

適正使用ガイド



1. 警告

- 1.1 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。
- 1.3 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。

2. 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

適正使用のお願い

アベクマ点滴静注(以下、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、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す。

本ガイドでは、本品による治療を適正に実施していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与に際して注意すべき事項、注意を要する副作用とその対策等について解説しています。

本品の治療を実施していただく医師及び医療施設は、製造販売業者による認定を受けていただくようお願いいたします。また、本品の使用前に製造販売業者による講習を受けていただく必要があります。

本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性、その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから治療を開始してください。また、白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の用途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てください。

本品の使用に際しては、最新の電子化された添付文書(電子添文)、製造販売業者が提供するマニュアル等と併せて本ガイドをご熟読いただきますようお願いいたします。

本品の投与にあたっては、最適使用推進ガイドライン(医薬機審発0531第2号:令和6年5月31日付)及び留意事項通知等(保医発0419第1号:令和4年4月19日付及び保医発0419第2号:令和4年4月19日付)も確認してください。

最適使用推進ガイドライン及び留意事項通知等の最新情報に関しては、厚生労働省保険局又は医薬局の通知を確認してください。(https://www.mhlw.go.jp/hourei/index.html)

Contents

適正使用のお願い	2
1. 適正使用のためのフロー	4
2. 適切な患者選択	5
(1) 投与患者の選択	5
(2) 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）	7
(3) 患者又はその家族への説明	7
(4) チェックリスト	8
3. 用法及び用量又は使用方法	10
(1) 医療機関での白血球アフェレーシス及び製造施設への輸送に関する注意	12
(2) リンパ球除去化学療法前の抗腫瘍療法（ブリッジング療法）	12
(3) リンパ球除去化学療法	12
(4) 投与に関する注意	14
(5) チェックリスト	16
4. 注意を要する副作用とその対策	17
(1) サイトカイン放出症候群	17
サイトカイン放出症候群（CRS）管理アルゴリズム	18
(2) 神経系事象	25
神経系事象管理アルゴリズム	26
(3) 感染症	32
(4) 血球減少	35
(5) 低 γ グロブリン血症	36
(6) Infusion reaction、ショック、アナフィラキシー	37
(7) 腫瘍崩壊症候群	37
(8) その他の注意すべき有害事象	38
5. Q&A	39
6. 参考	40
別添	43
1. 臨床試験におけるサイトカイン放出症候群（CRS）治療アルゴリズム	44
2. 臨床試験における神経毒性治療アルゴリズム	46
3. 臨床試験における選択基準及び除外基準	47
4. 臨床試験における適格性確認	56
5. 臨床試験における薬剤の使用禁止期間	57
6. 臨床試験における主な検査スケジュール	58
7. 臨床試験における主な患者背景	60
8. 臨床試験におけるブリッジング療法の内訳	65

1. 適正使用のためのフロー

1. 適正使用のためのフロー

2. 適切な患者選択

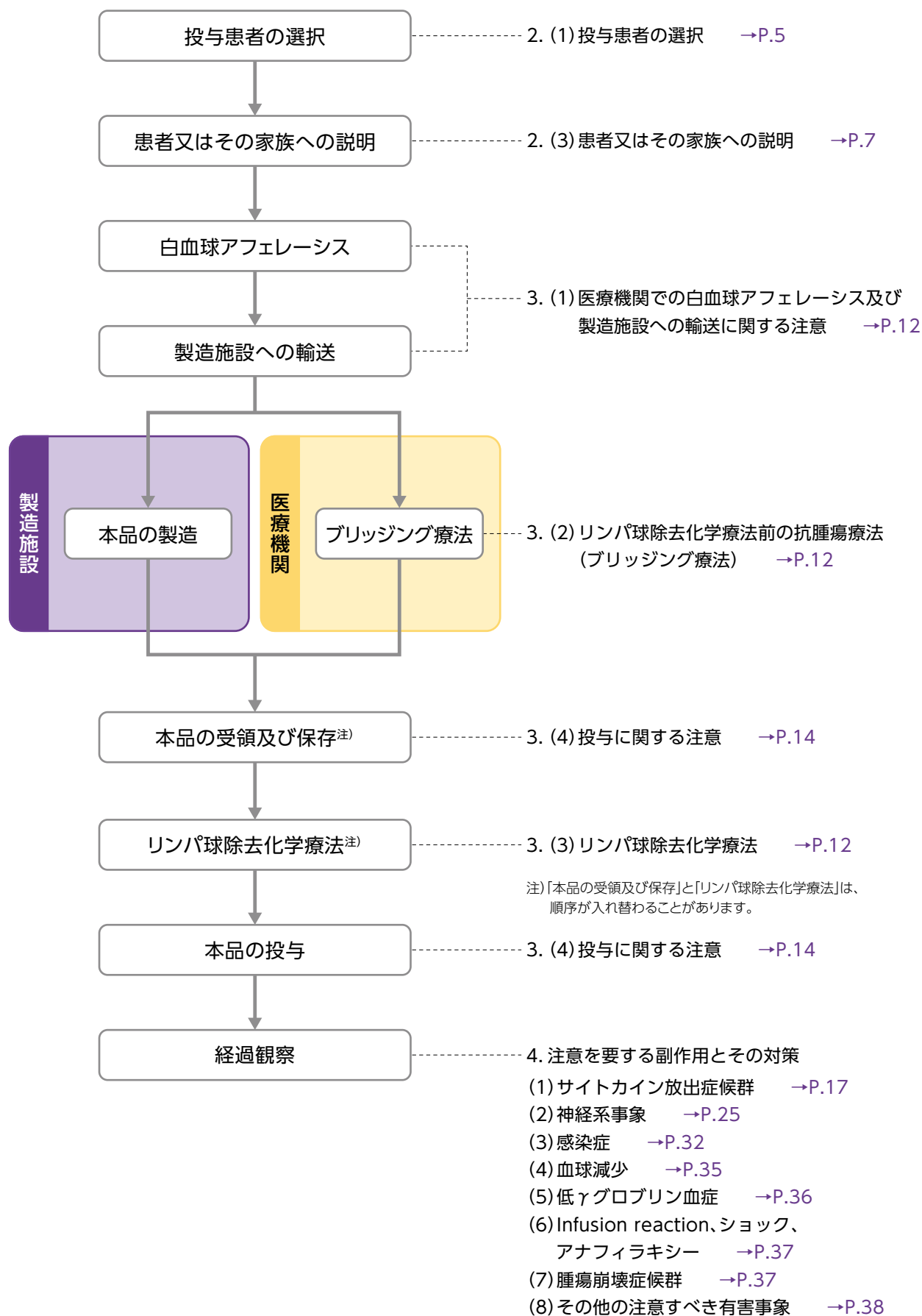
3. 用法及び用量
又は使用方法

4. 注意を要する副作用と
その対策

5. Q & A

6. 参考

別添



2. 適切な患者選択

本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されています。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施していますが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討してください。

(1) 投与患者の選択

1) 効能、効果又は性能

4. 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

5. 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。[17.1.1-17.1.3参照]

【参考】

国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) では、以下に該当する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者が組み入れられました。

- ・再発又は難治性の多発性骨髄腫と診断され、2～4レジメン^{注1)}の前治療歴があり、直近の治療に難治性 (治療中又は治療後60日以内に病勢進行が認められた^{注2)}) で、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びダラツムマブによる治療歴を有する患者。なお、中枢神経系に骨髄腫病変を有する患者は除外された。

国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) では、以下に該当する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者が組み入れられました。

- ・再発又は難治性の多発性骨髄腫と診断され、3レジメン以上^{注1)}の前治療歴があり、直近の治療に難治性 (治療中又は治療後60日以内に病勢進行が認められた^{注2)}) 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による治療歴を有する患者。なお、中枢神経系に骨髄腫病変を有する患者は除外された。

海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) では、以下に該当する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者が組み入れられました。

- ・用量漸増期: 再発又は難治性の多発性骨髄腫と診断され、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又は免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤の両方に対して難治性 (治療中又は治療後60日以内に病勢進行が認められた^{注2)}) の患者で、骨髄形質細胞でのB細胞成熟抗原 (BCMA) 発現割合50%以上の患者。
- ・用量拡大期: 再発又は難治性の多発性骨髄腫と診断され、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びダラツムマブによる前治療歴を有し、直近の前治療に対して難治性の患者。

なお、用量漸増期及び用量拡大期のいずれにおいても、中枢神経系に骨髄腫病変を有する患者は除外された。

注1) 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レジメンとした

注2) 国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) の効果判定基準に基づく

2. 適切な患者選択

2) 禁忌・禁止

2. 禁忌・禁止 (抜粋)

2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

3) 合併症・既往歴等のある患者への適用 (次の患者には慎重に適用すること)

感染症を合併している患者	骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがあります。 リンパ球除去化学療法又は本品の投与前に臨床的に重要な活動性感染症が認められた場合は、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期してください。また、細菌、真菌、ウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症が悪化するおそれがあるため、本品投与前及び投与後は患者の状態を十分観察し、抗生物質の投与等の適切な処置を行ってください。
B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者	本品投与後にウイルスが再活性化又は増加するおそれがあります。 白血球アフェレーシスを実施する前に、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスの有無を確認してください。 肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意してください。
HIVの感染者	本品投与後にウイルスが増加するおそれがあります。白血球アフェレーシスを実施する前に、HIV感染の有無を確認してください。

4) その他の特定の背景を有する患者への適用

高齢者	一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。
生殖能を有する者	妊娠可能な女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導してください。
妊婦	本品の妊娠中の投与に関する安全性は確認されていないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないでください。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 ▶5. Q&A (P.39) を参照してください。
授乳婦	本品投与後の授乳に関する安全性は確認されていないため、授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。 ▶5. Q&A (P.39) を参照してください。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

(2) 相互作用 (他の医薬品・医療機器等との併用に関すること)

併用注意 (併用に注意すること)

生ワクチン:

免疫抑制下で生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等) を接種すると病原性をあらわす可能性があります。生ワクチンの接種は、リンパ球除去化学療法開始の少なくとも6週間前から、本品の治療中、さらに本品の治療後、免疫機能が回復するまでは推奨されません。接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行ってください。

(3) 患者又はその家族への説明

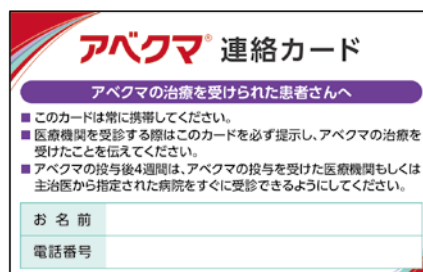
本品の使用にあたっては、以下の点について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てください。

- 疾病の治療における本品の必要性、有効性及び安全性、その他本品の適正な使用のために必要な事項
- 白血球アフェレーシスを実施する際の当該白血球の用途等

また、白血球アフェレーシスを実施しても、製品が規格を満たさない等の理由により本品が提供されない場合や本品の投与ができない場合があること、本品の治療開始後に異常を感じた場合には速やかに医師に連絡する必要があることを、患者又はその家族に説明してください。

製造販売業者にて患者又はその家族への説明文書及び同意書を作成しています。患者又はその家族から同意を得る際には必要に応じて利用してください。

本品の治療を適切かつ安全に行っていただくために、本品の治療及び副作用等についてまとめた患者向け資料 (「アベクマの治療を受けられる方へ」) を作成しています。患者又はその家族への説明にご利用ください。また、サイトカイン放出症候群及び神経系事象の症状や本品投与後の注意事項を記載した「アベクマ連絡カード」を作成しています。患者の氏名、治療に関する連絡先等を記入の上、患者に常に携帯いただくようご指導ください。



2. 適切な患者選択

(4) チェックリスト

<適格な患者選択チェックリスト: 治療開始前(白血球アフェレーシス前)>

本品による治療開始前に以下のチェックリストの内容をご確認ください。

また、治療にあたっては、「別添4. 臨床試験における適格性確認」(P.56)及び「別添5. 臨床試験における薬剤の使用禁止期間」(P.57)も参照してください。

【効能、効果又は性能】

以下の赤字に該当する場合、他の治療法を検討してください。

項目	確認
再発又は難治性の多発性骨髄腫	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ → 本品の【効能、効果又は性能】に該当しません。
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	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ → 本品の【効能、効果又は性能】に該当しません。
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	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ → 本品の【効能、効果又は性能】に該当しません。

【禁忌・禁止】(抜粋)

以下の赤字に該当する場合、本品を使用することはできません。

項目	確認
本品の成分(ジメチルスルホキシド[DMSO]を含む)に対する過敏症の既往歴がある	<input type="checkbox"/> はい → 過敏症が発現する可能性があるため、本品を使用することはできません。 <input type="checkbox"/> いいえ

【使用注意】

以下の赤字に該当する場合は、慎重に適用してください。

項目	確認
感染症を合併している患者	<input type="checkbox"/> はい → 本品の使用により感染症が増悪するおそれがあるため、慎重に適用してください。 <input type="checkbox"/> いいえ
B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者	<input type="checkbox"/> はい → 本品の使用によりウイルスが再活性化又は増加するおそれがあるため、慎重に適用してください。 <input type="checkbox"/> いいえ

【その他の注意事項】

項目	確認
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> はい → 原則として投与しないでください。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 <input type="checkbox"/> いいえ
授乳中の女性	<input type="checkbox"/> はい → 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。 <input type="checkbox"/> いいえ
小児等	<input type="checkbox"/> はい → 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。 <input type="checkbox"/> いいえ

【併用注意】

項目	確認
生ワクチンの接種	<input type="checkbox"/> はい → 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらかず可能性があるため、リンパ球除去化学療法開始の6週間前以降は、接種しないでください。(⇒P.7参照) <input type="checkbox"/> いいえ

【患者又はその家族への説明】

項目	確認
疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ → 患者又はその家族に同意を得てから本品の治療を開始してください。
白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の用途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ → 患者又はその家族に同意を得てから白血球アフェレーシスを実施してください。

3. 用法及び用量又は使用方法

本品の使用前には、製造販売業者による講習を必ず受けていただくようお願いいたします。

用法及び用量又は使用方法

6. 用法及び用量又は使用方法

6.1 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送

6.1.1 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。

6.1.2 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。

6.2 医療機関での受入れ～投与

6.2.1 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。

6.2.2 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300mg/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30mg/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。

6.2.3 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、10mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR発現T細胞として280×10⁶～540×10⁶個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

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

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

7.2 前処置

移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、「17.臨床成績」の項を参照すること。[17.1.1-17.1.3参照]

7.3 本品の投与

7.3.1 本品の投与約30～60分前に、infusion reactionのリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。[11.1.6参照]

7.3.2 サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに投与できるように準備しておくこと。[1.2、8.4、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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

14. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

- 14.1.1 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
- 14.1.2 本品の解凍前には、金属カセット及び静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。その後、本品の静注用バッグを金属カセットから取り出すこと。
- 14.1.3 本品はCAR発現T細胞懸濁液を含む1つ以上の静注用バッグとして提供される。複数の静注用バッグを用いる場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。
- 14.1.4 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、約37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。細胞塊が視認できる場合、静注用バッグをゆっくり攪拌すること。融解後の再凍結は行わないこと。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。投与前に本品の洗浄、遠心沈降、新しい培地への再懸濁を行わないこと。
- 14.1.5 本品は、1つの静注用バッグごとに解凍開始から1時間以内に投与を完了すること。
- 14.1.6 本品への放射線照射は行わないこと。

14.2 投与時の注意

- 14.2.1 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
- 14.2.2 本品を攪拌後も細胞塊が残存する場合、インラインフィルターを使用できるが、本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
- 14.2.3 本品の投与時には、静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
- 14.2.4 本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグ及び使用した場合はインラインフィルターを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
- 14.2.5 複数の静注用バッグを受領した場合、出荷証明書に従いすべての静注用バッグを投与すること。2つ目以降の静注用バッグの投与も1つ目の静注用バッグの投与時と同じ手順に従うこと。
- 14.2.6 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

3. 用法及び用量又は使用方法

(1) 医療機関での白血球アフェレーシス及び製造施設への輸送に関する注意

本品は患者のT細胞より製造するCAR T細胞療法製品であるため、白血球アフェレーシスを行ってください。
医療機関での白血球アフェレーシス、梱包・冷蔵による本品製造施設への輸送に関する詳細については、製造販売業者が提供する「製品用MNC採取手順書—日本版」を参照してください。

(2) リンパ球除去化学療法前の抗腫瘍療法（ブリッジング療法）

白血球アフェレーシス後からリンパ球除去化学療法の開始前までの病勢コントロールを目的に、患者の腫瘍量や病勢進行の状況（急速に病勢が進行しているなど）等に応じて、抗腫瘍療法（ブリッジング療法）を適宜選択、実施してください。国際共同第Ⅲ相試験（BB2121-MM-003試験）で、リンパ球除去化学療法の開始前までの病勢コントロールを目的にブリッジング療法を施行した患者は225例中192例（85.3%）（日本人患者では4例中4例〔100.0%〕）でした。国際共同第Ⅱ相試験（BB2121-MM-001試験）で、リンパ球除去化学療法の開始前までの病勢コントロールを目的にブリッジング療法を施行した患者は137例中120例（87.6%）（日本人患者では9例中8例〔88.9%〕）でした。海外第Ⅰ相試験（CRB-401試験）で、リンパ球除去化学療法の開始前までの病勢コントロールを目的にブリッジング療法を施行した患者は62例中32例（51.6%）でした。
臨床試験で行われたブリッジング療法の内訳については、別添8（P.65）を参照ください。

(3) リンパ球除去化学療法

本品投与前の前処置として、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ってください。
なお、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法を延期してください。

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

①シクロホスファミド（無水物換算）として300mg/m²及びフルダラビンリン酸エステルとして30mg/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*。

			1日目	2日目	3日目
シクロホスファミド	300mg/m ²	1日1回3日間点滴静注	↓	↓	↓
フルダラビンリン酸エステル	30mg/m ²	1日1回3日間点滴静注	↓	↓	↓

* 本品の臨床試験でのリンパ球除去化学療法は、以下のとおり規定されていました。腎機能障害によるフルダラビンリン酸エステルの減量は、以下のとおり実施してください。

- ・シクロホスファミドの投与前に、0.9%生理食塩液1Lを1～3時間かけて静脈内投与する。
- ・シクロホスファミド300mg/m²を30分かけて静脈内投与する。
- ・シクロホスファミド投与直後、フルダラビンリン酸エステル30mg/m²を30分かけて静脈内投与する。
 - クレアチンクリアランスが50～70mL/minの場合：用量を毎回の1日投与量から20%減量する。
 - クレアチンクリアランスが30～49mL/minの場合：用量を毎回の1日投与量から40%減量する。
 - クレアチンクリアランスが30mL/min未満の場合：フルダラビンリン酸エステルの投与を中止する。

②リンパ球除去化学療法終了3日後に本品を投与する。

なお、本品の臨床試験では、本品の投与はリンパ球除去化学療法終了3日後から最長7日間延期できることとしていました。

〈リンパ球除去化学療法の実施について〉

リンパ球除去化学療法はCAR T細胞の生着及び増殖・活性化のために必須であり、本品の臨床試験では、十分な有効性を期待するため、白血球数及びリンパ球数の値にかかわらず、本品の投与前にはリンパ球除去化学療法の実施を必須としていました。そのため、本品の臨床試験ではすべての被験者でリンパ球除去化学療法が実施されており、リンパ球除去化学療法を実施せずに本品を投与した経験はありません。

本品の投与前にはリンパ球除去化学療法を実施してください。

ただし、血液検査等により患者の状態を確認し、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法を延期してください。

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

1. 適正使用のための
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量
又は使用方法

4. 注意を要する副作用と
その対策

5. Q & A

6. 参考

別添

3. 用法及び用量又は使用方法

(4) 投与に関する注意

本品の受領、保存、解凍、投与に関する詳細については、製造販売業者が提供する「アベクマ点滴静注投与マニュアル」を参照してください。

本品の投与は入院管理下で行い、綿密なモニタリングを行ってください。

1) 投与に際して

1. 警告 (抜粋)

