、過敏症、低 γ グロブリン血症、T 細胞性及び骨髄性血液悪性腫瘍、IEC-EC (消化管穿孔を含む)、二次性悪性腫瘍 (T 細胞性及び骨髄性血液悪性腫瘍を除く)、TLS、移植片対宿主病の増悪、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、慢性 HIV/HBV/HCV 感染症患者への投与 <有効性> OS

機構は、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、申請者の提案のと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。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、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、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 14 年 9 月 25 日）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
- 免疫調節薬及び、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 13 つ以上の前治療歴を有し、レナリドミドに対して難治性かつ、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

(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（-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 0.75×10^6 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。

（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
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CAR T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	細胞表面抗原の国際分類
CI	confidence interval	信頼区間
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
DEX	Dexamethasone	デキサメタゾン
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EloPd		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
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FLC	free light chain	遊離軽鎖
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
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
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
IEC-EC	immune effector cell-associated enterocolitis	免疫エフェクター細胞関連腸炎
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
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
IsaKd		イサツキシマブ（遺伝子組換え）、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの併用
IsaPd		イサツキシマブ（遺伝子組換え）、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用
ISS	international staging system	国際病期分類
ITT	intention-to-treat	－

LD 化学療法	lymphodepleting chemotherapy	リンパ球除去化学療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬品用語集
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
mPSL		メチルプレドニゾロン
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
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
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
PVd		ボマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用
QOL	quality of life	生活の質
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
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
VHH	variable fragments of heavy chain antibody	重鎖抗体の可変領域
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
ダラツムマブ	Daratumumab (Genetical Recombination)	ダラツムマブ (遺伝子組換え)
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