1.1 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2) 投与に関する注意事項

① 本品の受領及び保存

- ・本品の輸送容器の患者識別情報が患者と一致しているかを確認してください。
本品は自家用製品です。患者本人以外に投与しないでください。
- ・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)で凍結保存してください。

② 投与前の注意事項

- ・リンパ球除去化学療法終了3日後に本品を投与してください。
- ・本品投与後は、副作用が高頻度にかかることが報告されています。そのため、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期してください。
 - ー先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象(肺障害、心障害、低血圧等)の持続
 - ー活動性の感染症、炎症性疾患
- ・本品投与時にinfusion reactionがあらわれることがあります。本品の投与約30～60分前に、infusion reactionのリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン(又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬)を投与してください*。
なお、生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないでください。副腎皮質ステロイド剤の予防的投与は本品の活性を妨げる可能性があります。
また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしてください。

* 本品の臨床試験では、本品の投与約30分前に、アセトアミノフェン(650mgを経口投与もしくは治験実施医療機関の診療指針に従った量)及びジフェンヒドラミン塩酸塩(12.5mgを静脈内投与又は25～50mgを経口投与もしくは同換算量)の前投薬を規定していました。

- ・サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、緊急時に備えて、本品投与前に2回分以上のトシリズマブ(遺伝子組換え)の在庫を確保し、速やかに使用できるように準備してください。また、緊急時にはICU等を利用できる体制を整えてください。

③ 本品の解凍

- ・予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整してください。
- ・本品の解凍前には、金属カセット及び静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認し、一致しない場合は本品静注用バッグを金属カセットから取り出さないでください。
- ・本品に損傷や漏れ等が認められた場合には、本品を投与しないでください。
- ・本品はCAR発現T細胞懸濁液を含む1つ以上の静注用バッグとして提供されます。複数の静注用バッグを用いる場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないでください。

- ・凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、約37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍してください。細胞塊が視認できる場合、静注用バッグをゆっくり攪拌してください。融解後の再凍結は行わないでください。解凍後は、速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出してください。
- ・投与前に本品の洗浄、遠心沈降、新しい培地への再懸濁を行わないでください。また、本品への放射線照射は行わないでください。

④投与方法

通常、成人には、CAR発現T細胞として、体重を問わず目標投与数 450×10^6 個を、10 mL/分を超えない速度で単回静脈内投与します。なお、CAR発現T細胞として $280 \times 10^6 \sim 540 \times 10^6$ 個の範囲で投与できます。本品の再投与はしないでください。

⑤投与時の注意事項

- ・本品はカリウムを含有し、本品の最大投与量250 mLを単回点滴静注した場合、注入されるカリウムの最大量は274 mg (約7 mEq、最高濃度28 mEq/L) となるため、投与速度10 mL/分を超えない速度で投与してください。なお、患者の状態を考慮し、投与速度を検討してください。
- ・本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないでください。
- ・本品の投与では中心静脈アクセスを使用することができます。末梢アクセスが不良の患者には中心静脈アクセスが推奨されます。
- ・本品の投与時には、静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認してください。
- ・本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングしてください。
- ・本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグ及び使用した場合はインラインフィルターを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与してください。
- ・本品の各静注用バッグは、1つの静注用バッグごとに解凍開始から1時間以内に投与を完了してください。
- ・複数の静注用バッグを受領した場合、出荷証明書に従いすべての静注用バッグを投与してください。
- ・2つ目以降の静注用バッグの投与も1つ目の静注用バッグの投与時と同じ手順に従ってください。
- ・本品の投与によりアレルギー反応があらわれるおそれがあります。本品は副成分としてジメチルスルホキシドを含有しており、これらの成分がアナフィラキシー等の重篤な過敏症を誘発する可能性があります。そのため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。(P.37参照)

⑥投与後の注意事項

- ・投与後に注意を要する副作用については、P.17～38を参照してください。
- ・本品投与後にサイトカイン放出症候群及び神経系事象に関連した徴候及び症状があらわれることがあるため、投与後は入院管理下で綿密なモニタリングを行ってください。
 - －本品の臨床試験では、本品の投与後14日間は入院管理下でのモニタリングを必須としていました。
- ・本品投与後少なくとも4週間は、サイトカイン放出症候群や神経系事象に関連した徴候及び症状に注意し、異常が認められた場合は、速やかに適切な医療機関で診察を受けるよう患者に指示してください。
- ・精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後一定期間は、自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないよう指導してください。
 - －本品の米国添付文書では、本品投与後少なくとも8週間は自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないよう指導することが推奨されています。
- ・本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターにはHIV-1の遺伝子配列 (RNA) が一部含まれるため、HIV核酸増幅検査 (NAT) で偽陽性になるおそれがあります。
- ・本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導してください。
- ・臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されています。本品の投与後は長期間経過を観察してください。

3. 用法及び用量又は使用方法

⑦ 本品の廃棄に関する注意

本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれます。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄してください。

(5) チェックリスト

<リンパ球除去化学療法実施前 及び 本品投与前 チェックリスト>

リンパ球除去化学療法実施前及び本品投与前に以下のチェックリストの内容をご確認ください。

また、治療にあたっては、「別添4. 臨床試験における適格性確認」(P.56) 及び「別添5. 臨床試験における薬剤の使用禁止期間」(P.57) も参照してください。

本品の臨床試験では、白血球アフェレーシス後からリンパ球除去化学療法前の間に病勢コントロール目的で実施するブリッジング療法は、リンパ球除去化学療法の開始14日前までに終了するよう規定していました。

以下の「はい」に該当する場合は、回復するまで、リンパ球除去化学療法及び本品投与を延期してください。

項目	確認
先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象(肺障害、心障害、低血圧等)の持続がある	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
活動性の感染症、炎症性疾患がある	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

4. 注意を要する副作用とその対策

(1) サイトカイン放出症候群

- 本品投与後に、重度のサイトカイン放出症候群 (CRS) があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されています。
- CRSは、大量のリンパ球 (T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞等) や骨髄系細胞 (マクロファージ、樹状細胞、単球等) が活性化され、炎症性サイトカインを放出することにより引き起こされる反応であり、CAR T細胞の増殖、活性化等により発現することがあります。治療前の高腫瘍量及び炎症性サイトカイン高値は、CRSの発現リスクに関連している可能性があります。
- 本品によるCRSの症状として発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等が認められています。また、CRSに関連する重度の事象として、心房細動、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症 (マクロファージ活性化症候群) が報告されています (P.24)。
- 本品の投与にあたっては、血液検査等を実施し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の症状について、患者の状態を十分に観察してください。
- CRSの緊急時に備えて、本品投与前及び回復期間中は、2回分以上のトシリズムブ (遺伝子組換え) の在庫を確保し、速やかに使用できるように準備してください。また、緊急時にはICU等を利用できる体制を整えてください。
- 本品投与後は入院管理下で綿密なモニタリングを行ってください。
- 本品投与後少なくとも4週間は、CRSの症状及び徴候を観察し、異常が認められた場合は、速やかに適切な医療施設で診察を受けるよう患者に指示してください。
- 発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の異常が認められた場合には、P.18の「サイトカイン放出症候群 (CRS) 管理アルゴリズム」等に従い、適切な処置を行ってください。

1. 適正使用のための
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量
又は使用方法

4. 注意を要する副作用と
その対策

5. Q & A

6. 参考

別添

4. 注意を要する副作用とその対策

サイトカイン放出症候群 (CRS) 管理アルゴリズム

本品投与後は患者のモニタリングを行い、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の異常が認められた場合は、CRSの評価を行ってください。CRSが疑われる場合は、下表に従い、適切な処置を行ってください。CRSを発現した患者では、症状が消失するまで心機能及び臓器機能を慎重に観察してください。

CRSと同時に神経系事象が認められた場合は、神経系事象管理アルゴリズム (P.26) も参照し、いずれかのうちより積極的な処置を行ってください (副腎皮質ステロイドについては、各アルゴリズムの該当Gradeに示されている対処法を確認し、いずれか強度の高いほうの治療としてください。トシリズマブについては、CRS管理アルゴリズムの該当Gradeの対処法を参照してください)。

なお、本品投与後72時間以内にCRSを発現した患者で、持続性の発熱や臓器毒性 (end-organ toxicity; 低酸素症、低血圧等)、血球貪食性リンパ組織球症 (マクロファージ活性化症候群) が認められ、一次治療後12時間以内にこれらのGradeが改善しない不応性の場合は、早期の次治療への移行が推奨されます。

Grade ^{注)}	トシリズマブ	副腎皮質ステロイド
Grade 1 対症療法のみを必要とする症状 (38.5℃以上の発熱に加えて、悪心、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感等を伴う場合がある。)	本品投与後72時間未満の場合: 必要に応じて、トシリズマブ8mg/kgの静脈内投与を行う (1時間かけて投与、800mgを超えないこと)。	該当なし
	本品投与後72時間以上経過している場合: 対症療法を行う。	
Grade 2 症状が中等度の介入を必要とし、介入に反応する。 FiO ₂ 0.4未満の酸素投与を必要とする、輸液もしくは低用量の1つの昇圧薬に反応する低血圧、又はGrade 2の臓器毒性。	トシリズマブ8mg/kgの静脈内投与を行う (1時間かけて投与、800mgを超えないこと)。	デキサメタゾン10mgの12~24時間ごとの静脈内投与を考慮する。
	上記の治療で24時間以内にCRSの改善が認められない場合、又は急速に悪化する場合: トシリズマブを再度投与し、デキサメタゾンの用量及び投与頻度を漸増する (20mgを6~12時間ごとに静脈内投与)。 以上の治療で24時間以内にCRSの改善が認められない場合、又は急速な悪化が継続する場合: メチルプレドニゾロン (2mg/kg投与後、2mg/kgを1日4回に分割投与) に切り替える。 副腎皮質ステロイドの投与を開始した場合は、少なくとも3回は投与を継続し、最大7日間かけて漸減すること。 なお、トシリズマブの投与回数上限は、24時間で3回、合計4回までとする。	
Grade 3 症状が高度な介入を必要とし、介入に反応する。 FiO ₂ 0.4以上の酸素投与を必要とする、高用量もしくは複数の昇圧薬を必要とする低血圧、Grade 3の臓器毒性、又はGrade 4のトランスアミナーゼ上昇。	トシリズマブ8mg/kgの静脈内投与を行う (1時間かけて投与、800mgを超えないこと)。	デキサメタゾンを投与する (例: 10mgを12時間ごとに静脈内投与)。
	上記の治療で24時間以内にCRSの改善が認められない場合、又は急速に悪化する場合: トシリズマブを再度投与し、デキサメタゾンの用量及び投与頻度を漸増する (20mgを6~12時間ごとに静脈内投与)。 以上の治療で24時間以内にCRSの改善が認められない場合、又は急速な悪化が継続する場合: メチルプレドニゾロン (2mg/kg投与後、2mg/kgを1日4回に分割投与) に切り替える。 副腎皮質ステロイドの投与を開始した場合は、少なくとも3回は投与を継続し、最大7日間かけて漸減すること。 なお、トシリズマブの投与回数上限は、24時間で3回、合計4回までとする。	

Grade ^{注)}	トシリズマブ	副腎皮質ステロイド
Grade 4 生命を脅かす症状 人工呼吸器サポートが必要、又は Grade 4の臓器毒性(トランスア ミナーゼ上昇を除く)	トシリズマブ8mg/kgの静脈内投与 を行う(1時間かけて投与、800mg を超えないこと)。	デキサメタゾン20mgを6時間ご とに静脈内投与する。
	上記の治療で24時間以内にCRSの改善が認められない場合、又は急速に 悪化する場合： トシリズマブを再度投与する。トシリズマブの投与回数上限は、24時間で 3回、合計4回までとする。	
	以上の治療で24時間以内にCRSの改善が認められない場合： メチルプレドニゾロン(1~2g、必要に応じて24時間ごとに反復投与、臨床 的に必要な場合は漸減)又は抗T細胞療法(シクロホスファミド1.5g/m ² 等)を考慮する。	

注：LeeらのCRS Grade判定基準¹⁾

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

1) Lee DW et al.: Blood 2014; 124 (2): 188-195

1. 適正使用のための
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量
又は使用方法

4. 注意を要する副作用と
その対策

5. Q & A

6. 参考

別添

4. 注意を要する副作用とその対策

■ 発現状況 (有害事象)

本品の臨床試験でのCRSの発現状況は以下のとおりでした。

	国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) (n=225)		国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) (n=137)		海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) (n=62)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
CRS	197 (87.6)	11 (4.9)	116 (84.7)	7 (5.1)	47 (75.8)	4 (6.5)
CRSの主な症状*						
発熱	194 (86.2)	8 (3.6)	115 (83.9)	17 (12.4)	41 (66.1)	6 (9.7)
低血圧	60 (26.7)	3 (1.3)	46 (33.6)	5 (3.6)	17 (27.4)	3 (4.8)
頻脈	53 (23.6)	1 (0.4)	39 (28.5)	2 (1.5)	10 (16.1)	0
低酸素症	35 (15.6)	5 (2.2)	23 (16.8)	5 (3.6)	10 (16.1)	5 (8.1)
悪寒	34 (15.1)	2 (0.9)	35 (25.5)	0	11 (17.7)	0
頭痛	19 (8.4)	0	16 (11.7)	0	12 (19.4)	1 (1.6)
頻呼吸	16 (7.1)	2 (0.9)	10 (7.3)	2 (1.5)	2 (3.2)	0
C-反応性蛋白増加	13 (5.8)	2 (0.9)	24 (17.5)	2 (1.5)	6 (9.7)	0
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	12 (5.3)	4 (1.8)	8 (5.8)	2 (1.5)	0	0
悪心	12 (5.3)	0	8 (5.8)	0	4 (6.5)	0
血清フェリチン増加	12 (5.3)	2 (0.9)	7 (5.1)	1 (0.7)	1 (1.6)	0
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	11 (4.9)	4 (1.8)	9 (6.6)	0	0	0
疲労	9 (4.0)	0	13 (9.5)	0	7 (11.3)	0
倦怠感	2 (0.9)	0	8 (5.8)	0	0	0
洞性頻脈	2 (0.9)	0	4 (2.9)	0	5 (8.1)	1 (1.6)
錯乱状態	2 (0.9)	0	2 (1.5)	0	5 (8.1)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	4 (6.5)	0

MedDRA/J (BB2121-MM-003試験: ver 25.1, BB2121-MM-001試験及びCRB-401試験: ver 22.0) n (%)

CRSのGradeは、Leeらの判定基準¹⁾をもとに評価した (P.45の「CRSのGrade判定基準」参照)。

CRSの症状のGradeはNCI CTCAE規準に基づく。

* いずれかの試験で全Gradeで5%以上に認められたCRSの症状を表示。

1) Lee DW et al.: Blood 2014; 124 (2): 188-195

なお、本品の用量とCRSの発現に相関が認められ、国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) でのCRS (全Grade) の発現割合は、目標用量 150×10^6 個で50.0% (4例中2例)、目標用量 300×10^6 個で75.7% (70例中53例)、目標用量 450×10^6 個で96.8% (63例中61例) でした。

■ 発現時期

本品の臨床試験でのCRSの初回発現までの期間、CRSの消失までの期間は以下のとおりでした。

	国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003 試験) (n=225)	
	CRSの初回発現までの期間* ¹ 中央値、日 (範囲)	CRSの消失までの期間* ² 中央値、日 (範囲)
CRS (全Grade)	(n=197) 1.0 (1-14)	(n=208) 4.0 (1-51)
Grade 3以上のCRS	(n=11) 6.0 (2-10)	(n=11) 8.0 (1-51)

*1 発現までの期間は、CRSの初回発現日-本品投与日+1日と定義した。

*2 同一症例で複数回の発現が記録されている場合、各事象の間隔 (先に発現した事象の消失から次の事象の発現まで) が1日以内であれば、Grade、関連性、重症度の変化にかかわらず1件の事象とした。各事象の発現期間の間隔が1日超の場合は、別の事象として計算した。

	国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001 試験) (n=137)	
	CRSの初回発現までの期間* ¹ 中央値、日 (範囲)	CRSの消失までの期間* ² 中央値、日 (範囲)
CRS (全Grade)	(n=116) 1.0 (1-12)	(n=122) 5.0 (1-63)
Grade 3以上のCRS	(n=7) 3.0 (2-9)	(n=7) 6.0 (2-23)

*1 発現までの期間は、CRSの初回発現日-本品投与日+1日と定義した。

*2 同一症例で複数回の発現が記録されている場合、各事象の間隔 (先に発現した事象の消失から次の事象の発現まで) が1日以内であれば、Grade、関連性、重症度の変化にかかわらず1件の事象とした。各事象の発現期間の間隔が1日超の場合は、別の事象として計算した。

	海外第Ⅰ相試験 (CRB-401 試験) (n=62)	
	CRSの初回発現までの期間 中央値、日 (範囲)	CRSの消失までの期間* 中央値、日 (範囲)
CRS (全Grade)	(n=47) 2.0 (1-19)	(n=47) 5.0 (1-32)
Grade 3以上のCRS	(n=4) 5.0 (4-11)	(n=4) 2.5 (2-32)

* CRSの消失までの期間は、継続中の事象を除き、CRSの消失日-CRSの発現日+1日と定義した。連続したCRSエピソードは1件の事象とみなした。

4. 注意を要する副作用とその対策

CRSを発現した症例の経過 [国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験)]

症例1：60歳代・男性（前治療レジメン数：9）

CRSのGrade (報告されたCRSの症状)	Grade 2 (発熱、低血圧、悪寒、倦怠感、悪心)
症例経過	ブリッジング療法：あり リンパ球除去化学療法前のECOG PS：0、MMSE (ミニメンタルステート検査) スコア：30、低腫瘍量、髄外病変あり。 Day 1：本品輸注 (CAR T細胞数：454.65×10 ⁶ 個)。 Day 2：Grade 1の悪寒、Grade 1の倦怠感、Grade 1の悪心、Grade 2の低血圧、Grade 2の発熱 (最高体温39.4℃) が認められ、Grade 2のサイトカイン放出症候群 (CRS) と診断され、トシリズマブ投与 (1回)。 Day 3：悪寒、倦怠感、悪心及び低血圧の症状は消失。発熱及びCRSはGrade 1に改善した。同日、Grade 3の好中球減少症 (ANC 0.7×10 ⁹ /L) も発現した (Day 58に回復)。 Day 6：発熱及びCRSはいずれも回復したと判断された。

症例2：40歳代・男性（前治療レジメン数：8）

CRSのGrade (報告されたCRSの症状)	Grade 2 (発熱、低酸素症)
症例経過	ブリッジング療法：なし リンパ球除去化学療法前のECOG PS：1、MMSEスコア：28、低腫瘍量、髄外病変あり。 Day 1：本品輸注 (CAR T細胞数：454.66×10 ⁶ 個)。発熱 (体温39℃) の症状が認められ、Grade 2のサイトカイン放出症候群 (CRS) と診断された。 Day 2：Grade 2の血球貪食性リンパ組織球症が認められ、CRS症状として低酸素症が発現した (酸素飽和度96% [酸素吸入下])。トシリズマブ投与 (1回)。 Day 4：低酸素症は回復。痙攣予防としてレベチラセタム投与 (Day 10まで)。デキサメタゾン投与 (9.9mg/日、1日1回)。 Day 5：デキサメタゾン投与 (39.6mg/日、1日4回)。 Day 6：デキサメタゾン投与 (59.4mg/日、1日4回)。 Day 7：デキサメタゾン投与 (79.2mg/日、1日4回)。CRS回復 (発熱も回復)。 Day 8：デキサメタゾン投与 (79.2mg/日、1日4回)。その後、Day 11まで漸減投与。 Day 22：血球貪食性リンパ組織球症は回復。

■ 対処法

本品投与後は患者のモニタリングを行い、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の異常が認められた場合は、他の要因を除外したうえで、CRSの評価を行ってください。CRSが疑われる場合は、「サイトカイン放出症候群 (CRS) 管理アルゴリズム」(P.18) 等に従い、適切な処置を行ってください。

なお、臨床試験において、CRSの治療のためのトシリズマブ及び/又は副腎皮質ステロイドを使用した患者の割合は以下のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験)

	全体 (n=225)
トシリズマブ	161 (71.6)
副腎皮質ステロイド	64 (28.4)
siltuximab*	3 (1.3)
anakinra*	7 (3.1)

* 本邦未承認 n (%)

CRSに対してトシリズマブが投与された161例のトシリズマブ投与回数は1回が92例、2回以上が69例 (うち23例は3回以上) でした。

国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験)

	全体 (n=137)
トシリズマブ	75 (54.7)
副腎皮質ステロイド	22 (16.1)
siltuximab*	1 (0.7)
anakinra*	2 (1.5)

* 本邦未承認 n (%)

CRSに対してトシリズマブが投与された75例のトシリズマブ投与回数は1回が50例、2回以上が25例でした。

海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験)

	全体 (n=62)
トシリズマブ	18 (29.0)
副腎皮質ステロイド	10 (16.1)

n (%)

CRSに対してトシリズマブが投与された18例のトシリズマブ投与回数はいずれも1回でした。

なお、本品の臨床試験では、別添1 (P.44) のCRS治療アルゴリズムに従った管理を推奨していました。

4. 注意を要する副作用とその対策

【参考：血球貪食性リンパ組織球症（マクロファージ活性化症候群）】

本品投与後に、血球貪食性リンパ組織球症（マクロファージ活性化症候群）があらわれることが報告されています。血球貪食性リンパ組織球症は、CRSと関連している可能性があり、マクロファージ及びリンパ球の活性化及び増殖により発現すると考えられています。

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

■ 発現状況（有害事象）

本品の臨床試験での血球貪食性リンパ組織球症の発現状況は以下のとおりでした。

	国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) (n=225)		国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) (n=137)		海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) (n=62)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
血球貪食性リンパ 組織球症	5 (2.2)	5 (2.2)	5 (3.6)	2 (1.5)	0	0

n (%)

■ 対処法

血球貪食性リンパ組織球症に関する各医療機関の指針に従って治療してください。

(2) 神経系事象

- 本品投与後に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS)¹⁾を含む神経系事象があらわれることがあり、重度又は生命を脅かす神経系事象も報告されています。
- CAR T細胞療法に伴う神経系事象は、発症機序等は解明されていませんが、本品を含むCAR T細胞療法等の免疫エフェクター細胞療法に特異的に認められる事象です。
- 本品による神経系事象の症状として錯乱状態、脳症、失語症、幻覚、精神状態変化、譫妄、嗜眠、振戦、傾眠、意識レベルの低下、注意力障害、書字障害、記憶障害等が認められています。本品の投与にあたっては、これらの症状について、観察を十分に行ってください。
- 本品投与後は入院管理下で綿密なモニタリングを行ってください。
- 本品投与後少なくとも4週間は、神経系事象の症状及び徴候を観察し、異常が認められた場合は、速やかに適切な医療施設で診察を受けるよう患者に指示してください。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、P.26の「神経系事象管理アルゴリズム」等に従い、適切な処置を行ってください。また、緊急時にはICU等を利用できる体制を整えてください。

1) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25 (4): 625-638

4. 注意を要する副作用とその対策

神経系事象管理アルゴリズム

本品投与後は患者のモニタリング（脳波検査を含む）を行い、異常が認められた場合には、神経学的症状に関する他の要因を除外したうえで、下表に従い、適切な処置を行ってください。

また、神経系事象と同時にCRSが認められた場合は、サイトカイン放出症候群（CRS）管理アルゴリズム（P.18）も参照し、いずれかのうちより積極的な処置を行ってください（副腎皮質ステロイドについては、各アルゴリズムの該当Gradeに示されている対処法を確認し、いずれか強度の高いほうの治療としてください。トシリズマブについては、CRS管理アルゴリズムの該当Gradeの対処法を参照してください）。

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

注：NCI CTCAE規準を用いる。

<治験責任医師によって特定された神経系事象>

■ 発現状況 (有害事象)

国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) では、治験責任医師によって特定された神経系事象 (本品と関連があると考えられる神経系有害事象) を評価しており、その発現状況は以下のとおりでした。

	国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) (n=225)		国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) (n=137)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
治験責任医師によって 特定された神経系事象*	34 (15.1)	7 (3.1)	24 (17.5)	5 (3.6)
錯乱状態	18 (8.0)	4 (1.8)	12 (8.8)	1 (0.7)
傾眠	8 (3.6)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
意識レベルの低下	6 (2.7)	3 (1.3)	0	0
注意力障害	6 (2.7)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
書字障害	5 (2.2)	0	2 (1.5)	0
脳症	5 (2.2)	0	7 (5.1)	3 (2.2)
記憶障害	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.7)	0
振戦	5 (2.2)	1 (0.4)	3 (2.2)	0
失語症	3 (1.3)	1 (0.4)	6 (4.4)	1 (0.7)
失明当識	3 (1.3)	0	2 (1.5)	0
頭痛	3 (1.3)	0	0	0
嗜眠	3 (1.3)	2 (0.9)	3 (2.2)	1 (0.7)
尿失禁	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
幻覚	2 (0.9)	0	4 (2.9)	0
無力症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
認知障害	1 (0.4)	0	2 (1.5)	0
精神状態変化	0	0	4 (2.9)	1 (0.7)
譫妄	0	0	3 (2.2)	0
不全片麻痺	0	0	2 (1.5)	1 (0.7)

MedDRA/J (BB2121-MM-003試験: ver 25.1, BB2121-MM-001試験: ver 22.0)

n (%)

* いずれかの試験で全Gradeで1%以上認められた治験責任医師によって特定された神経系事象を表示。

4. 注意を要する副作用とその対策

■ 発現時期

本品による神経系事象は、CRSと同時に発現する又はCRSの回復後に発現する、あるいはCRSの発症なしに発現する場合があります。

本品の臨床試験での治験責任医師によって特定された神経系事象の初回発現までの期間、治験責任医師によって特定された神経系事象の消失までの期間は以下のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) (n=225)		
	治験責任医師によって特定された 神経系事象の初回発現までの期間*1 中央値、日 (範囲)	治験責任医師によって特定された 神経系事象の消失までの期間*2 中央値、日 (範囲)
治験責任医師によって特定された 神経系事象 (全Grade)	(n=34) 3.0 (1-317)	(n=36) 2.5 (1-252)
Grade 3以上の治験責任医師に よって特定された神経系事象	(n=7) 8.0 (2-46)	(n=6) 12.5 (1-136)

*1 発現までの期間は、治験責任医師によって特定された神経系事象の初回発現日-本品投与日+1日と定義した。

*2 同一症例で複数の事象が記録されている場合、各事象の間隔 (先に発現した事象の消失から次の事象の発現まで) が1日以内であれば、Grade、関連性、重症度の変化にかかわらず1件の事象とした。各事象の発現期間の間隔が1日超の場合は、別の事象として計算した。

国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) (n=137)		
	治験責任医師によって特定された 神経系事象の初回発現までの期間*1 中央値、日 (範囲)	治験責任医師によって特定された 神経系事象の消失までの期間*2 中央値、日 (範囲)
治験責任医師によって特定された 神経系事象 (全Grade)	(n=24) 2.0 (1-10)	(n=25) 3.0 (1-26)
Grade 3以上の治験責任医師に よって特定された神経系事象	(n=5) 4.0 (2-6)	(n=5) 3.0 (2-11)

*1 発現までの期間は、治験責任医師によって特定された神経系事象の初回発現日-本品投与日+1日と定義した。

*2 同一症例で複数の事象が記録されている場合、各事象の間隔 (先に発現した事象の消失から次の事象の発現まで) が1日以内であれば、Grade、関連性、重症度の変化にかかわらず1件の事象とした。各事象の発現期間の間隔が1日超の場合は、別の事象として計算した。

<神経系障害及び精神障害の有害事象>

■ 発現状況 (有害事象)

本品の臨床試験での、神経系障害及び精神障害の有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

	国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) (n=225)		国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) (n=137)		海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) (n=62)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
神経系障害及び精神障害	132 (58.7)	26 (11.6)	91 (66.4)	18 (13.1)	47 (75.8)	7 (11.3)
主な神経系障害及び精神障害*						
頭痛	41 (18.2)	0	28 (20.4)	1 (0.7)	18 (29.0)	0
不眠症	24 (10.7)	0	11 (8.0)	0	8 (12.9)	0
浮動性めまい	23 (10.2)	1 (0.4)	18 (13.1)	0	13 (21.0)	1 (1.6)
錯乱状態	21 (9.3)	3 (1.3)	17 (12.4)	2 (1.5)	3 (4.8)	0
筋力低下	13 (5.8)	2 (0.9)	3 (2.2)	0	4 (6.5)	0
傾眠	11 (4.9)	1 (0.4)	8 (5.8)	0	2 (3.2)	0
不安	9 (4.0)	0	13 (9.5)	1 (0.7)	2 (3.2)	0
振戦	8 (3.6)	0	10 (7.3)	0	5 (8.1)	0
脳症	6 (2.7)	0	8 (5.8)	4 (2.9)	0	0
失神	4 (1.8)	4 (1.8)	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (8.1)	3 (4.8)
失語症	3 (1.3)	1 (0.4)	7 (5.1)	1 (0.7)	1 (1.6)	0
神経毒性	0	0	0	0	7 (11.3)	1 (1.6)

MedDRA/J (BB2121-MM-003試験: ver 25.1、BB2121-MM-001試験及びCRB-401試験: ver 22.0)

n (%)

*いずれかの試験で5%以上に認められた神経系障害及び精神障害の有害事象を表示。

■ 発現時期

神経系障害及び精神障害の有害事象の初回発現までの期間の中央値は、国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験、n=225) では5日 (範囲: 1~394日)、国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験、n=137) では6日 (範囲: 1~720日)、海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験、n=62) では6日 (範囲: 1~451日) でした。

4. 注意を要する副作用とその対策

神経系事象を発現した症例の経過 [国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験)]

症例：40歳代・男性（前治療レジメン数：7）

神経系事象	失明当識 (Grade 2、Day 4~22)
症例経過	<p>ブリッジング療法：あり リンパ球除去化学療法前のECOG PS：1、MMSEスコア：29、低腫瘍量、髄外病変あり。</p> <p>Day 1：本品輸注 (CAR T細胞数：523.64×10⁶個)。</p> <p>Day 2：Grade 2の発熱 (39.4℃) を認め、アセトアミノフェンを投与。再度、39.2℃に上昇し、Grade 2のCRSと診断。トシリズマブを投与 (1回目)。体温は一旦下がったが、再上昇を認めた。</p> <p>Day 3：発熱は持続し、アセトアミノフェンを投与後に体温は下がり、再上昇する状態を繰り返した。体温39.7℃まで再上昇し、アセトアミノフェンで解熱しなかったため、トシリズマブ投与 (2回目)。</p> <p>Day 4：高熱が持続し、41.8℃まで上昇。意識レベルの低下が認められ、ICUに入室。脳CT検査にて脳浮腫は認められず、意識レベルは改善したが、高熱は持続した (38.0~39.0℃)。Grade 2の神経系事象と診断され、デキサメタゾン20mg、6時間ごとにて治療開始。痙攣予防として、レベチラセタム投与開始。発熱に対しアセトアミノフェンを投与。</p> <p>Day 5：発熱の間隔は改善し、アセトアミノフェンへの反応もみられた。神経系事象の悪化は認めず。デキサメタゾン20mg、8時間ごとに減量。MMSEスコア：20。</p> <p>Day 6：発熱は回復。</p> <p>Day 7：MMSEスコア：20、意識レベルの悪化は認めなかった。デキサメタゾン20mg、12時間ごとに減量。</p> <p>Day 8：意識レベルの悪化は認めず、デキサメタゾンを10mg、12時間ごとに減量。</p> <p>Day 9：意識レベルは安定し、ICUから退室。MMSEスコア：20。</p> <p>Day 10：デキサメタゾンは12時間ごとに6mgまで漸減。MMSEスコア：25。</p> <p>Day 11：デキサメタゾンは12時間ごとに4mgまで漸減。MMSEスコア：25。</p> <p>Day 13：プレドニゾロン10mgに漸減。MMSEスコア：26。</p> <p>Day 14：プレドニゾロン5mgに漸減。</p> <p>Day 15：プレドニゾロン2.5mgに漸減。MMSEスコア：25。</p> <p>Day 16：ステロイド治療を中止。MMSEスコア：27。</p> <p>Day 18：MMSEスコア：26。レベチラセタムを投与中止。</p> <p>Day 22：MMSEスコア：29。全身状態良好。神経系事象は回復。</p>

■ 対処法

本品投与後は患者のモニタリングを行い、異常が認められた場合には、神経学的症状に関する他の要因を除外したうえで、「神経系事象管理アルゴリズム」(P.26)等に従い、適切な処置を行ってください。

なお、臨床試験において、治験責任医師によって特定された神経系事象の治療のためのトシリズムマブ及び/又は副腎皮質ステロイドを使用した患者の割合は以下のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験)

	全体 (n=225)
トシリズムマブ	0
副腎皮質ステロイド	15 (6.7)

n (%)

国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験)

	全体 (n=137)
トシリズムマブ	3 (2.2)
副腎皮質ステロイド	11 (8.0)
anakinra*	1 (0.7)

n (%)

* 本邦未承認

なお、本品の臨床試験では、別添2 (P.46)の神経毒性治療アルゴリズムに従った管理を推奨していました。

本品の臨床試験では、神経系事象発現時にはレベチラセタム*等による痙攣発作の予防を開始するよう治療アルゴリズムに規定していました。また、CRS発現時や神経系事象の発現リスクが高い患者ではレベチラセタム*等による痙攣発作の予防を考慮するよう推奨していました。国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験)の51.6% (116/225例)、国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験)の38.0% (52/137例)及び海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験)の21.0% (13/62例)では痙攣発作の予防又は治療としてレベチラセタム*が投与されていました。

* レベチラセタムの効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

・てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)

・他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

4. 注意を要する副作用とその対策

(3) 感染症

- 本品投与後に細菌、真菌及びウイルス等による重度の感染症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されています。
- 本品により免疫抑制状態となることから、B型肝炎ウイルスの再活性化及びC型肝炎の悪化が起こる可能性、並びにHIV感染者でウイルスが増加する可能性があり、また、サイトメガロウイルスやエプスタイン・バー (EB) ウイルス等の再活性化による日和見感染が起こる可能性があります。サイトメガロウイルス感染により肺炎及び死亡に至った例が報告されていることから、サイトメガロウイルスの再活性化について観察し、適切な処置を行ってください。
- 本品投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行ってください。
- 発熱性好中球減少症があらわれることがあります。発熱性好中球減少症が認められた場合は、感染の評価を行い、必要に応じて、抗生物質の投与、補液、その他の支持療法等により管理してください。

■発現状況(有害事象)

本品の臨床試験での感染症の発現状況は以下のとおりでした。

また、発熱性好中球減少症は、国際共同第Ⅲ相試験(BB2121-MM-003試験)で225例中16例(7.1%)、国際共同第Ⅱ相試験(BB2121-MM-001試験)で137例中22例(16.1%)、海外第Ⅰ相試験(CRB-401試験)で62例中10例(16.1%)に認められました。

なお、本品の海外臨床試験では、抗ウイルス療法等により抑制されたB型肝炎ウイルスのキャリア又は既往を有する患者は登録可能で、国際共同第Ⅱ相試験(BB2121-MM-001試験)で1例が本品投与6ヵ月後にB型肝炎ウイルスDNA検査が陽性となりました。

C型肝炎については、国際共同第Ⅱ相試験(BB2121-MM-001試験)で1例に既往が認められましたが、悪化等に関する報告は認められませんでした。

HIV感染者については、本品の臨床試験ではHIV感染の所見のある患者は除外されており、使用経験はありません。

	国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) (n=225)		国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) (n=137)		海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) (n=62)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
感染症	124(55.1)	48(21.3)	95(69.3)	35(25.5)	47(75.8)	15(24.2)
主な感染症*						
上気道感染	22(9.8)	1(0.4)	20(14.6)	1(0.7)	24(38.7)	4(6.5)
肺炎	21(9.3)	14(6.2)	16(11.7)	9(6.6)	4(6.5)	3(4.8)
COVID-19	12(5.3)	3(1.3)	0	0	0	0
尿路感染	12(5.3)	2(0.9)	7(5.1)	1(0.7)	9(14.5)	0
気管支炎	10(4.4)	0	4(2.9)	0	2(3.2)	0
上咽頭炎	7(3.1)	0	7(5.1)	0	2(3.2)	0
帯状疱疹	7(3.1)	2(0.9)	5(3.6)	1(0.7)	0	0
副鼻腔炎	6(2.7)	0	7(5.1)	0	4(6.5)	0
敗血症	5(2.2)	5(2.2)	8(5.8)	7(5.1)	0	0
ライノウイルス感染	5(2.2)	1(0.4)	6(4.4)	1(0.7)	2(3.2)	0
インフルエンザ	4(1.8)	3(1.3)	12(8.8)	4(2.9)	3(4.8)	0
気道感染	3(1.3)	0	6(4.4)	2(1.5)	1(1.6)	0
胃腸炎	3(1.3)	1(0.4)	5(3.6)	1(0.7)	1(1.6)	0
RSウイルス感染	1(0.4)	0	4(2.9)	0	5(8.1)	0
カンジダ感染	0	0	5(3.6)	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	5(3.6)	1(0.7)	1(1.6)	0
肺感染	0	0	1(0.7)	0	3(4.8)	3(4.8)

MedDRA/J (BB2121-MM-003試験: ver 25.1, BB2121-MM-001試験及びCRB-401試験: ver 22.0) n (%)

* BB2121-MM-003試験及びBB2121-MM-001試験の全Gradeで3%以上又はCRB-401試験で全Gradeの発現例数が3例以上認められた感染症を表示。

4. 注意を要する副作用とその対策

■ 発現時期

本品の臨床試験で感染症の発現時期の中央値(範囲)は、国際共同第Ⅲ相試験(BB2121-MM-003試験)で76日(1～665日)、国際共同第Ⅱ相試験(BB2121-MM-001試験)で43日(1～963日)、海外第Ⅰ相試験(CRB-401試験)で59日(1～446日)でした。

■ 対処法

本品投与後は患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には抗生物質の投与等の適切な処置を行ってください。

・本品の臨床試験では、CD4陽性T細胞数が200cells/ μ L未満の場合には、ニューモシスチス肺炎の予防的治療としてST合剤等の投与を推奨していました。また、本品の治験製品概要書では、各医療機関のガイドラインに従って、抗細菌薬、抗真菌薬、抗ニューモシスチス薬や抗ウイルス薬による予防的治療、先制的治療、又は対症療法を考慮することとしていました。

－国際共同第Ⅲ相試験(BB2121-MM-003試験)では、予防目的として、抗細菌薬が91.6%、トリメトプリム/スルファメトキサゾールが59.1%、抗真菌薬が68.0%、抗ウイルス薬が93.3%に投与されました。

－国際共同第Ⅱ相試験(BB2121-MM-001試験)では、予防目的として、抗細菌薬が72.3%、トリメトプリム/スルファメトキサゾールが40.1%、抗真菌薬が46.0%、抗ウイルス薬が73.7%に投与されました。

－海外第Ⅰ相試験(CRB-401試験)では、予防目的として、抗細菌薬が83.9%、トリメトプリム/スルファメトキサゾールが48.4%、抗真菌薬が33.9%、抗ウイルス薬が98.4%に投与されました。

・発熱性好中球減少症があらわれることがあり、CRSを併発している場合があります。発熱性好中球減少症が認められた場合は、感染の評価を行い、必要に応じて、抗生物質の投与、補液、その他の支持療法等により管理してください。

・B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)では、本品投与後は定期的に肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行い、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。

・C型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HCV抗体陽性)では、本品投与後は定期的に肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行い、C型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意してください。

・HIVの感染者では、本品投与後に血中ウイルス量のモニタリングを行い、HIVウイルス増加の徴候に注意してください。

・サイトメガロウイルスの再活性化について観察し、適切な処置を行ってください。

(4) 血球減少

- 本品投与後に、重度の好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等の血球減少があらわれることがあり、投与後1ヵ月までに回復しないことがあります。本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- リンパ球除去化学療法及び本品の作用により早期(本品投与後1ヵ月まで)に血球減少が発現する可能性があり、また、本品の影響により、持続性の血球減少が発現する可能性があります。
- 本品投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

■ 発現状況(臨床検査値に基づく解析)

本品の臨床試験で、本品投与後1ヵ月までに回復しないGrade 3以上の血球減少(臨床検査値の評価に基づく)は以下のとおりでした。

		国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121- MM-003試験) (n=225)	国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121- MM-001試験) (n=137)	海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) (n=62)
好中球減少	1ヵ月以内に Grade 3以上	217(96.4)	134(97.8)	59(95.2)
	1ヵ月目の来院時点で Grade 3以上	89(41.0)	58(43.3*)	13(22.0*)
血小板減少	1ヵ月以内に Grade 3以上	120(53.3)	89(65.0)	31(50.0)
	1ヵ月目の来院時点で Grade 3以上	84(70.0)	68(76.4*)	21(67.7*)

* 1ヵ月以内にGrade 3以上となった症例での割合。 n (%)

■ 発現状況(有害事象)

本品の臨床試験での血球減少の発現状況は以下のとおりでした。

	国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) (n=225)		国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) (n=137)		海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) (n=62)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
血球減少	203(90.2)	197(87.6)	133(97.1)	132(96.4)	58(93.5)	58(93.5)
好中球減少*	186(82.7)	183(81.3)	130(94.9)	128(93.4)	58(93.5)	56(90.3)
血小板減少*	120(53.3)	95(42.2)	91(66.4)	75(54.7)	46(74.2)	36(58.1)
貧血	131(58.2)	101(44.9)	95(69.3)	83(60.6)	47(75.8)	35(56.5)
リンパ球減少*	66(29.3)	65(28.9)	46(33.6)	43(31.4)	24(38.7)	23(37.1)

MedDRA/J (BB2121-MM-003試験: ver 25.1, BB2121-MM-001試験及びCRB-401試験: ver 22.0) n (%)

* 複数の基本語を併合。

■ 対処法

血球減少に対しては、赤血球輸血、血小板輸血の投与を検討してください。

感染症の合併がみられた場合には、抗生物質、抗真菌薬の投与、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤投与も考慮してください。

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

4. 注意を要する副作用とその対策

(5) 低 γ グロブリン血症

- 本品投与後に低 γ グロブリン血症があらわれることがあります。
- 本品はB細胞成熟抗原を標的とするため、正常な形質細胞の一部も枯渇し、その結果として γ グロブリンの産生が低下すると考えられ、本品の作用機序から想定される事象です。
- 本品投与後は γ グロブリン値の検査を行ってください。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行ってください。

■発現状況（有害事象）

本品の臨床試験で、低 γ グロブリン血症の発現状況は以下のとおりでした。

	国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) (n=225)		国際共同第Ⅱ相試験 (B2121-MM-001試験) (n=137)		海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) (n=62)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
低 γ グロブリン血症	19(8.4)	2(0.9)	31(22.6)	2(1.5)	9(14.5)	0

MedDRA/J (BB2121-MM-003試験：ver 25.1、BB2121-MM-001試験及びCRB-401試験：ver 22.0) n (%)

■対処法

本品投与後は、 γ グロブリン値の検査を含め、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質及び抗ウイルス薬の予防投与や免疫グロブリン補充療法等、適切な管理を行ってください。また、感染症の徴候等に対する観察を十分に行ってください。

免疫グロブリンは、国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) で35.6% (80/225例)、国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) で62.0% (85/137例)、海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) で50.0% (31/62例) に投与されていました。

(6) Infusion reaction、ショック、アナフィラキシー

- Infusion reaction、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあります。
- 本品投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

■ 発現状況 (有害事象)

本品の臨床試験で、本品によるinfusion reaction (注入に伴う反応) は、国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験、n=225) で1例 (Grade 1)、国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験、n=137) で2例 (Grade 1及びGrade 2 各1例) に認められ、海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験、n=62) では認められませんでした。

また、本品の臨床試験で、ショック及びアナフィラキシーは認められていません。

■ 対処法

本品投与の約30～60分前に、infusion reactionのリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬を投与してください。なお、生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないでください。

アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしてください。

(7) 腫瘍崩壊症候群

- 本品投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行ってください。
- 本品投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行ってください。

■ 発現状況 (有害事象)

本品の臨床試験で、本品による腫瘍崩壊症候群は、国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験、n=225) で3例 (いずれもGrade 3)、海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験、n=62) で1例に認められ (Grade 3)、国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験、n=137) では認められませんでした。

■ 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) で腫瘍崩壊症候群を発現した3例は、それぞれ本品投与2日目、7日目、13日目に、海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) で腫瘍崩壊症候群を発現した1例は本品投与11日目に腫瘍崩壊症候群を発現しました。

■ 対処法

特に腫瘍量が多い患者では、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン酸塩血症、低カルシウム血症等を注意深くモニタリングしてください。

腫瘍量が多い患者など腫瘍崩壊症候群発症の高リスク患者に対しては、各医療機関の標準的な診療指針に従ってアロプリノール等の投与及び補液などの予防措置を検討してください。

4. 注意を要する副作用とその対策

(8) その他の注意すべき有害事象

	発現状況	リスク及び対応
二次発がん	国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) では、225例中15例 (6.7%)* ¹ 、国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) では、137例中10例 (7.3%)* ² 、海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) では、62例中8例 (12.9%)* ³ に二次発がんが認められました。	T細胞に、レンチウイルスベクターにより遺伝子挿入をすることで、細胞増殖を制御する重要な遺伝子に影響を及ぼすことにより二次発がんを引き起こす可能性があります。 因果関係は明確ではありませんが、CAR発現T細胞を含有する再生医療等製品において、製品投与後にCAR陽性のT細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現が報告されています。 本品投与後は長期間経過を観察する等十分に注意してください。 ▶5. Q&A (P.39) を参照してください。

*1 内訳は、骨髄異形成症候群4例、悪性黒色腫、乳癌、基底細胞癌及び扁平上皮癌 各2例、急性骨髄性白血病、直腸腺癌、小腸腺癌及び皮膚有棘細胞癌 各1例であった (基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌は同一症例で発現)。

*2 内訳は、基底細胞癌5例、肛門癌、肺腺癌、骨髄異形成症候群、扁平上皮癌及び形質芽球性リンパ腫 各1例であった。

*3 内訳は、ボーエン病及び骨髄異形成症候群 各2例、基底細胞癌、膀胱癌、乳癌、悪性黒色腫及び結腸腺癌 各1例であった (基底細胞癌と膀胱癌は同一症例で発現)。

5. Q&A

Q1. 複製可能レンチウイルス (RCL) の発生リスクについて教えてください。

本品の製造過程で遺伝子導入に用いるレンチウイルスベクターは、自己不活性化されていますが、理論上、複製能を獲得することによるRCL発生の可能性は否定できません。なお、これまでに、本品でRCLの発生は認められていません。

Q2. 本品による二次発がんの発生リスクについて教えてください。

本品の製造で遺伝子導入に用いるレンチウイルスベクターは非増殖性の自己不活性型であり、レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異のリスクは低いものの、挿入変異とそれによる発がんのリスクは、現時点では否定できません。なお、これまでに臨床試験で報告された二次発がん、本品による発がんを示唆するエビデンスは認められていません。

Q3. 本品の免疫原性について教えてください。

国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) では、本品投与後に抗治療抗体 (本品に対する抗体) の発現が認められた患者は、投与25日後で208例中2例 (1.0%)、2ヵ月後で218例中2例 (0.9%)、4ヵ月後で182例中41例 (22.5%)、6ヵ月後で168例中85例 (50.6%)、10ヵ月後で139例中98例 (70.5%)、19ヵ月後で51例中43例 (84.3%)、31ヵ月後で9例中9例 (100.0%) でした。国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) では、本品投与後に抗治療抗体の発現が認められた患者は、投与1ヵ月後で123例中0例、3ヵ月後で102例中21例 (20.6%)、6ヵ月後で80例中35例 (43.8%)、12ヵ月後で58例中36例 (62.1%) でした。海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) では、本品投与後に抗治療抗体の発現が認められた患者は、投与1ヵ月後で58例中3例 (5.2%)、3ヵ月後で48例中19例 (39.6%)、6ヵ月後で37例中24例 (64.9%) でした。
なお、本品の臨床試験では治療後の抗治療抗体発現と有効性及び安全性との関連は認められませんでした。

Q4. 妊娠や授乳を避ける期間について教えてください。

本品の臨床試験では、妊婦及び授乳婦は除外されており、リンパ球除去化学療法 (フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド) 完了後12ヵ月以上並びに本品の投与前及び投与後一定期間は避妊するよう規定していました。

妊娠可能な女性の場合、本品による治療開始前に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認してください。リンパ球除去化学療法で使用するフルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミドは、催奇形性及び胎児毒性の報告がありますので、これらの薬剤の電子添文等を参照し、適切な避妊を行ってください。本品の作用機序に基づくと、本品が胎盤を通過した場合、形質細胞形成不全などの胎児毒性を引き起こす可能性があります。そのため、妊娠している女性には本品の投与は推奨されず、本品投与後の妊娠については患者と相談いただく必要があります。なお、現時点で、本品投与後の妊娠を避ける期間について推奨できる根拠となる情報は得られていません。また、本品の投与を受けた女性患者が妊娠した場合、新生児の免疫グロブリン値の測定を検討いただくようお願いいたします。

Q5. 長期の安全性について教えてください。

本品が体内に長期にわたって存在し活性を有した場合、遅発性の毒性が生じる可能性があります。本品の臨床試験では長期 (最長15年) の追跡調査を行っており、現時点で、本品の長期の安全性に関する問題は認められていません。

Q6. 同種造血幹細胞移植歴のある患者での本品の使用経験はありますか。

本品の臨床試験では、同種造血幹細胞移植歴 (以下、同種移植歴) のある患者は除外基準に設定されていたことから、現時点で、同種移植歴のある患者における本品の有効性及び安全性 (移植片対宿主病のリスクを含む) は不明です。

そのため、同種移植歴のある患者は、本品の投与対象とはなりません。

6. 参考

参考：国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) における主要評価項目 (無増悪生存期間)、副次評価項目 (全奏効割合、全生存期間)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 (386例、日本人9例を含む) を対象に、本品の有効性及び安全性を標準併用療法 (DPd: ダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤、ポマリドミド、デキサメタゾン併用療法、DVd: ダラツムマブ点滴静注製剤、ボルテゾミブ、デキサメタゾン併用療法、IRd: イキサゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法、Kd: カルフィルゾミブ、デキサメタゾン併用療法又はEPd: エロツズマブ (遺伝子組換え)、ポマリドミド、デキサメタゾン併用療法) と比較するランダム化非盲検比較試験を実施した。

再発又は難治性の多発性骨髄腫と診断され、2~4レジメン*1の前治療歴があり、直近の治療に難治性 (治療中又は治療後60日以内に病勢進行が認められた*2) で、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びダラツムマブによる治療歴を有する患者が組み入れられた。なお、中枢神経系に骨髄腫病変を有する患者は除外された。

本品の投与5日前から3日間連続で、シクロホスファミド (無水物換算) 300mg/m²/日及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²/日を点滴静脈内投与するリンパ球除去化学療法を実施した。本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR発現T細胞として150×10⁶~450×10⁶個 (450×10⁶個の+20%である540×10⁶個まで許容) の用量範囲で単回静脈内投与することとされた。対照群の被験者はIMWGの基準に基づいて独立治療効果判定委員会により病勢進行が評価され、かつ適格性が確認された時点で、本品の投与を選択可能とした。なお、本品群に割り付けられた被験者では、必要に応じて、対照群で規定された標準併用療法を用いたブリッジング療法を行うことが可能であった。

本品群に割り付けられた254例のうち、249例でアフェレーシスが実施され、225例に本品が投与された。対照群に割り付けられた132例のうち、126例で標準併用療法が投与された。

主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) について、本品群は対照群と比べて有意な延長を示した。階層的な検定の対象である主な副次評価項目は全奏効割合及び全生存期間であった。中間解析の結果、本品群は対照群と比べて全奏効割合の有意な改善を示した。

*1 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レジメンとした。

*2 国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) の効果判定基準に基づく。

患者背景の要約 (2022年4月18日カットオフ、ITT集団)

患者背景		本品群 (254例)	対照群 (132例)
	中央値 (範囲)	63.0 (30-81)	63.0 (42-83)
年齢 (歳)	65歳以上、n (%)	104 (40.9)	54 (40.9)
	75歳以上、n (%)	12 (4.7)	9 (6.8)
性別、男性、n (%)		156 (61.4)	79 (59.8)
人種、n (%)	アジア人	7 (2.8)	5 (3.8)
	黒人、アフリカ系アメリカ人	18 (7.1)	18 (13.6)
	白人	172 (67.7)	78 (59.1)
ECOG PS、n (%) ^a	0	120 (47.2)	66 (50.0)
	1	133 (52.4)	62 (47.0)
	2	0	3 (2.3)
	3	1 (0.4)	1 (0.8)
髄外性形質細胞腫を有する患者、n (%)		61 (24.0)	32 (24.2)
初回診断時からの期間 (年)	n	251	131
	中央値 (範囲)	4.1 (0.2-21.8)	4.0 (0.7-17.7)
自家造血幹細胞移植歴、n (%)		214 (84.3)	114 (86.4)

患者背景		本品群 (254例)	対照群 (132例)
ベースライン時の細胞 遺伝学的異常、n (%) ^b	高リスク ^c	107 (42.1)	61 (46.2)
	非高リスク	114 (44.9)	55 (41.7)
	評価不能/不明	33 (13.0)	16 (12.1)
ベースライン時の改訂 国際病期分類 ^d 、n (%)	Stage I	50 (19.7)	26 (19.7)
	Stage II	150 (59.1)	82 (62.1)
	Stage III	31 (12.2)	14 (10.6)
	不明	23 (9.1)	10 (7.6)
MMの前治療レジメン数、 n (%)	2	78 (30.7)	39 (29.5)
	3	95 (37.4)	49 (37.1)
	4	81 (31.9)	44 (33.3)
前治療に対する抵抗性、n (%)	免疫調節薬	224 (88.2)	124 (93.9)
	プロテアソーム阻害剤	189 (74.4)	95 (72.0)
	抗CD38抗体	242 (95.3)	124 (93.9)
3クラス抵抗性、n (%)		164 (64.6)	89 (67.4)

ITT集団：ランダム化されたすべての患者

ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

a: すべての被験者はスクリーニング時のECOG PSスコアが0又は1であったが、ベースライン時のECOG PSスコアが1を超える場合もあった。

b: ベースライン時の中央検査機関における細胞遺伝学的検査に基づいて評価した。中央検査機関における結果が入手できない又は不明の場合は、スクリーニング前の細胞遺伝学的検査の結果を使用した。

c: 高リスクの染色体異常: del (17p)、t (4;14) 又はt (14;16)

d: 改訂国際病期分類は、ベースライン国際病期分類、細胞遺伝学的異常及び血清乳酸脱水素酵素を用いて算出した。

有効性成績の要約 (2022年4月18日カットオフ、ITT集団)

	本品群 (254例)	対照群 (132例)
無増悪生存期間 ^a		
中央値 [95%CI] ^b (ヵ月)	13.3 [11.8, 16.1]	4.4 [3.4, 5.9]
ハザード比 [95%CI] ^c	0.493 [0.377, 0.645]	
片側P値 ^d	< 0.0001	
全奏効割合		
全奏効割合 [95%CI] ^e	181例 (71.3%) [65.7%, 76.8%]	55例 (41.7%) [33.3%, 50.1%]
片側P値 ^f	<0.0001	

ITT集団：ランダム化されたすべての患者

CI: 信頼区間

a: 無増悪生存期間は、IMWGの効果判定基準に基づく独立治療効果判定委員会判定により、ランダム化から最初の病勢進行を確認した日又は死因を問わない死亡日 (いずれか早い方) までの期間と定義

b: Kaplan-Meier法による推定値

c: 層別Cox比例ハザードモデルに基づく

d: 層別ロジック検定

e: 両側Wald信頼区間

f: 層別Cochran-Mantel-Haenszel検定

1. 適正使用のための
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量
又は使用方法

4. 注意を要する副作用と
その対策

5. Q & A

6. 参考

別添

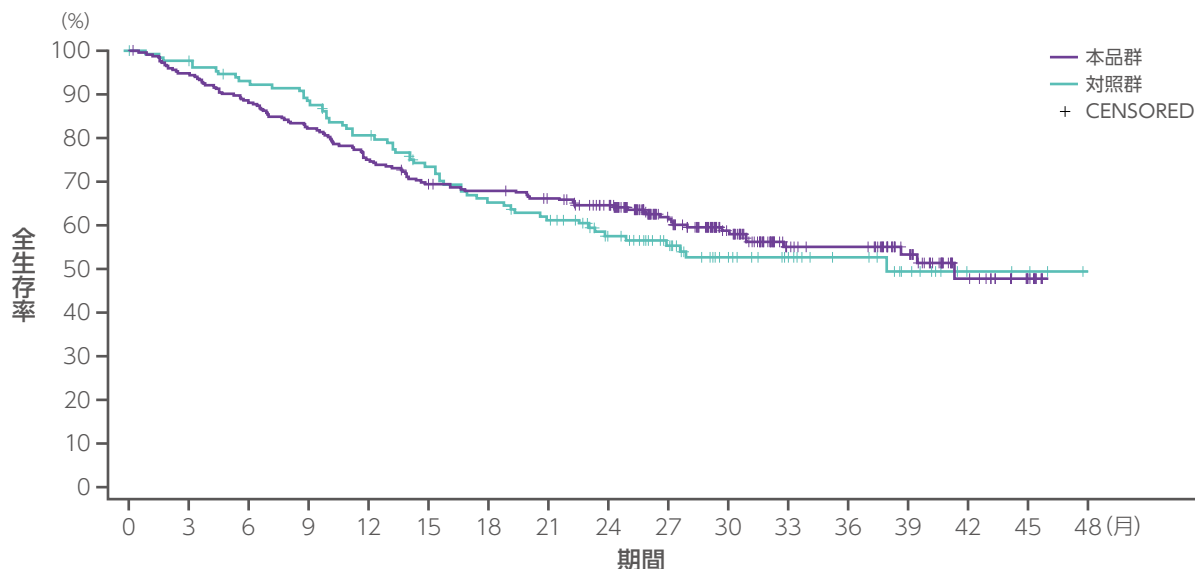
6. 参考

なお、PFS最終解析時点（データカットオフ日:2023年4月28日）では、追跡調査期間の中央値が30.9ヵ月であり、PFSの中央値は本品群で13.8ヵ月（95%CI: 11.8, 16.1）、対照群で4.4ヵ月（95%CI: 3.4, 5.8）であった。ハザード比は0.49（95%CI: 0.38, 0.63）であり、2022年4月18日カットオフの結果と概ね一致していた。

全生存期間（OS）に関しては、PFSの最終解析時点で十分なイベント数は得られていない。対照群で標準併用療法を受けていた患者は、病勢進行が確認された場合に本品投与を受けることができたため、後治療として本品投与を受けた対照群の74例（56.1%）でOSデータの交絡が生じている。ITT集団（ランダム化されたすべての患者）におけるOSの中央値は本品群で41.4ヵ月（95%CI: 30.9, Not Reached）、対照群で37.9ヵ月（95%CI: 23.4, Not Reached）、ハザード比は1.01（95%CI: 0.73, 1.40）であった。ランダム化後6ヵ月以内に死亡した患者の割合は、本品群11.8%（254例中30例）で対照群6.8%（132例中9例）よりも高かった。本品群でランダム化後6ヵ月以内に死亡した30例のうち、17例（254例中17例; 6.7%）では本品が投与されず、そのうち13例（254例中13例; 5.1%）は病勢進行により死亡した。

本品群における早期死亡と関連する因子は特定できなかった。本品群でランダム化後6ヵ月以内に死亡した30例の患者は予後不良を示すベースラインの疾患特性（高リスクの細胞遺伝学的異常を有する、R-ISS stage III、髄外性形質細胞腫を有する、高腫瘍量、ベースラインLDH高値、又は3クラス抵抗性といった高リスク因子）を有していたが、本品群全体の254例中221例（87%）でも高リスク因子を1つ以上有しており、そのうち大多数の患者が本品投与に至っていた（221例中192例; 86.9%）。

OSのKaplan-Meier曲線（2023年4月28日カットオフ、ITT集団）



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

Cox比例ハザードモデルに基づく層別ハザード比（95%CI）：1.012（0.731, 1.400）（ITT集団）

1. 適正使用のための
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量
又は使用方法

4. 注意を要する副作用と
その対策

5. Q & A

6. 参考

別添

別添

1. 臨床試験におけるサイトカイン放出症候群 (CRS) 治療アルゴリズム
2. 臨床試験における神経毒性治療アルゴリズム
3. 臨床試験における選択基準及び除外基準
4. 臨床試験における適格性確認
5. 臨床試験における薬剤の使用禁止期間
6. 臨床試験における主な検査スケジュール
7. 臨床試験における主な患者背景
8. 臨床試験におけるブリッジング療法の内訳

1. 適正使用のための
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量
又は使用方法

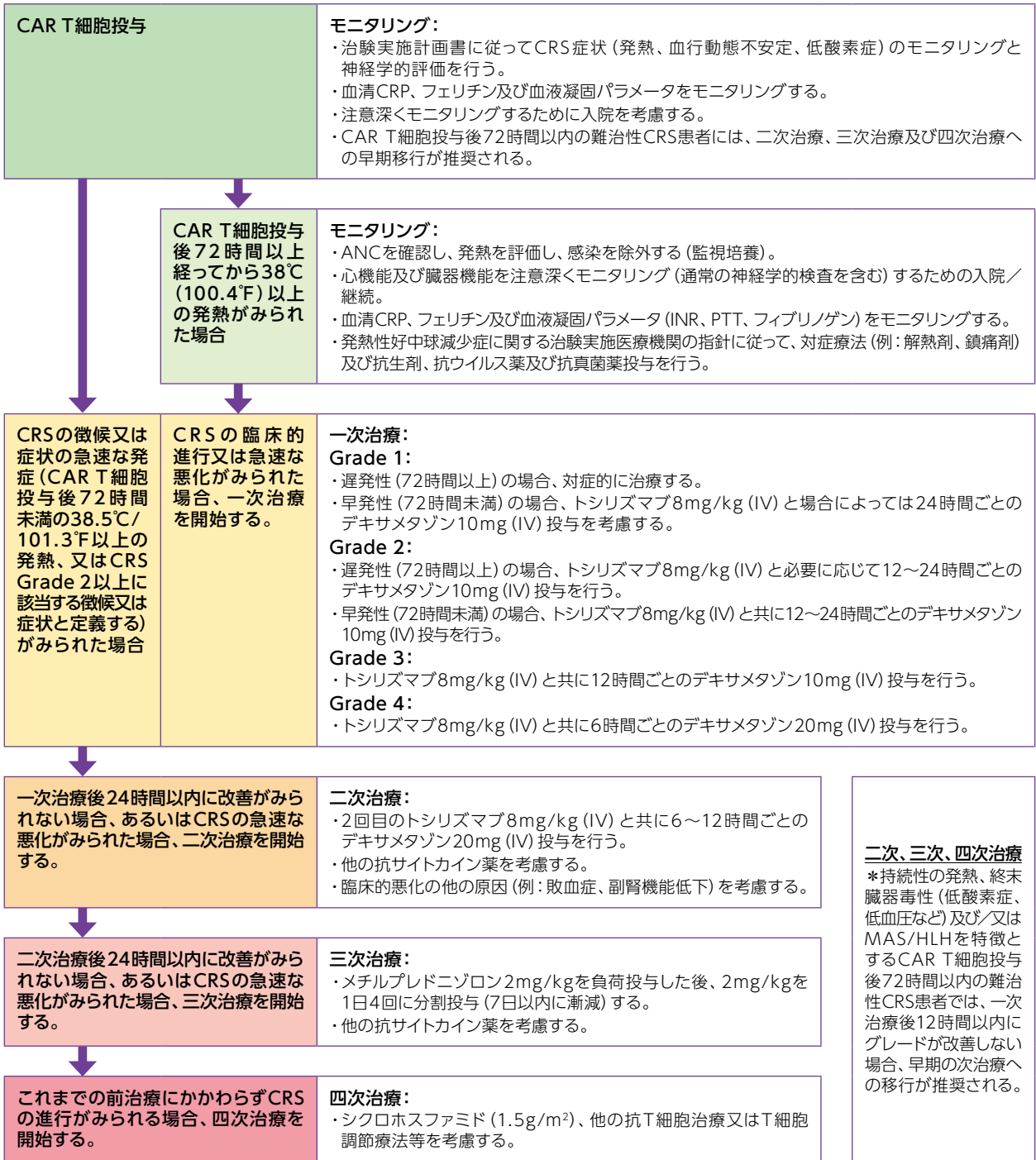
4. 注意を要する副作用と
その対策

5. Q & A

6. 参考

別添

1. 臨床試験におけるサイトカイン放出症候群 (CRS) 治療アルゴリズム



他の留意事項:

- ・これらの管理ガイドラインは推奨される最小限の介入である。治験担当医師は臨床的判断を行い、臨床的に適切であれば、二次、三次及び四次治療の迅速な実施についてメディカルモニターと協議する。
- ・デキサメタゾン投与後は、最低3回、又はCRS及び関連神経症状の消失まで投与を続ける。
- ・**Grade 1:** 予防的な抗てんかん薬(例:レベチラセタム)投与を考慮する。
- ・**Grade 2:** 発熱や症状が消失するまで、神経学的評価や対症療法(酸素補充、IV輸液による積極的な電解質補充、解熱剤、低用量昇圧剤)を含めた頻回モニタリングを入院下で行う。神経毒性を併発する場合には、予防的な抗てんかん薬(レベチラセタム等)投与を開始し、EEGモニタリングを考慮する(「別添2. 臨床試験における神経毒性治療アルゴリズム」を参照:P.46)。
- ・**Grade 3以上:** 神経学的検査を含めたICUレベルでのモニタリングや、対症療法、血行動態管理及び呼吸管理を実施する。神経毒性を併発する場合には、予防的な抗てんかん薬(例:レベチラセタム)投与を開始し、EEGモニタリングを考慮する(「別添2. 臨床試験における神経毒性治療アルゴリズム」を参照:P.46)。

ANC:好中球絶対数、CAR:キメラ抗原受容体、CRP:C-反応性蛋白、CRS:サイトカイン放出症候群、EEG:脳波検査、HLH:血球貪食性リンパ組織球症、ICU:集中治療室、INR:国際標準比、IV:静脈内投与、MAS:マクロファージ活性化症候群、PTT:部分トロンボプラスチン時間

本品の臨床試験で使用したCRSのGrade分類は以下のとおりでした。

CRSのGrade判定基準

症状／徴候	CRS Grade 1 (軽度)	CRS Grade 2 (中等度)	CRS Grade 3 (重度)	CRS Grade 4 (生命を脅かす)
		CRSのGradeは最も重度な症状に基づいて判定する (発熱を除く)		
バイタルサイン 体温38.5℃／ 101.3°F以上	あり	問わず	問わず	問わず
収縮期血圧 (SBP) 90mmHg以下	該当なし	静脈内輸液又は 1種類の低用量 昇圧薬に反応	高用量*又は 複数の昇圧薬 を要する	生命を脅かす
酸素飽和度 (SaO ₂) を 90%超に維持するた めに酸素補充を要する	該当なし	吸入中酸素濃度 (FiO ₂) 40%未満	FiO ₂ 40%以上	人工呼吸器の 装着を要する
臓器毒性	該当なし	Grade 2	Grade 3又は Grade 4の高 トランスアミ ナーゼ血症	Grade 4 (高トランスア ミナーゼ血症 を除く)

Leeらの判定基準¹⁾より改変

* 高用量昇圧薬の定義は以下の「高用量昇圧薬 (すべて3時間以上投与)」参照。

1) Lee DW et al.: Blood 2014; 124 (2): 188-195

高用量昇圧薬 (すべて3時間以上投与)

昇圧薬	用量
ノルエピネフリン単独	20µg/min以上
ドパミン単独	10µg/kg/min以上
フェニレフリン単独	200µg/min以上
エピネフリン単独	10µg/min以上
バソプレシン投与中の場合	バソプレシン+ノルエピネフリン換算 10µg/min*以上
他の昇圧薬 (バソプレシン以外) と併用中の場合	ノルエピネフリン換算20µg/min*以上

* VASST試験昇圧薬換算式：ノルエピネフリン換算量 = [ノルエピネフリン (µg/min)] + [ドパミン (µg/kg/min) ÷ 2] + [エピネフリン (µg/min)] + [フェニレフリン (µg/min) ÷ 10]

1. 適正使用のための
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量
又は使用方法

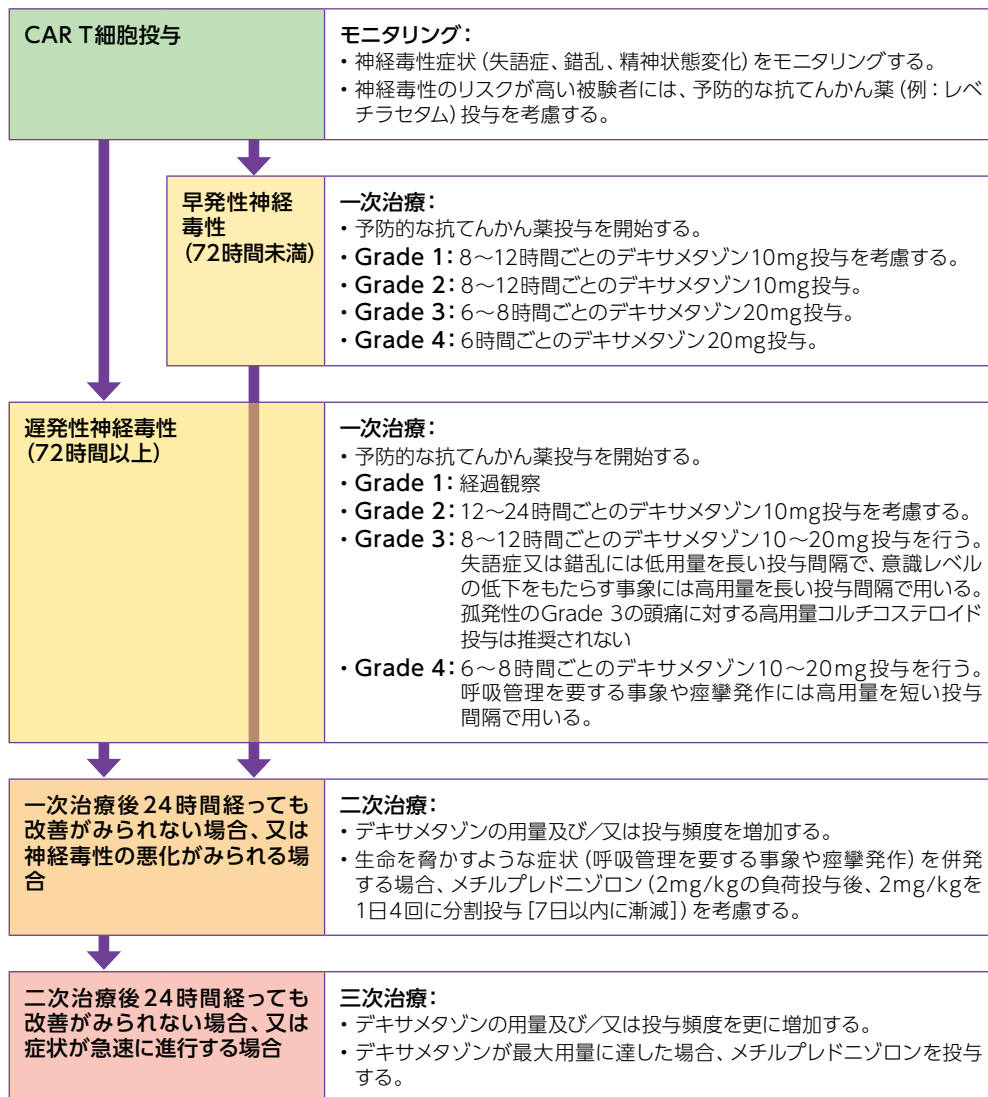
4. 注意を要する副作用と
その対策

5. Q & A

6. 参考

別添

2. 臨床試験における神経毒性治療アルゴリズム



脳浮腫:
高用量メチルプレドニゾン (1~2gを必要に応じて24時間ごとに反復投与) を投与する。臨床症状に応じて漸減する。過換気及び高浸透圧療法を考慮する。

他の留意事項:

- 事象発現時に通院中である被験者は、モニタリングのために入院させ、神経科医の診察を開始する。
- CRSを伴う場合、神経毒性の推奨治療に加えてCRSアルゴリズムに沿ったCRS治療を行う。両アルゴリズムの推奨治療のうち、最も積極的な介入を採用する。
- 神経症状をもたらす他の原因 (例: 感染、代謝症候群、病勢進行、併用薬) を考慮する。
- ステロイドは最低48時間継続できる。高Grade又は持続性/再発症状には、より長い治療コース (計5~7日の漸減期間を含める) を考慮する。
- 画像検査 (MRI又はCT)、EEG及び腰椎穿刺を実施し、臨床的改善がみられない場合は画像検査を再度実施する。EEGを用いた継続モニタリングを考慮する。
- 痙攣発作又は痙攣発作様活動を発現した被験者には、抗てんかん薬の投与が推奨される。繰り返す又は抵抗性の痙攣発作活動には、複数の抗てんかん薬の投与が必要な場合がある。
- ICUでのモニタリングを要する場合がある。気道確保のための機械的換気が必要となる場合もある。

CAR: キメラ抗原受容体、CRS: サイトカイン放出症候群、CT: コンピュータ断層撮影、EEG: 脳波検査、ICU: 集中治療室、MRI: 磁気共鳴画像法

1. 適正使用のためのフロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量、又は使用方法

4. 注意を要する副作用とその他

5. Q & A

6. 参考

3. 臨床試験における選択基準及び除外基準

再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験)、国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) 及び再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験) における選択基準及び除外基準は以下のとおりでした。

■ 再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験)

・選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験の登録適格者とした。

- 1) 同意説明書 (ICF) への署名時点に18歳以上である患者
20歳未満の場合、被験者本人と法定代理人からの署名を取得する必要がある。
- 2) 治験開始前に、同意説明文書の内容を理解し、自由意思で署名できる患者
- 3) 本治験実施計画書上の来院及びその他の規定を遵守する意思があり、実行できる患者
さらに、投与群A (本品投与群) にランダム化された被験者においては、遺伝子治療の治験に係る規制当局ガイドラインで必要とされる最長15年間の継続的な追跡調査に同意する患者
- 4) MMの確定診断が下され、測定可能病変を有する (以下の少なくとも1つに合致する) 患者
 - ・ Mタンパク (血清タンパク電気泳動 [sPEP] 又は尿タンパク電気泳動 [uPEP]) : sPEP 0.5g/dL以上、又は uPEP 200mg/24h以上
 - ・ 測定可能病変 (血清又は尿中Mタンパク) がいない場合の遊離軽鎖 : 血清免疫グロブリン遊離軽鎖が10mg/dL (100mg/L) 以上で、血清免疫グロブリン遊離軽鎖 κ / λ 比が異常
- 5) MMに対する前治療が2レジメン以上かつ4レジメンを超えない患者
注意 : 導入療法及び造血幹細胞移植及び維持療法は1レジメンとみなす。
- 6) ダラツムマブ (DARA)、プロテアソーム阻害薬、及び免疫調節薬を含む前治療を、それぞれ連続2サイクル以上受けている患者
- 7) 直近の前治療に対して難治性でなければならない。難治性は、本治験への組入れ前に実施された最後の骨髄腫治療レジメンの実施中又は (治療レジメンに含まれる薬剤の最終投与から) 60日以内にPDが確認された場合と定義する。
- 8) 少なくとも1つの前治療に何らかの治療効果 (最小奏効 [MR] 以上) が認められた患者
- 9) 米国東海岸がん臨床試験グループ (ECOG) 全身状態スコアが0又は1の患者
- 10) 前治療に起因するすべての非血液学的毒性 (脱毛症及びGrade 2の末梢性ニューロパチーを除く) がGrade 1 又はベースラインに回復している患者
- 11) 白血球アフェレーシスに必要な血管アクセスを確保できる患者
- 12) 妊娠可能な女性 (FCBP) *1では、以下の要件を満たす患者
 - a. 妊娠検査の陰性結果が治験責任医師等により確認されていること。これは、異性との性交渉を完全に控えている*2患者にも適用される。
 - ・ 投与群A及び本品の投与を受ける投与群B (標準併用療法群) の被験者 (標準レジメン時の病勢進行後)
 - － 血清 β -ヒト絨毛性ゴナドトロピン (β -hCG) 妊娠検査の結果がスクリーニング時に1回、さらに血清又は尿妊娠検査の結果がリンパ球除去化学療法前の3日以内に1回陰性であること。リンパ球除去化学療法後は、28日、3ヵ月及び12ヵ月ごとに実施する妊娠検査に同意しなければならない。
 - ・ 投与群A及び投与群B (カルフィルゾミブ [CFZ]、エロツズマブ [ELO]、DARA、ボルテゾミブ [BTZ]、イキサゾミブ [IXA]、ポマリドミド [POM]、レナリドミド [LEN] 又はデキサメタゾンの投与を受ける被験者の場合)
 - － 定期的に月経がある妊娠可能な女性又は無月経状態にある妊娠可能な女性 : 該当する場合、治験治療開始前に妊娠検査の結果が2回陰性であること。該当する場合、女性は治療の最初の28日間毎週、その後の治療中は各Monthの28日ごと、治療終了時及び治療の最終投与後少なくとも6ヵ月間は毎月 (28日ごと) の妊娠検査に同意しなければならない。
 - － 不定期に月経がある妊娠可能な女性 : 該当する場合、治験治療開始前に妊娠検査の結果が2回陰性であること。該当する場合、女性は治療の最初の28日間毎週、その後の治療中は各Monthの14日及び28日ごと、治療終了時及び治療の最終投与後少なくとも6ヵ月間は各Monthの14日及び28日ごとの妊娠検査に同意しなければならない。

b. 異性との性交渉を完全に控える*²（その旨を毎月確認し、原資料に記録しなければならない）又は有効な避妊法を継続的に使用することに同意し、遵守できる。避妊法は、スクリーニング時点から、治験治療中を経て以下の時点まで使用し、効果の高い避妊法1種類と追加の有効な避妊法（バリア法）1種類を併用する。

- ・ 投与群A及び本品の投与を受ける投与群Bの被験者：リンパ球除去化学療法の少なくとも1年後。本品投与後の避妊期間を推奨するには十分な曝露データがない。本品投与後の避妊に関する判断については主治医と協議する必要がある。
- ・ 投与群A及び最終投与後6ヵ月間、CFZ、ELO、DARA、BTZ、IXA、POM、LEN又はデキサメタゾンの投与を受ける投与群Bの被験者

注意：効果の高い避妊法とは、一貫して正しい使用法で用いた場合の避妊失敗率が低い（年間1%未満）ものをいう。以下に効果の高い避妊法と追加の有効な避妊法の例を挙げる。

- － 子宮内避妊器具（IUD）
- － ホルモン剤（避妊ピル、注射剤*、埋込型インプラント*）
- － 両側卵管結紮
- － 成功した精管切除術
- － 男性用コンドーム（追加の有効な避妊法）
- － ペッサリー*（追加の有効な避妊法）
- － 子宮頸管キャップ*（追加の有効な避妊法）

*ホルモン剤（注射剤、埋め込み型インプラント）、ペッサリー、及び子宮頸管キャップは日本で未承認

c. 治験参加期間中、以下の期間中に授乳しないことに同意できる。

- ・ 投与群A及び本品の投与を受ける投与群Bの被験者：本品投与後に授乳を控えなければならない合計期間を推奨するには十分な曝露データがない。本品投与後の授乳に関する判断については主治医と協議する必要がある。
- ・ 投与群A及びCFZ、ELO、DARA、BTZ、IXA、POM、LEN又はデキサメタゾンの投与を受ける投与群Bの被験者：治療の最終投与後少なくとも6ヵ月間

d. 以下の期間中、卵細胞ドナー又は他の組織/血液/臓器ドナーを含む組織ドナーにならない。

- ・ 投与群A及び本品の投与を受ける投与群Bの被験者：リンパ球除去化学療法後少なくとも1年間、卵細胞ドナー又は他の組織/血液/臓器ドナーを含む組織ドナーにならない。本品投与後に組織ドナーを控えなければならない期間を推奨するには十分な曝露データがない。本品投与後の組織ドナーに関する判断については主治医と協議する必要がある。
- ・ 投与群A及びCFZ、ELO、DARA、BTZ、IXA、POM、LEN又はデキサメタゾンの投与を受ける投与群Bの被験者：治療の最終投与後少なくとも6ヵ月間

13) 以下の要件を満たす男性患者

a. 本治験参加中、休薬期間中も含めて以下の期間にわたり、異性との性交渉を完全に控える*²、あるいは妊婦又は妊娠可能な女性との性交渉の際に男性用コンドームを使用すること（精管切除を受けている場合を含む）に同意できる。

- ・ 投与群A及び本品の投与を受ける投与群Bの被験者：リンパ球除去化学療法後少なくとも1年間（被験者が精管切除術に成功していた場合でも）。本品投与後の避妊期間を推奨するには十分な曝露データがない。本品投与後の避妊に関する判断については主治医と協議する必要がある。
- ・ 投与群A及びCFZ、ELO、DARA、BTZ、IXA、POM、LEN又はデキサメタゾンの投与を受ける投与群Bの被験者：治療の最終投与後少なくとも6ヵ月間（被験者が精管切除術に成功していた場合でも）

b. 以下の期間中、精子ドナー又は他の組織/血液/臓器ドナーを含む組織ドナーにならない。

- ・ 投与群A及び本品の投与を受ける投与群Bの被験者：リンパ球除去化学療法後少なくとも1年間、精子ドナー又は他の組織/血液/臓器ドナーを含む組織ドナーにならない。本品投与後に組織ドナーを控えなければならない期間を推奨するには十分な曝露データがない。本品投与後の組織ドナーに関する判断については主治医と協議する必要がある。
- ・ 投与群A及びCFZ、ELO、DARA、BTZ、IXA、POM、LEN又はデキサメタゾンの投与を受ける投与群Bの被験者：治療の最終投与後少なくとも6ヵ月間

14) 以下治験責任医師の判断で、5つの標準レジメン（DPd*³、DVd*⁴、IRd*⁵、Kd*⁶又はEPd*⁷）のいずれかに考慮される被験者のみを本治験に組み入れる。

- *1 妊娠可能な女性（FCBP）の定義：1) ある時点で初潮を迎えた女性、2) 子宮摘出術又は両側卵巣摘出術を受けていない女性、若しくは3) 連続24ヵ月以上、自然閉経状態ではない女性（すなわち、過去連続24ヵ月のいずれかの時点で月経のあった女性）（がん治療後の無月経は妊娠の可能性を除外しない）。
- *2 該当被験者が自身の選択により通常の生活でも性交渉を全く行っていない場合に限り、異性との性交渉を完全に控える避妊方法が認められる。月経周期や基礎体温に基づいて性交渉を控えること及び膈外射精による避妊は認められない。
- *3 グラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、ボマリドミド、デキサメタゾン併用療法
- *4 グラツムマブ点滴静注製剤、ボルテゾミブ、デキサメタゾン併用療法
- *5 イキサゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法
- *6 カルフィルゾミブ、デキサメタゾン併用療法
- *7 エロツズマブ（遺伝子組換え）、ボマリドミド、デキサメタゾン併用療法

・除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

- 1) 本試験に参加できないような重度の疾患、臨床検査値異常、又は精神疾患を有する患者
- 2) 本試験に参加した場合、許容できないリスクにさらされると考えられる臨床検査値異常を含む状態にある患者
- 3) 試験データの解釈に影響を及ぼす（混乱を与える）可能性のある状態の患者
- 4) 非分泌性MMを有する患者
- 5) 以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者
 - a. 好中球絶対数（ANC）が1,000/ μ L未満
 - b. 骨髓有核細胞の50%未満が形質細胞の患者では血小板数が75,000/ μ L未満、骨髓有核細胞の50%以上が形質細胞の患者では血小板数が50,000/ μ L未満（この基準を満たすための輸血は許容されない）
 - c. ヘモグロビンが8g/dL（4.9mmol/L）未満（この基準を満たすための輸血は許容されない）
 - d. 血清クレアチニンクリアランス（CrCl）が45mL/min未満
 - e. 補正血清カルシウムが13.5mg/dL（3.4mmol/L）超
 - f. 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常値上限（ULN）の2.5倍超
 - g. 血清総ビリルビンがULNの1.5倍超（ジルベール症候群の場合は3.0mg/dL超）
 - h. 国際標準比（INR）又は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）がULNの1.5倍超、又は30日以内にGrade 2以上の出血の既往歴がある、若しくは抗凝固薬（例：ワルファリン、低分子ヘパリン、又はXa因子阻害薬）の慢性的な投与を継続する必要がある。
- 6) 十分な肺機能が保たれていない患者。酸素飽和度（SaO₂）が92%未満（室内気）と定義する。
- 7) MM以外の悪性腫瘍歴を有する患者。ただし、5年以上にわたって再発・転移等のない患者や、以下の非侵襲性腫瘍はこの基準から除外される。
 - ・皮膚基底細胞癌
 - ・皮膚扁平上皮癌
 - ・子宮頸部上皮内癌
 - ・乳房上皮内癌
 - ・前立腺癌の偶発的組織学的所見（TNM臨床病期分類でT1a又はT1b）、又は根治治療の可能な前立腺癌
- 8) 形質細胞白血病、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、POEMS症候群（polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin changes：多発性神経障害、臓器腫大、内分泌異常、Mタンパク血症及び皮膚異常）又はアミロイドーシスを有する又は既往歴のある患者
- 9) 中枢神経系（CNS）に骨髓腫病変を有することが認められている患者
- 10) 肺白血球停滞及び播種性血管内凝固の臨床所見を伴う患者
- 11) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有し、1秒間努力呼気肺活量（FEV1）が正常値の50%である患者
注意：COPDの疑いがもたれる患者には努力呼気肺活量（FEV1）の測定が必須であり、FEV1が正常値の50%に満たない患者は必ず除外とする。
- 12) てんかん、痙攣発作、不全麻痺、失語症、脳卒中、くも膜下出血又はその他のCNS出血、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、精神病等の臨床的に重大なCNS病態の既往歴又は現病のある患者
- 13) 骨髓腫に対する直近の治療レジメンの一部でDARAとPOM±デキサメタゾンの併用療法（DP±d）を受けた患者が投与群Aにランダム化された場合、DPd療法をブリッジング療法として実施することはできないが、試験責任医師等の判断でDVd、IRd、Kd又はEPd療法をブリッジング療法として実施することは可能である。

- 14) 骨髄腫に対する直近の治療レジメンの一部でDP±d療法を受けた患者が投与群Bにランダム化された場合、DPd療法を実施することはできないが、治験責任医師等の判断でDVd、IRd、Kd又はEPd療法を実施することは可能である。
- 15) 骨髄腫に対する直近の治療レジメンの一部でDARAとBTZ±デキサメタゾンの併用療法 (DV±d) を受けた患者が投与群Aにランダム化された場合、DVd療法をブリッジング療法として実施することはできないが、治験責任医師等の判断でDPd、IRd、Kd及びEPd療法をブリッジング療法として実施することは可能である。
- 16) 骨髄腫に対する直近の治療レジメンの一部でDV±d療法を受けた患者が投与群Bにランダム化された場合、DVd療法を実施することはできないが、治験責任医師等の判断でDPd、IRd、Kd又はEPd療法を実施することは可能である。
- 17) 骨髄腫に対する直近の治療レジメンの一部でIXAとLEN±デキサメタゾンの併用療法 (IR±d) を受けた患者が投与群Aにランダム化された場合、IRd療法をブリッジング療法として実施することはできないが、治験責任医師等の判断でDPd、DVd、Kd又はEPd療法をブリッジング療法として実施することは可能である。
- 18) 骨髄腫に対する直近の治療レジメンの一部でIR±d療法を受けた患者が投与群Bにランダム化された場合、IRd療法を実施することはできないが、治験責任医師等の判断でDPd、DVd、Kd又はEPd療法を実施することは可能である。
- 19) 同種造血幹細胞移植、がんに対する遺伝子治療に基づく治療、がんに対する研究的細胞療法、又はBCMA標的療法による治療歴のある患者
- 20) ランダム化前12週以内に自家幹細胞移植 (ASCT) を受けた患者
- 21) ランダム化前14日以内に以下のいずれかの治療を受けた患者
 - a. 血漿交換療法
 - b. 大手術 (大手術に相当するか否かは治験責任医師等が判断)
 - c. 放射線療法 (ただし、骨髄腫関連骨病変に局限した照射は除く)
 - d. 治験薬及び、骨髄腫に対する全身性薬物療法
- 22) 心エコー (ECHO) 又はマルチゲート収集法 (MUGA) スキャンで評価した左室駆出率 (LVEF) が45%未満の患者
- 23) 免疫抑制薬 (シクロスポリン、全身ステロイド [用量を問わない] 等) の長期投与が継続されている患者。コルチコステロイドの間欠的な局所、吸入、鼻腔内投与は許容される。
- 24) ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1及びHIV-2) 陽性、慢性又は活動性B型肝炎、活動性A型肝炎、又は活動性C型肝炎の患者
- 25) 真菌、細菌、ウイルスその他の全身性感染症のうち、コントロール不良 (適切な抗菌治療にもかかわらず、感染に伴う徴候/症状が持続し改善がみられない) 又は静注抗菌治療による疾病管理を要する状態にある患者
- 26) クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 (CHF) 又は重度の非虚血性心筋症の既往歴のある患者、あるいはランダム化前6ヵ月以内に不安定又はコントロール不良の狭心症、心筋梗塞又は心室性不整脈の既往歴のある患者
- 27) DARA、サリドマイド、LEN、POM、BTZ、IXA、CFZ、ELO又はデキサメタゾンに対し過敏症のある患者。これには、過去のサリドマイド、POM又はLEN投与中にみられたGrade 3以上の発疹が含まれる。
- 28) 本品の構成成分 (製造に使用されるヒト血清アルブミン、ヒトAB血清、ウシ胎仔血清、げっ歯類由来成分及びジメチルスルホキシド [DMSO] を含む)、シクロホスファミド、フルダラビン、又はトシリズマブに対し過敏症のある患者、あるいはDARA、POM、LEN、IXA、BTZ、CFZ、ELO又はデキサメタゾン製剤に含まれる賦形剤に対し過敏症のある患者
- 29) 現在妊娠、乳児保育、授乳中の女性患者、あるいは本治験参加中に妊娠する意思のある女性患者
- 30) 投与群Bにランダム化され、POM又はLENを含む併用療法を投与される場合、治験実施計画書の規定上必要な血栓塞栓症予防投与を受けることができない又は受ける意思のない患者
- 31) ボルテゾミブに対する忍容性のない患者又は急性浸潤性びまん性の肺及び心膜疾患を有する患者は、投与群Aにランダム化された場合にブリッジング療法としてDVd療法を受けたり、投与群Bにランダム化された場合にDVd療法を受けることはできない。
- 32) 直近の骨髄腫に対する治療レジメンの一環としてK±d療法を受けた患者は、投与群Bにランダム化された場合にKd療法を受けることはできないが、治験責任医師の判断で、DPd、DVd、IRd又はEPd療法を受けることができる。
- 33) 直近の骨髄腫に対する治療レジメンの一環としてEP±d療法を受けた患者は、投与群Bにランダム化された場合にEPd療法を受けることはできないが、治験責任医師の判断で、DPd、DVd、Kd又はIRd療法を受けることができる。

再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001 試験)

・選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験の登録適格者とした。

- 1) 同意説明書 (ICF) への署名時点で18歳以上である患者
20歳未満の場合、被験者本人と法定代理人からの署名を取得する必要がある。
 - 2) MMの診断が確認されている患者
 - －MMに対する前治療を3レジメン以上受けていなければならない。
注意：導入療法及び造血幹細胞移植及び維持療法は1レジメンとみなす。
 - －各レジメンの治療サイクルは、最良治療効果がPDでなければ、連続2サイクル以上受けていなければならない。
 - －プロテアソーム阻害薬、免疫調節薬及び抗CD38抗体が投与されていなければならない。
 - －直近の前治療に対して難治性でなければならない。難治性は、本試験への組入れ前に実施された最後の骨髄腫治療レジメンの実施中又は(最終投与から)60日以内にPDが確認された場合と定義する。
 - 3) 米国東海岸がん臨床試験グループ (ECOG) 全身状態スコアが0又は1の患者
 - 4) 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1.0g/dL以上
 - －尿中Mタンパク200mg/24h以上
 - －血清遊離軽鎖 (FLC) アッセイ：FLCレベルが10mg/dL (100mg/L) 以上で、血清FLC比率が異常
 - 5) 前治療に起因するすべての非血液学的毒性(脱毛症及びGrade 2のニューロパチーを除く)がGrade 1又はベースラインに回復している患者
 - 6) 試験開始前に、同意説明書の内容を理解し、自由意思で署名できる患者
 - 7) 本試験実施計画書上の来院及びその他の規定を遵守する意思があり、実行でき、かつ遺伝子治療の試験に係る規制当局ガイドラインで必要とされる最長15年間の継続的な追跡調査に同意する患者
 - 8) 妊娠可能な女性*1では、以下の要件を満たす患者
 - －妊娠検査の結果が陰性であることが、試験責任医師等により確認されていること(リンパ球除去化学療法前のスクリーニング時の血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン[β-hCG]妊娠検査の結果が1回陰性)。これは、異性との性交渉を完全に控えている*2患者にも適用される。
 - －スクリーニングからリンパ球除去化学療法の少なくとも1年後までを通じて、異性との性交渉を完全に控える*2又は有効な避妊法を常に使用することに同意し、遵守できる。避妊法は、スクリーニング時点から、リンパ球除去化学療法の少なくとも1年後まで使用し、効果の高い避妊法1種類と追加の有効な避妊法(バリア法)1種類を併用する。本品投与後の避妊期間に関して推奨事項を提供できるほど十分な曝露データは得られていない。本品投与後の避妊に関する判断については、担当医師と話し合うこと。
 - －試験参加期間中、授乳を行わないことに同意できる。本品投与後に授乳を避ける総期間について推奨事項を提供できるほど十分な曝露データは得られていない。本品投与後の授乳に関する判断については、担当医師と話し合うこと。
 - －リンパ球除去化学療法後少なくとも1年間は、組織提供(卵子提供やその他の組織/血液/臓器提供等)を行わないこと。本品投与後の組織提供を避ける期間について推奨事項を提供できるほど十分な曝露データは得られていない。本品投与後の組織提供に関する判断については、担当医師と話し合うこと。
- ・男性の場合、以下の要件を満たす患者
- －リンパ球除去化学療法後少なくとも1年間は、異性との性交渉を完全に控える*2、あるいは妊婦又は妊娠可能な女性との性交渉の際に男性用コンドームを使用すること(精管切除を受けている場合を含む)に同意できる。スクリーニングからリンパ球除去化学療法の少なくとも1年後まで、被験者を追跡調査する。本品投与後の避妊期間に関して推奨事項を提供できるほど十分な曝露データは得られていない。本品投与後の避妊に関する判断については、担当医師と話し合うこと。
 - －リンパ球除去化学療法後少なくとも1年間は、組織提供(精子やその他の組織/血液/臓器提供等)を行わないこと。本品投与後の組織提供を避ける期間について推奨事項を提供できるほど十分な曝露データは得られていない。本品投与後の組織提供に関する判断については、担当医師と話し合うこと。

注意：効果の高い避妊法とは、一貫して正しい使用方法で用いた場合の避妊失敗率が低い（年間1%未満）ものをいう。以下に効果の高い避妊法と追加の有効な避妊法の例を挙げる。

- －子宮内避妊器具 (IUD)
- －ホルモン剤（避妊ピル、注射剤、埋込型インプラント）
- －両側卵管結紮
- －完全な精管切除
- －男性用コンドーム（追加の有効な避妊法）
- －ペッサリー（追加の有効な避妊法）
- －子宮頸管キャップ（追加の有効な避妊法）（国内で承認されている場合）

*1 妊娠可能な女性の定義：1) ある時点で初経を迎えた女性、2) 子宮摘出術又は両側卵巢摘出術を受けていない女性、もしくは3) 連続24ヵ月以上、自然閉経状態ではない女性（すなわち、過去連続24ヵ月のいずれかの時点で月経のあった女性）（がん治療後の無月経は妊娠の可能性を除外しない）。

*2 該当被験者が自身の選択により通常の生活でも性交渉を全く行っていない場合に限り、異性との性交渉を完全に控える避妊方法が認められる。月経周期や基礎体温に基づいて性交渉を控えること及び膈外射精による避妊は認められない。

・除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

- 1) 中枢神経系 (CNS) に骨髄腫病変を有することが認められている患者
- 2) てんかん、痙攣発作、不全麻痺、失語症、脳卒中、くも膜下出血又はその他のCNS出血、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、精神病等の臨床的に重大なCNS病態の既往歴又は現病のある患者（注：1回目の本品投与後にGrade 4の神経毒性が認められた場合を除き、当該基準は再投与を行う予定の被験者には該当しない。）
- 3) 形質細胞白血病、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、POEMS症候群 (Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin changes: 多発性神経障害、臓器腫大、内分泌異常、Mタンパク血症及び皮膚異常) 又は臨床的に重大なアミロイドーシスを有する又は既往歴のある患者
- 4) 測定可能病変の所見を伴わない、孤立性形質細胞腫又は非分泌性骨髄腫を有する患者
- 5) 肝機能が保たれていない患者。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び/又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が正常値上限 (ULN) の2.5倍超、並びに総ビリルビンがULNの1.5倍超（肝機能異常がジルベール症候群によるもので、直接ビリルビンがULNの1.5倍以下である場合を除く）と定義する。
- 6) 腎機能が保たれていない患者。Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス (CrCl) が45mL/min以下と定義する。
- 7) 国際標準比 (INR) 又は部分トロンボプラスチン時間 (PTT) がULNの1.5倍超の患者、30日以内にGrade 2以上の出血の既往歴のある患者、もしくは抗凝固薬（例：ワルファリン、低分子ヘパリン又はXa因子阻害薬）の慢性的な投与を継続する必要がある患者
- 8) 骨髄機能が保たれていない患者。増殖因子による補充療法（スクリーニング前7日以内のフィルグラスチム又は14日以内のペグフィルグラスチム）が行われていない状況で好中球絶対数 (ANC) が1,000/mm³未満及び輸血（スクリーニング前7日以内の血小板輸血）が行われていない状況で血小板数が50,000/mm³未満と定義する。
- 9) 心エコー又はMUGAスキャンで評価した左室駆出率 (LVEF) が45%未満の患者
- 10) 肺機能が保たれていない患者。酸素飽和度 (SaO₂) が92%未満（酸素吸入なし）と定義する。
- 11) 免疫抑制薬（シクロスポリン、全身ステロイド [用量を問わない] 等）の長期投与が継続されている患者。コルチコステロイドの間欠的な局所、吸入、鼻腔内投与は許容される。
- 12) 同種造血幹細胞移植、がんに対する遺伝子治療に基づく治療、がんに対する研究的細胞療法、又はBCMA標的療法による前治療歴のある患者
- 13) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の所見のある患者
- 14) B型肝炎ウイルス (HBV) 血清陽性であるか活動性B型肝炎の所見のある患者
 - －B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 陰性かつHBV DNA陰性の患者は適格とする。
 - －B型肝炎に罹患していたが、抗ウイルス薬を投与され、HBV DNAが6ヵ月間検出されなかった患者は適格とする。
 - －HBVワクチンの接種により血清陽性の患者は適格とする。
 - －HBV感染が認められているが、HBVが検出不能で、HBV再活性予防目的で抗ウイルス薬が継続投与されている患者は適格とする。

- 15) C型肝炎ウイルス (HCV) 血清陽性であるか活動性C型肝炎の所見のある患者
 - C型肝炎に罹患していたが、抗ウイルス薬を投与され、HCV RNAが6ヵ月間検出されなかった患者は適格とする。
- 16) クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 (CHF) 又は重度の非虚血性心筋症の既往歴のある患者、あるいは治験製品投与開始前6ヵ月以内に不安定又はコントロール不良の狭心症、心筋梗塞又は心室性不整脈の既往歴のある患者
- 17) 骨髄腫に加えて二次がんを有し、二次がんが過去3年間に治療を要したか、完全に寛解していない患者。ただし、非転移性の皮膚基底細胞癌又は皮膚扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌が完治した患者、前立腺癌の偶発的組織学的所見 (TNM臨床病期分類でT1a又はT1b) を示したか前立腺癌が根治した患者は、この基準から除外される。
- 18) 現在妊娠中の患者又は本治験参加中に妊娠する意思のある患者
- 19) 本品の構成成分 (製造に使用されるヒト血清、ヒト血清アルブミン、ウシ胎仔血清、げっ歯類由来成分及びDMSOを含む)、シクロホスファミド、フルダラビン又はトシリズマブに対し過敏症のある患者
- 20) 本治験に参加できないような重度の疾患、臨床検査値異常、又は精神疾患を有する患者
- 21) 本治験に参加した場合、許容できないリスクにさらされると考えられる臨床検査値異常を含む状態にある患者。
 例えば、真菌、細菌、ウイルスその他の全身性感染症のうち、コントロール不良 (適切な抗菌治療にもかかわらず、感染に伴う徴候/症状が持続し改善がみられない) 又は静注抗菌治療による疾病管理を要するものが含まれる。
- 22) 治験データの解釈に影響を及ぼす (混乱を与える) 可能性のある状態の患者

1. 適正使用のための
フロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量
又は使用方法

4. 注意を要する副作用と
その対策

5. Q & A

6. 参考

別添

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第I相試験 (CRB-401試験)

・選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験の登録適格者とした。

- 1) 同意説明書 (ICF) への署名時点で18歳以上である。
 - 2) 米国東海岸がん臨床試験グループ (ECOG) 全身状態スコアが0又は1
 - 3) a. Part A: 再発又は難治性MMと診断され、プロテアソーム阻害薬 (PI; ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ等) 及び免疫調節薬 (IMiD; レナリドミド、ポマリドミド等) を含む3レジメン以上の前治療歴がある患者、又は、PIとIMiDの両方に対して難治性 (これらの薬剤による治療後60日以内に病勢進行 [PD]) の患者
b. Part B: 再発又は難治性MMと診断され、PI (ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ等)、IMiD (レナリドミド、ポマリドミド等) 及びダラツマブが投与され、直近のレジメンに対して難治性 (IMWGの基準に基づく) の患者
 - 4) 以下の基準に1つ以上該当する測定可能病変を有する患者:
 - 血清Mタンパク0.5g/dL以上
 - 尿中Mタンパク200mg/24h以上
 - 血清遊離軽鎖 (FLC) アッセイ: FLCレベルが10mg/dL (100mg/L) 以上で、血清FLC比率が異常
 - 5) Part A (用量漸増期) のみ: ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 腫瘍組織 (骨髄生検、形質細胞腫等) の有効な免疫組織化学染色 (IHC) により確認された細胞膜上でのBCMA発現
 - 6) 妊娠可能な女性 (WCBP: 子宮摘出術又は卵管結紮術を受けていない性的に成熟した女性又は24ヵ月以上自然閉経状態ではない女性と定義) は、治療前の血清妊娠検査が陰性でなければならない。本品の投与後1年間及び定量PCR (qPCR) で2回連続してCAR T細胞が検出されなくなるまで、すべての性的に活発なWCBP及び男性患者は効果の高い避妊法を使用することに同意しなければならない。
WCBPは以下の要件を満たさなければならない。
 - 治験責任医師により妊娠検査の結果が陰性であることが確認されており、リンパ球除去化学療法前のスクリーニング時の血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン (β-hCG) 妊娠検査の結果が1回陰性。これは異性との性交渉を完全に控えている*患者にも適用される。
 - スクリーニングから本品の最終投与の少なくとも1年後まで異性との性交渉を完全に控える*又は有効な避妊法を常に使用することに同意し、遵守できる。避妊法は、スクリーニング時点から、本品投与の少なくとも12ヵ月後まで使用し、効果の高い方法1種類及び追加の有効な避妊法 (バリア法) 1種類を併用しなければならない。
 - 治験参加中、並びに本品投与の少なくとも1年後まで授乳を行わないことに同意できる。
 - 本品投与後少なくとも1年間は、組織提供 (卵子提供、その他の組織/血液/臓器提供等) を控えること。男性患者は以下の要件を満たさなければならない。
 - 精管切除術を受けている場合も、本品投与後少なくとも1年間は性交渉を完全に控える*、あるいは妊婦又は妊娠可能な女性との性交渉の際にコンドームを使用することに同意できる。スクリーニングから、本品の最終投与の少なくとも1年後まで追跡調査する。
 - 本品投与後少なくとも1年間は、組織提供 (精子提供、その他の組織/血液/臓器提供等) を控えること。
 注意: 効果の高い避妊法とは、一貫して正しい使用方法で用いた場合の避妊失敗率が低い (年間1%未満) ものをいう。以下に効果の高い避妊法と追加の有効な避妊法の例を挙げる。
 - 子宮内避妊器具 (IUD)
 - ホルモン剤 (避妊ピル、注射剤、インプラント)
 - 両側卵管結紮
 - 完全な精管切除
 - 男性用コンドーム (追加の有効な避妊法)
 - ペッサリー (追加の有効な避妊法)
 - 子宮頸管キャップ (追加の有効な避妊法)
- * 性交渉を完全に控えることは、患者が希望し、それが通常のライフスタイルである場合には認められる。周期的禁欲法 (カレンダー法、排卵法、徴候体温法、排卵後法等) 及び膈外射精は避妊法として認められない。
- 7) 前治療に起因するすべての非血液学的毒性 (脱毛症及びGrade 2のニューロパチーを除く) がGrade 1以下又はベースラインに回復している。
 - 8) 治験のための来院スケジュール及び治験実施計画書上の規定すべてを順守する意思があり、実行できる。
 - 9) 同意書に自由意思で署名できる。

・除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

- 1) 規定された期間内に以下の治療を受けた患者：
 - a. 治験実施計画書で規定されている白血球アフェレーシス実施前14日間以内のMMに対するあらゆる全身性の前治療
 - b. リンパ球除去化学療法の開始前8週間以内の研究的細胞療法（注：再投与を受ける患者には適用されない）
- 2) 中枢神経系（CNS）疾患の既往歴、又は臨床的に重大なCNS病態（てんかん、痙攣発作、不全麻痺、失語症、脳卒中、くも膜下出血又はCNS出血、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、又は精神病等）の合併症がある患者（注：再投与を受ける患者に対しては、本品による前回の治療後にGrade 4の神経毒性がみられない限り本基準は適用されない）
- 3) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常値上限（ULN）の2.5倍超、並びに直接ビリルビンがULNの1.5倍超の肝機能障害
- 4) Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランスが45mL/min以下の腎機能障害
- 5) 国際標準比（INR）又は部分トロンボプラスチン時間（PTT）がULNの1.5倍超
- 6) 増殖因子の補充療法（7日以内のフィルグラスチム又は14日以内のペグフィルグラスチム）が行われていない状態で好中球絶対数（ANC）が1,000/mm³未満、及び輸血（7日以内の血小板輸血）が行われていない状態で血小板数が50,000/mm³未満の骨髄機能障害
- 7) 左室駆出率が50%未満
- 8) 免疫抑制剤（シクロスポリン又は全身ステロイド等、用量は問わない）の長期投与が継続されている患者。コルチコステロイドの間欠的な局所、吸入、鼻腔内投与は許容される。
- 9) 白血球アフェレーシス又はリンパ球除去化学療法の実施前72時間以内に活動性感染症が認められる患者。抗生剤、抗真菌薬又は抗ウイルス薬を予防投与中の患者は、活動性感染症の所見がなければ適格とする。
- 10) 同種骨髄移植、又は遺伝子治療に基づくがんの前治療歴
- 11) 患者が過度のリスクにさらされる、又は本試験への影響があると治験責任医師が判断した重要な併存状態又は疾患。例えば、肝硬変、敗血症、最近の重大な外傷などが挙げられるが、これらに限定されない。
- 12) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の患者
- 13) 過去6ヵ月以内にクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全又は非虚血性心筋症、不安定狭心症、心筋梗塞、投薬治療又は機械的な管理を必要とする心室性不整脈の既往歴がある患者
- 14) 骨髄腫に加えて二次がんを有し、二次がんが過去3年間に治療を要したか、完全に寛解していない患者。ただし、治療が成功した非転移性の皮膚基底細胞癌又は皮膚有棘細胞癌、治療を必要としない前立腺癌は本基準の例外とする。
- 15) 抗凝固療法を要する静脈血栓塞栓イベント（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）を経験し、以下の基準のいずれかに該当する患者：
 - a. 継続的な抗凝固療法を必要としている
 - b. 過去30日間にGrade 2、3又は4の出血があった
 - c. 静脈血栓塞栓イベントによる症状が継続している（持続的な呼吸困難、酸素を要する等）注意：静脈血栓塞栓イベントの経験はあるが上記a～cのいずれにも該当しない患者は参加可能である。
- 16) 形質細胞白血病又は臨床的に重大なアミロイドーシスを有する患者
- 17) 妊娠中又は授乳中の女性

4. 臨床試験における適格性確認

再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003 試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001 試験) では、スクリーニングで適格とされた被験者について、リンパ球除去化学療法前及び本品投与前に、適格性確認を行っていました。

主な適格性確認事項は以下のとおりです。

<リンパ球除去化学療法前> (抜粋)

リンパ球除去化学療法を実施するには、以下を満たすこと:

- 1) ブリッジング療法を実施した場合は、リンパ球除去化学療法の開始前14日前までに終了している。
- 2) 肝機能が保たれている (AST及び/又はALTがULNの2.5倍以下かつ総ビリルビンがULNの1.5倍以下) (肝機能異常がジルベール症候群によるもので、直接ビリルビンがULNの1.5倍以下である場合を除く)。
- 3) 腎機能が保たれている (クレアチンクリアランスが30mL/min以上)。
- 4) INR及びPTTがULNの1.5倍以下。
- 5) 骨髄機能が保たれている (ANCが500/mm³以上かつ血小板数が50,000/mm³以上) (骨髄機能の低下が骨髄腫の骨髄への浸潤に関連すると考えられる場合以外は、メディカルモニターと協議する)。
- 6) 活動性の感染がない。
- 7) 被験者にリンパ球除去化学療法及び本品投与に移行することを妨げる可能性のある合併症及び毒性がない (メディカルモニターと協議すること)。
- 8) リンパ球除去化学療法の実施前72時間以内に治療用量 (プレドニゾン又は同換算で20mg/日超) のコルチコステロイドを使用していない。ステロイドの生理的補充、局所投与、鼻腔内投与及び吸入投与は許容される。
- 9) 尿路閉塞がない。

<本品投与前> (抜粋)

本品投与日に以下に示す基準の1つ以上に該当する被験者については、本品投与を延期すること:

- ・活動性全身感染症が存在する又は疑われる
- ・基礎疾患に関連しない38℃ (100.4°F) 以上の発熱
- ・91%を超える酸素飽和度を維持するために酸素吸入を必要とする
- ・医学的管理によってコントロールできない不整脈
- ・昇圧剤を必要とする低血圧
- ・他のGrade 3以上の非血液学的臓器機能不全の新規発現又は悪化
- ・治験実施計画書で記載した禁止治療を受けている

5. 臨床試験における薬剤の使用禁止期間

再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) では、白血球アフェレーシス実施前及びリンパ球除去化学療法実施前に、以下のとおり薬剤の使用禁止期間 (ウォッシュアウト期間) を定めていました。

再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験)

<白血球アフェレーシス実施前> (抜粋)

- ・ランダム化前14日以内の血漿交換療法、大手術 (大手術に相当するか否かは治験責任医師等が判断)、放射線療法 (ただし、骨髄腫関連骨病変に限局した照射は除く)、治験薬及び骨髄腫に対する全身性薬物療法
白血球アフェレーシスはランダム化から7日以内に実施する。
- ・白血球アフェレーシスの実施前14日以内の治療用量 (プレドニゾン又は同換算で20mg/日超) のコルチコステロイド。
ステロイドの生理的補充、局所投与、鼻腔内投与及び吸入投与は許容される。

<リンパ球除去化学療法前> (抜粋)

- ・リンパ球除去化学療法の実施前14日以内のMMに対する全身療法 (実験的治療を含む)

再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験)

<白血球アフェレーシス実施前> (抜粋)

- ・白血球アフェレーシスの実施予定日前14日以内のMMに対する全身療法 (治験薬を含む)
- ・白血球アフェレーシスの実施前14日以内の治療用量 (プレドニゾン又は同換算で20mg/日超) のコルチコステロイド。
ステロイドの生理的補充、局所投与、鼻腔内投与及び吸入投与は許容される。

<リンパ球除去化学療法前> (抜粋)

- ・リンパ球除去化学療法の実施前14日以内のMMに対する全身療法 (実験的治療を含む)

6. 臨床試験における主な検査スケジュール

・再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験) における主な検査スケジュール

試験日	pre-treatment期			treatment期		post-treatment期						
	スクリーニング ^{*1}	白血球アフェレーシス ^{*2}	ベースライン評価 ^{*3}	LD化学療法 ^{*4}	本品投与 ^{*5}	安全性モニタリング						
試験日				-5、-4、及び-3日目	0日目 +7日	1-6日目	7日目	9日目	11日目	14日目 ±1日	17、21、 24日目 ±1日	
血清/尿妊娠検査	○		○ ^{*6}									○ ^{*16}
身体所見 (定期的神経学的検査及びバイタルサイン測定を含める) ^{*15}	○	○	○			連日 (0~14日目) ^{*14}					○ ^{*13}	
ECOG全身状態	○	○	○		○		○			○		○ ^{*13}
MMSE			○				隔日 ^{*7}				○	
血液学的検査	○	○	○			連日 (0~14日目)					○	
血液生化学的検査	○	○	○			連日 (0~14日目)					○	
TLS/CRSの評価 ^{*8}			○			連日 (0~14日目)					○	
血液凝固検査	○		○			連日 (0~14日目)					○	
ウイルス血清学的検査 ^{*9}	○											
HBV DNA/HCV RNA検査 ^{*10}	○											
心エコー/MUGA/ECG ^{*11}	○		○									
BNP			○									
尿検査	○				○							

BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド, CR: 完全奏効, CRP: C-反応性蛋白, CRS: サイトカイン放出症候群, ECG: 心電図, ECOG: 米国東海岸がん臨床試験グループ, EOS: 治験終了, HBV: B型肝炎ウイルス, HCV: C型肝炎ウイルス, HIV: ヒト免疫不全ウイルス, HTLV-1: ヒトT細胞白血病ウイルス1型, LD: リンパ球除去, MMSE: ミニメンタルステート検査, MUGA: マルチゲート収集法, PD: 病勢進行, TLS: 腫瘍崩壊症候群

- *1 スクリーニング手順は、白血球アフェレーシスの実施前28日以内に完了しなければならない。
- *2 白血球アフェレーシスは、Day 0に予定される本品投与の約4~5週間前に実施する。すべての安全性評価は、白血球アフェレーシスの実施前3日以内に治験実施医療機関で実施する。
- *3 ベースライン評価は、LD化学療法の実施前72時間以内 (又は同日) に実施する。
- *4 LD化学療法は、Day 0の5日前に開始する。
- *5 本品の投与は、Day 0を目標とし、予定される投与日 (Day 0) から7日を超えて遅れてはならない。本品の投与をDay 7までに実施できなかった場合、被験者は本品投与前に2回目のLD化学療法を実施するために4週間待機しなければならない。本治験に組み入れられたが、本品の投与を受けることができなかった被験者では、本治験の最後の手順 (白血球アフェレーシス、LD化学療法、ブリッジング療法等) の実施日から30日間にわたり安全性を追跡調査する。被験者に本品を投与する前までに、治験実施医療機関でトシリズマブを投与する準備ができていなければならない。
- *6 血清妊娠検査又は尿妊娠検査は、LD化学療法の実施前72時間以内に実施する。尿妊娠検査が陽性であった場合には、結果を確認するために、血清妊娠検査を実施すること。
- *7 MMSEは、最初の14日間は隔日 (2、4、6、8、10、12及び14日目) に実施し、それ以降1ヵ月目までは週2回 (17、21、24日目及び1ヵ月目) に実施する。
- *8 TLS/CRSの評価には、総ビリルビン、マグネシウム、尿酸、リン、フェリチン、CRP及びクレアチンホスホキナーゼを含める。臨床検査値異常がベースラインに戻るまで評価を継続する。
- *9 ウイルス血清学的検査には、HIV、B型肝炎、C型肝炎、梅毒、HTLV-1抗体を含める。
- *10 HBV DNA及びHCV RNA検査は、それぞれHBV感染又はHCV感染の既往歴のある被験者のみを対象として、HBV又はHCVの再活性化をモニタリングするために実施する。

1. 適正使用のためのフロー

2. 適切な患者選択

3. 用法及び用量
又は使用方法

4. 注意を要する副作用とその対策

5. Q & A

6. 参考

別添

post-treatment期														
追跡調査														
試験日	1か月目 ±3日	2か月目 ±3日	3か月目 ±3日	4か月目 ±3日	5か月目 ±3日	6か月目 ±3日	9か月目 ±14日	12か月目 ±14日	15か月目 ±14日	18か月目 ±14日	21か月目 ±14日	24か月目 ±14日	PD*12 /EOS ±28日	CR*12 ±28日
血清/尿妊娠検査			○*16					○*16						
身体所見(定期的 神経学的検査及び バイタルサイン測定 を含める)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ECOG全身状態	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MMSE	○		○											
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TLS/CRSの評価*8	○													
血液凝固検査	○													
ウイルス血清学的 検査*9														
HBV DNA/HCV RNA検査*10						○		○		○		○		
心エコー/MUGA/ ECG*11														
BNP														
尿検査														

* 11 介入/ブリッジング療法に心毒性のある薬剤(カルフィルゾミブ、アントラサイクリン系薬剤、高用量シクロホスファミド等)が含まれる場合には、LD化学療法の開始前2週間以内に心エコー/MUGAを再度実施する。ECG検査はすべての被験者でスクリーニング及びLD化学療法の2週間以内に実施する。

* 12 IMWG統一効果判定基準に従って、すべての治療効果の判定には、新たな治療を開始する前のいずれかの時点で連続した2回の評価が必要である(放射線学的評価及び骨髄評価を除く)。

* 13 評価は21日目のみ実施する。

* 14 本品投与当日の投与前、投与中に1回、投与終了時に1回、それ以降は最初の1時間は15分ごと、その後4時間は1時間ごとにバイタルサインを測定する。

* 15 パルスオキシメーターによる酸素飽和度の測定はスクリーニング時、白血球アフェレーシスの3日以内、ベースライン時、0日目、1か月目、2か月目及び3か月目に実施する。

* 16 血清又は尿妊娠検査は24日目、3か月目及び12か月目に行う。

7. 臨床試験における主な患者背景

■ 再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験)

BB2121-MM-003試験の本品群で白血球アフェレーシスが実施された患者249例のうち、3例で製造失敗により本品が提供できず、3例で出荷規格に不適合の治験製品が提供されました。

白血球アフェレーシスを実施した患者数、n	249
本品投与患者数、n	225
白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間、中央値、日(範囲)	49.0(34-117)
本品が投与されなかった理由、n	
白血球アフェレーシス実施からリンパ球除去化学療法実施前までの中止	22
治験責任医師の判断	7
治療基準に不適合	6
死亡	4
製造失敗	3
有害事象	2
リンパ球除去化学療法から本品投与前までの中止	2
有害事象	2

患者背景

	全体 (n=225)	日本人集団 (n=4)
年齢中央値、歳(範囲)	63.0(30-81)	54.0(49-71)
年齢の分布、n(%)	65歳未満	3(75.0)
	65歳以上	1(25.0)
	65歳以上75歳未満	1(25.0)
	75歳以上85歳未満	0
性別、n(%)	男性	3(75.0)
	女性	1(25.0)
人種、n(%)	アジア人	4(100.0)
	黒人、 アフリカ系アメリカ人	0
	白人	0
	不明	0
	その他	0
BMI*中央値、kg/m ² (範囲)	27.5(15.2-46.8)	23.9(20.3-24.7)
ECOG PS、n(%)	0	3(75.0)
	1	1(25.0)

* BMI (kg/m²) = 体重/身長²

過去の多発性骨髄腫に対する治療歴及び疾患背景

		全体 (n=225)	日本人集団 (n=4)
MMに対する自家幹細胞移植歴、 n (%)	あり	189 (84.0)	2 (50.0)
	1回	149 (66.2)	2 (50.0)
	2回以上	40 (17.8)	0
MMに対する放射線治療歴、 n (%)	あり	78 (34.7)	0
MMの前治療レジメン数	中央値(範囲)	3.0 (2-4)	3.5 (3-4)
	2レジメン、n (%)	71 (31.6)	0
	3レジメン、n (%)	85 (37.8)	2 (50.0)
	4レジメン、n (%)	69 (30.7)	2 (50.0)
	高リスク*	84 (37.3)	2 (50.0)
ベースライン時の 細胞遺伝学的異常、n (%)	Del (17p)	49 (21.8)	1 (25.0)
	t (4;14)	34 (15.1)	1 (25.0)
	t (14;16)	7 (3.1)	0
	非高リスク	108 (48.0)	2 (50.0)
	評価不能/不明	33 (14.7)	0
	1q amp	106 (47.1)	1 (25.0)
3クラス抵抗性、n (%)	あり	139 (61.8)	4 (100.0)
	なし	86 (38.2)	0
5剤抵抗性、n (%)	あり	14 (6.2)	0
	なし	211 (93.8)	4 (100.0)
髄外性形質細胞腫の有無、n (%)	あり	53 (23.6)	1 (25.0)
	なし	171 (76.0)	3 (75.0)
	不明	1 (0.4)	0

* 高リスクの染色体異常は、del(17p)、t (4;14) 又はt (14;16) のいずれかが認められた場合と定義する。

再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験)

BB2121-MM-001試験で白血球アフェレーシスが実施された患者149例のうち、1例で製造失敗により本品が提供できず、2例で出荷規格に不適合の治験製品が提供されました。

白血球アフェレーシスを実施した患者数、n	149
本品投与患者数、n	137
白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間、中央値、日(範囲)	40.0 (33-79)
本品が投与されなかった理由、n	
白血球アフェレーシス実施からリンパ球除去化学療法実施前までの中止	8
治験責任医師の判断	3
同意撤回	2
有害事象	1
病勢進行	1
製造失敗	1
リンパ球除去化学療法から本品投与前までの中止	4
死亡	2
同意撤回	2

患者背景

	全体 (n=137)	日本人集団 (n=9)
年齢中央値、歳(範囲)	60.0 (33-78)	54.0 (38-73)
年齢の分布、n(%)	65歳未満	91 (66.4)
	65歳以上	46 (33.6)
	75歳未満	133 (97.1)
	75歳以上	4 (2.9)
性別、n(%)	男性	83 (60.6)
	女性	54 (39.4)
人種、n(%)	アジア人	12 (8.8)
	黒人、 アフリカ系アメリカ人	6 (4.4)
	白人	103 (75.2)
	不明	10 (7.3)
	その他	6 (4.4)
BMI* ¹ 中央値、kg/m ² (範囲)	26.4 (17.1-41.4)	24.5 (19.8-27.0)
ECOG PS、n(%)	0	63 (46.0)
	1	71 (51.8)
	2* ²	3 (2.2)

*1 BMI (kg/m²) = 体重/身長²

*2 適格性確認時のECOG PSスコアは2未満であったが、リンパ球除去化学療法開始前のベースラインのECOG PSスコアは2に悪化していた。

過去の多発性骨髄腫に対する治療歴

		全体 (n=137)	日本人集団 (n=9)
MMに対する幹細胞移植歴、n(%)	あり	127 (92.7)	7 (77.8)
	1回	81 (59.1)	5 (55.6)
	2回以上	46 (33.6)	2 (22.2)
MMに対する放射線治療歴、n(%)	あり	72 (52.6)	1 (11.1)
MMの前治療レジメン数*	中央値(範囲)	6.0 (3-16)	4.0 (3-15)
	3レジメン、n(%)	17 (12.4)	2 (22.2)
	4レジメン、n(%)	22 (16.1)	3 (33.3)
	5レジメン、n(%)	22 (16.1)	0
	6レジメン、n(%)	23 (16.8)	0
	7レジメン以上、n(%)	53 (38.7)	4 (44.4)

* 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レジメンとした。ブリッジング療法は前治療には含まれない。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第I相試験 (CRB-401試験)

CRB-401試験で白血球アフェレーシスが実施された患者67例では、製造失敗により本品が提供されなかった又は出荷規格に不適合の治験製品が提供された患者はいませんでした。

白血球アフェレーシスを実施した患者数、n	67
本品投与患者数、n	62
白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間、中央値、日(範囲)	33.0 (32-67)
本品が投与されなかった理由、n	
白血球アフェレーシス実施からリンパ球除去化学療法実施前までの中止	5
治験責任医師の判断	2
病勢進行	1
有害事象	1
同意撤回	1
リンパ球除去化学療法から本品投与前までの中止	0

患者背景

		全体 (n=62)
年齢*1中央値、歳(範囲)		61.0 (37-75)
年齢の分布、n (%)	65歳未満	39 (62.9)
	65歳以上	23 (37.1)
	75歳未満	61 (98.4)
	75歳以上	1 (1.6)
性別、n (%)	男性	39 (62.9)
	女性	23 (37.1)
人種、n (%)	アジア人	2 (3.2)
	黒人、アフリカ系アメリカ人	4 (6.5)
	白人	55 (88.7)
	その他	1 (1.6)
BMI*2中央値、kg/m ² (範囲)		29.26 (17.2-51.3)
ECOG PS、n (%)	0	16 (25.8)
	1	44 (71.0)
	2	2 (3.2)

*1 年齢(歳) : (インフォームドコンセント実施日-生年月日+1) / 365.25

*2 BMI (kg/m²) = 体重/身長²

過去の多発性骨髄腫に対する治療歴

		全体 (n=62)
MMに対する自家幹細胞移植歴 (ASCT)、n (%)	あり	57 (91.9)
	1回	41 (66.1)
	2回以上	16 (25.8)
MMに対する放射線治療歴、n (%)	あり	25 (40.3)
	中央値(範囲)	6.0 (3-18)
MMの前治療レジメン数*	6レジメン以下、n (%)	34 (54.8)
	7レジメン以上、n (%)	28 (45.2)

* 前治療として行われたASCTを含む。

8. 臨床試験におけるブリッジング療法の内訳

臨床試験において、リンパ球除去化学療法の開始前までの病勢コントロールを目的にブリッジング療法を実施した患者の割合は以下のとおりでした。

・再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003試験)

		全体 (n=225)	日本人集団 (n=4)
ブリッジング療法、n (%)	あり	192 (85.3)	4 (100.0)
	なし	33 (14.7)	0
使用されていた主な薬剤 (10%以上使用)、n (%)	デキサメタゾン	189 (84.0)	4 (100.0)
	ポマリドミド	109 (48.4)	2 (50.0)
	ダラツムマブ	74 (32.9)	2 (50.0)
	エロツズマブ	59 (26.2)	0
	カルフィルゾミブ	33 (14.7)	2 (50.0)
	レナリドミド	25 (11.1)	0
	ボルテゾミブ	25 (11.1)	0
	イキサゾミブ	23 (10.2)	0

・再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (BB2121-MM-001試験)

		全体 (n=137)	日本人集団 (n=9)
ブリッジング療法、n (%)	あり	120 (87.6)	8 (88.9)
	なし	17 (12.4)	1 (11.1)
使用されていた主な薬剤 (10%以上使用)、n (%)	デキサメタゾン	98 (71.5)	8 (88.9)
	シクロホスファミド	49 (35.8)	2 (22.2)
	ダラツムマブ	38 (27.7)	2 (22.2)
	カルフィルゾミブ	32 (23.4)	2 (22.2)
	ボルテゾミブ	27 (19.7)	2 (22.2)
	ポマリドミド	25 (18.2)	1 (11.1)
	イキサゾミブ	23 (16.8)	0

・再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (CRB-401試験)

		全体 (n=62)
ブリッジング療法、n (%)	あり	32 (51.6)
	なし	30 (48.4)
使用されていた主な薬剤 (5%以上使用)、n (%)	デキサメタゾン	29 (46.8)
	シクロホスファミド	9 (14.5)
	ボルテゾミブ	9 (14.5)
	カルフィルゾミブ	6 (9.7)
	ポマリドミド	6 (9.7)
	ダラツムマブ	5 (8.1)

[監修]

名古屋市立大学医薬学総合研究院 (医学)

血液・腫瘍内科学分野 教授

飯田 真介 先生

ヒト体細胞加工製品

再生医療等製品

薬価基準収載

アベクマ[®]点滴静注

Abecma

イデカブタゲン ビクルユーセル

最適使用推進ガイドライン対象品目

®：登録商標

再使用禁止

1. 警告

- 1.1 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。[7.3.2、8.4、11.1.1参照]
- 1.3 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。[8.5、8.10、11.1.2参照]

2. 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

本品は下記成分を含有する。

成分		含量
構成細胞	CAR発現T細胞	280×10 ⁶ ～540×10 ⁶ 個
副成分	複合電解質液	50vol%
	凍結保存液	50vol% (5vol%のジメチルスルホキシドを含有)

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ胎児血清、ウシ乳由来加水分解物、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：ドイツ、カナダ、オーストリア、スイス、チェコ共和国、ハンガリー及び米国、採血方法：非献血）、ヒト血清（採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシトロンビン、ヒトトランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

4. 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

5. 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。[17.1.1-17.1.3参照]

承認番号	30400FZX00002000
承認年月	2022年1月
薬価基準収載年月	2022年4月
販売開始年月	2022年4月
国際誕生年月	2021年3月
貯蔵方法	液体窒素気相下（-130℃以下）
有効期間	12箇月

6. 用法及び用量又は使用方法

- 6.1 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送
 - 6.1.1 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。
 - 6.1.2 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。
- 6.2 医療機関での受入れ～投与
 - 6.2.1 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。
 - 6.2.2 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300mg/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30mg/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。
 - 6.2.3 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、10mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR発現T細胞として280×10⁶～540×10⁶個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

- 7.1 以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。
 - ・先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
 - ・活動性の感染症、炎症性疾患
- 7.2 前処置
移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、「17. 臨床成績」の項を参照すること。[17.1.1-17.1.3参照]
- 7.3 本品の投与
 - 7.3.1 本品の投与約30～60分前に、infusion reactionのリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドรามミン又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。[11.1.6参照]
 - 7.3.2 サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズムマブ（遺伝子組換え）を速やかに投与できるように準備しておくこと。[1.2、8.4、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
- 8.2 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上的必要性を十分に検討すること。
- 8.3 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の用途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。
- 8.4 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査等を実施し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。[1.2、7.3.2、11.1.1参照]
- 8.5 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、錯乱状態、脳症、失語症、幻覚、精神状態変化、譫妄、嗜眠、振戦、傾眠、意識レベルの低下、注意力障害、書字障害、記憶障害等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。[1.3、8.10、11.1.2参照]

- 8.6 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状等を確認し、観察を十分に行うこと。[9.1.1、11.1.3参照]
- 8.7 サイトメガロウイルス感染により肺炎及び死亡に至った例が報告されていることから、サイトメガロウイルスの再活性化について観察し、適切な処置を行うこと。白血球アフェレーシスを実施する前に、サイトメガロウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス及びHIV感染の有無を確認すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.3参照]
- 8.8 本品投与後数週間にわたり、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等の血球減少があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
- 8.9 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]
- 8.10 精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。[1.3、8.5、11.1.2参照]
- 8.11 CAR発現T細胞を含有する再生医療等製品において、製品投与後にCAR陽性のT細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現が報告されている。製品との因果関係は明確ではないが、T細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現には注意すること。
- 8.12 製品が規格を満たさない等の理由により、本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。[17.1.1-17.1.3参照]
- 8.13 患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。[8.6、11.1.3参照]

9.1.2 B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者

本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。肝炎ウイルスが再活性化される可能性があり、ウイルスの再活性化による悪化があらわれる可能性がある。[8.7、11.1.3参照]

9.1.3 HIVの感染者

ウイルスが増加する可能性があり、ウイルスの増加による悪化があらわれる可能性がある。[8.7、11.1.3参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

医薬品等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。

11. 副作用・不具合

次の副作用・不具合があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群(84.9%)

発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、心房細動、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症(2.4%)があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。[1.2、7.3.2、8.4参照]

11.1.2 神経系事象(29.0%)

錯乱状態(7.5%)、脳症(2.6%)、失語症(2.6%)、幻覚(1.2%)、精神状態変化(0.9%)、譫妄(0.7%)、嗜眠(2.1%)、振戦(3.1%)、傾眠(3.1%)、意識レベルの低下(1.4%)、注意力障害(1.9%)、書字障害(1.9%)、記憶障害(1.9%)等の神経系事象(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)を含む)があらわれることがある。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。[1.3、8.5、8.10参照]

11.1.3 感染症(16.7%)

細菌、真菌及びウイルス等による重度の感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。また、発熱性好中球減少症(5.9%)があらわれることがある。異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。[8.6、8.7、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.4 血球減少(62.5%)

重度の好中球減少(55.2%)、血小板減少(31.1%)、貧血(26.4%)、リンパ球減少(13.7%)等があらわれることがあり、投与後1ヵ月までに回復しないことがある。[8.8参照]

11.1.5 低γグロブリン血症(7.3%)

形質細胞形成不全及び低γグロブリン血症があらわれることがある。異常が認められた場合には適切な処置(免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等)を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

11.1.6 Infusion reaction(0.7%)、ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

[7.3.1参照]

11.1.7 腫瘍崩壊症候群(0.9%)

異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うこと。[8.9参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%	1%未満
血液及びリンパ系障害	白血球減少症	低フィブリノゲン血症、播種性血管内凝固	
代謝及び栄養障害		食欲減退、低リン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症	高カリウム血症、代謝性アシドーシス
精神障害		失見当識	不眠症、不安
神経系障害		頭痛、浮動性めまい	構語障害、認知障害、錯感覚、失神、運動失調、不全片麻痺、運動機能障害、痙攣発作
心臓障害		頻脈、洞性頻脈	心房細動、動悸
血管障害		低血圧、高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、低酸素症、呼吸困難	胸水、湿性咳嗽、肺水腫
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	便秘、胃腸出血
肝胆道系障害		高ビリルビン血症	
皮膚障害		発疹、脱毛症	そう痒症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、骨痛、筋肉痛	背部痛、筋骨格痛
全身障害	疲労	発熱、悪寒、無力症、末梢性浮腫	倦怠感、歩行障害、疼痛、浮腫
臨床検査		C-反応性蛋白増加、ALT増加、AST増加、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、フィブリンDダイマー増加、血清フェリチン増加、血中フィブリノゲン減少、体重減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中クレアチニン増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、CD4リンパ球減少、血中ブドウ糖増加
その他		免疫抑制	霧視

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 血清学的検査への影響

本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターにはHIV-1の遺伝子配列(RNA)が一部含まれるため、HIV核酸増幅検査(NAT)で偽陽性になるおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

- 14.1.1 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
- 14.1.2 本品の解凍前には、金属カセット及び静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。その後、本品の静注用バッグを金属カセットから取り出すこと。
- 14.1.3 本品はCAR発現T細胞懸濁液を含む1つ以上の静注用バッグとして提供される。複数の静注用バッグを用いる場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。
- 14.1.4 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、約37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。細胞塊が視認できる場合、静注用バッグをゆっくり攪拌すること。融解後の再凍結は行わないこと。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。投与前に本品の洗浄、遠心沈降、新しい培地への再懸濁を行わないこと。
- 14.1.5 本品は、1つの静注用バッグごとに解凍開始から1時間以内に投与を完了すること。
- 14.1.6 本品への放射線照射は行わないこと。

14.2 投与時の注意

- 14.2.1 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
- 14.2.2 本品を攪拌後も細胞塊が残存する場合、インラインフィルターを使用できるが、本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
- 14.2.3 本品の投与時には、静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
- 14.2.4 本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグ及び使用した場合はインラインフィルターを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
- 14.2.5 複数の静注用バッグを受領した場合、出荷証明書に従いすべての静注用バッグを投与すること。2つ目以降の静注用バッグの投与も1つ目の静注用バッグの投与時と同じ手順に従うこと。
- 14.2.6 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。
- 15.1.2 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

21. 承認条件及び期限

- 21.1 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。
- 21.2 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ずること。

●その他の詳細につきましては、製品電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。

2025年3月改訂(第1版)

製造販売元(輸入)

 **ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するご意見や苦情受付 ホームページURL:<https://www.bms.com/jp>

TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください。

製造販売元(輸入)

 **ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するご意見や苦情受付 ホームページURL:<https://www.bms.com/jp>
TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください。