

本資料は、ブリストル マイヤーズ スクイブと bluebird bio 社が 2021 年 3 月 26 日に発表しましたプレスリリースの和文抄訳であり、内容につきましては英語原文が優先されます。本プレスリリースに記載されている医薬品情報(本邦未承認情報を含む)は、ブリストル マイヤーズ スクイブに関連する最新情報をステークホルダーの皆様にお知らせするものであり、医薬品のプロモーションや宣伝・広告を目的とするものではありません。

米国食品医薬品局が、ブリストル マイヤーズ スクイブと bluebird bio 社による再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する初の抗 BCMA CAR T 細胞療法 Abecma(idecabtagene vicleucel)を承認

- Abecma は、3 レジメン以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者に単回投与される、BCMA を標的としたファースト・イン・クラスの個別化免疫細胞療法です。
- ピボタル試験である KarMMa 試験において、大多数の患者(72%)が早期に深く持続的な奏効を達成しました¹。
- Abecma 療法を受けた一部の患者において、サイトカイン放出症候群や神経系事象などが見られましたが、ほとんどが低グレードで、かつ早期に発現・消失する予測可能なものでした。

(ニュージャージー州プリンストン&マサチューセッツ州ケンブリッジ、2021 年 3 月 26 日) — ブリストル マイヤーズ スクイブ (NYSE: BMY / 本社: 米国ニューヨーク / CEO: ジョバンニ・カフォリオ) と bluebird bio 社 (Nasdaq: BLUE) は本日、米国食品医薬品局 (FDA) が、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤、抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 4 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫の成人患者に対する治療を目的とした初の B 細胞成熟抗原 (BCMA) 標的キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞免疫療法として、Abecma (idecabtagene vicleucel: ide-cel) を承認したことを発表しました。Abecma は、単回投与で承認された個別化免疫細胞療法であり、推奨用量は $300\sim460\times10^6$ CAR 発現 T 細胞です¹。Abecma は、抗 BCMA CAR T 細胞療法として、多発性骨髄腫のがん細胞にほぼ共通して発現しているタンパク質 BCMA を認識して結合し、BCMA を発現している細胞を死滅させると期待されています²。サイトカイン放出症候群 (CRS)、神経系事象 (NT)、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 (HLH/MAS) および長期にわたる血球減少症については、Abecma の Boxed WARNINGS を含め、原文 [プレスリリース](#) をご参照ください。

ブリストル マイヤーズ スクイブのチーフ・メディカル・オフィサーであるサミット・ヒラワット (M.D.) は、次のように述べています。「CAR T 細胞療法は、血液悪性腫瘍の治療に変革をもたらす可能性を秘めています。bluebird bio 社のパートナーとともに、適切な 3 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫の患者さんに、持続的な奏効の可能性をもたらす初の CAR T 細胞療法を提供できることを誇りに思います。ブリストル マイヤーズ スクイブは、CD19 と BCMA をそれぞれ標的とする 2 つの CAR T 細胞療法の承認を取得した唯一の企業となります。FDA 承認を取得した当社 2 つ目の CAR T 細胞療法である Abecma は、有効な治療選択肢が限られている悪性度が高く、進行性の血液がんと闘う患者さんに細胞療法をお届けするという約束の実現に向けて取り組む、当社の姿勢を明確に示すものです。」

bluebird bio 社のチーフ・ブルーバードであるニック・レシュリー氏は、次のように述べています。「本日の Abecma の承認へ至るまでの道のりは、約 10 年前の bluebird bio 社での先駆的な研究に始まり、それ以来、多発性骨髄腫の患者さんに、この過酷な疾患と闘うための新しいアプローチを提供するという使命感に支えられてきました。この度の成果は、臨床試験に参加してくださった患者さん、介護者、治験担当医師、医療スタッフの皆さん、そして FDA との素晴らしい協力関係がなければ実現しませんでした。本日の発表は、bluebird bio 社にとって重要なマイルストーンであり、当社にとってはがん領域で初となる治療薬の承認取得であると同時に、米国で初となる治療薬の承認取得でもあります。」

治療法は進歩していますが、多発性骨髄腫は未だに不治の疾患であり、その特徴は寛解と再発を繰り返す病態にあります³。ほとんどの患者さんは初回治療後に再発し、治療を重ねるごとに奏効の深さや持続期間、

生存率が低下していきます⁴⁻⁹。免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤、抗 CD38 抗体製剤を含む 3 種類の主要な治療レジメンすべての治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者さんの臨床転帰は、奏効率が非常に低い(20%~30%)、奏効持続期間が短い(2~4 カ月)、生存率が低いなど、予後不良となる傾向があります^{5,10,11,12}。

マサチューセッツ州ボストンにあるダナ・ファーバーがん研究所 Jerome Lipper Multiple Myeloma Center のアソシエイト・ディレクターであるニキル C. ムンシー(M.D.)氏は、次のように述べています。「KarMMa 試験において、ide-cel はほとんどの患者さんに早期の奏効をもたらし、3 レジメン以上の前治療歴を有する難治性の多発性骨髄腫の患者さんに、持続的で深い奏効が認められました。私は治療に当たる医師として、新しい治療法を緊急に必要としている再発又は難治性の多発性骨髄腫の患者さんを担当することがよくあります。今回、初の抗 BCMA CAR T 細胞療法として ide-cel が承認されたことで、単回投与による新しい効果的な個別化治療の選択肢を患者さんに提供できることを嬉しく思います。」

迅速かつ信頼性の高い Abecma 製造の支援、ならびに患者さんの需要に対応するための能力確保に向けたネットワーク構築が進められています。Abecma は、患者さんご自身の T 細胞を用いて、ニュージャージー州サミットにあるブリストル マイヤーズ スクイブの最先端の細胞免疫療法製品の製造施設で、個々の患者さんに合わせて製造されます。CAR T 細胞の製造に使用されるレンチウイルスベクターは、bluebird bio 社が開発したものです。Abecma を利用する患者さん、介護者、医師チームは、Abecma を利用する患者さんと医師が治療を最大限活用できるよう提供されるデジタルサービスプラットフォーム「Cell Therapy 360」を通じて、関連情報、最新の製造情報、患者さんと介護者向けサポートにアクセスすることができます。また、患者さんや介護者の方々のニーズに応え、Abecma をはじめとする治療法へのアクセスを支援するため、さまざまなプログラムやリソースが提供される予定です。細胞療法は専門性の高い治療法であるため、Abecma は米国全土の認定治療センターで利用いただくことになります。認定センターでは、サイトカイン放出症候群や神経系事象の管理を対象としたトレーニングを含め、Abecma の適切な使用を支援するためのリスク評価・軽減戦略(REMS)プログラムが実施されます。

Abecma は、ブリストル マイヤーズ スクイブと bluebird bio 社の共同開発・共同プロモーション・利益配分契約の一環として、米国で共同開発・商業化されています。

KarMMa ピボタル試験の結果

Abecma の FDA 承認は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤、抗 CD38 抗体製剤を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 127 例を対象としたピボタル第 II 相 KarMMa 試験のデータにもとづくものです。Abecma を $300\sim460\times10^6$ CAR 発現 T 細胞の用量範囲で投与された患者 100 例が、有効性評価の対象となっています。これらの患者のうち、88%が 4 レジメン以上の前治療歴を有し、85%が 3 クラス抵抗性でした¹。

本試験では、有効性評価集団(n=100)の全奏効率(ORR)が 72%(95%CI:62~81)となり、患者の 28%が厳格な完全奏効(sCR)(95%CI:19~38)を達成しました¹。奏効は早期かつ持続的で、奏効までの期間の中央値は 30 日(範囲:15~88 日)、奏効持続期間の中央値は全奏効者が 11 カ月(95%CI:10.3~11.4)、sCR 達成者が 19 カ月(95%CI:11.4~NE)でした。sCR を達成した患者 28 例のうち、推定値 65%(95%CI:42%~81%)で 12 カ月間以上にわたり寛解が持続しました¹。

KarMMa 試験で Abecma 療法を受けた患者の一部にサイトカイン放出症候群(CRS)や神経系事象(NT)が見られましたが、そのほとんどが低グレードで、かつ早期に発現・消失する予測可能なものでした。患者の 85%(108/127)が、Lee のグレード判定基準に基づくいずれかの CRS グレードを発現しました^{1,13}。グレード 3 を上回る CRS が患者の 9%(12/127)に発現し、グレード 5 の CRS が患者 1 例(0.8%)で報告されました。CRS 発現までの期間の中央値は 1 日(範囲:1~23 日)、CRS 期間の中央値は 7 日(範囲:1~63 日)でした。どの

グレードの CRS にも共通してよく見られた症状は、発熱(98%)、低血圧(41%)、頻脈(35%)、悪寒(31%)、低酸素症(20%)、疲労(12%)、頭痛(10%)でした。患者の 28%(36/127)がいずれかの NT グレードを発現し、そのうちグレード 3 以上の事象は患者の 4%(5/127)で認められました。患者 1 例は、死亡時にグレード 2 の NT を発現していました。NT 発現までの期間の中央値は 2 日(範囲:1~42 日)でした。NT は 36 例中 33 例(92%)で消失し、消失までの期間の中央値は 5 日(範囲:1~61 日)でした。CAR T 細胞療法に伴う過剰な免疫活性化に関連する潜在的な合併症である血球貪食性リンパ組織球症(HLH)／マクロファージ活性化症候群(MAS)が患者の 4%(5/127)で発現しました。そのうち、CRS を伴う致命的な多臓器 HLH/MAS が患者 1 例で、致命的な気管支肺アスペルギルス症が患者 1 例で発現し、HLH/MAS は致命的な転帰の一因となりました。グレード 2 の HLH/MAS であった 3 例は回復しました。本試験では、患者の 41%(52/127)で持続的なグレード 3 または 4 の好中球減少症が、患者の 49%(62/127)で持続的なグレード 3 または 4 の血小板減少症が認められました。長期にわたる血球減少症のため、患者 3 例が造血再構成のための幹細胞移植を受けました。この患者 3 例中 2 例は重度の CRS または HLH/MAS を発現中、もしくは発現歴があり、長期にわたる血球減少の合併症により死亡しました¹。

最もよく見られた(20%以上)副作用は、CRS、感染症、疲労、筋骨格痛、低ガンマグロブリン血症、下痢、上気道感染症、恶心、ウイルス感染症、脳症、浮腫、発熱、咳嗽、頭痛、食欲減退でした。重篤な副作用は患者の 67%で発現し、最も一般的なもの(5%以上)は、CRS(18%)、全身健康状態悪化(10%)、肺炎(12%)、感染症(19%)、ウイルス感染症(9%)、敗血症(7%)、発熱性好中球減少症(6%)でした。グレード 3 または 4 の最も一般的な臨床検査値にもとづかない副作用は、発熱性好中球減少症(16%)、感染症(14%)でした。致命的な副作用が患者の 6%で発現しました¹。

Abecma の適応症および安全性情報について

米国での Abecma の適応症および安全性情報については、原文リリースをご参照ください。

ブリストル マイヤーズ スクイブ:がん患者さんのためのより良い未来を目指して

ブリストル マイヤーズ スクイブは、「サイエンスを通じて、患者さんの人生に違いをもたらす」というビジョンを掲げています。がん研究で私たちが目指すのは、より良い健やかな日々をもたらす医薬品を患者さんにお届けすること、そして、がんの治癒を可能にすることです。私たちはこれまで、さまざまがん腫において生存期間を改善してきました。その実績を足掛かりに、ブリストル マイヤーズ スクイブの研究者は、患者さん一人ひとりに合わせた個別化医療の新たな地平を拓くとともに、革新的なデジタルプラットフォームによって得たデータをインサイトに変え、研究の着眼点を明らかにしています。卓越した科学的知見、最先端の技術および創薬プラットフォームにより、私たちは、あらゆる角度からがん治療にアプローチします。がんは、患者さんの人生のさまざまな場面に深刻な影響を及ぼします。ブリストル マイヤーズ スクイブは、診断からサバイバーシップまで、がん治療のすべての側面に違いをもたらすべく尽力しています。がん治療のリーダーである私たちは、がんと闘うすべての人々の力となり、より良い未来を築くべく取り組んでいます。細胞療法を支えるサイエンスとブリストル マイヤーズ スクイブが取り組んでいる研究については[こちら](#)をご覧ください。

ブリストル マイヤーズ スクイブについて

ブリストル マイヤーズ スクイブは、深刻な病気を抱える患者さんを助けるための革新的な医薬品を開発し、提供することを使命とするグローバルなバイオファーマ製薬企業です。ブリストル マイヤーズ スクイブに関する詳細については、[BMS.com](#) をご覧くださるか、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[YouTube](#)、[Facebook](#) および [Instagram](#) をご覧ください。セルジーン社およびジュノ・セラピューティクス社は、ブリストル マイヤーズ スクイブの 100%子会社です。米国以外の幾つかの国では、現地法の規定により、セルジーン社およびジュノ・セラピューティクス社は「Celgene, a Bristol Myers Squibb Company」および「Juno Therapeutics, a Bristol Myers Squibb Company」と称されています。

bluebird bio 社について

bluebird bio 社は遺伝子治療のパイオニアです。致死的な状況にあり、治療選択肢の少ない人々が充実した人生を送れることを目指し、マサチューセッツ州ケンブリッジにある本社を拠点として、深刻な遺伝性疾患やがんに対する遺伝子治療ならびに細胞療法を開発しています。遺伝子治療を全ての患者さんにお届けできるよう、当社の研究だけでなく医療システムに革新をもたらし、医薬品への患者さんのアクセスや透明性を確保するとともに、知識を創出することに努めています。bluebird bio 社は、人ととの物語を大切にする、人に優しい会社です。遺伝子付加、細胞療法および(MegaTAL を活用した)遺伝子編集という3種類の遺伝子治療技術と専門知識を駆使し、脳副腎白質ジストロフィー、鎌状赤血球症、B サラセミア、多発性骨髄腫などの幅広い疾患の治療に注力しています。bluebird bio 社はワシントン州シアトル、ノースカロライナ州ダーラム、スイスのツークなどにも拠点があります。詳細は bluebirdbio.com または bluebird bio 社のソーシャルメディア [@bluebirdbio](https://bluebirdbio.com)、[LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/bluebird-bio/)、[Instagram](https://www.instagram.com/bluebirdbio/) および [YouTube](https://www.youtube.com/user/bluebirdbiocom) をご覧ください。bluebird bio は bluebird bio 社の登録商標です。

将来予測等に関する記述の注意事項

本プレスリリースは、特に医薬品の研究、開発および商業化について、1995 年民間有価証券訴訟改正法の趣旨の範疇に含まれる「将来予測に関する記述」を含んでいます。歴史的事実ではない全ての記述は、将来予測であるか、将来予測であると見なされるものです。そうした将来予測に関する記述は過去の実績ならびに将来の業績、目標、計画および目的に関する現在の予想および予測にもとづくものであり、今後数年間で予測が困難あるいは当社の支配下にない遅延、転換または変更を来たす内的または外的要因を含む内在的リスク、仮定および不確実性を伴い、将来の業績、目標、計画および目的が、本文書で記述または示唆されている内容と大きく異なる結果となる可能性があります。これらのリスク、仮定、不確実性およびその他の要因には、特に、Abecma (idecabtagene vicleucel: ide-cel) が本プレスリリースに記載された適応症で商業的に成功するかどうかは不明であるという点、およびそのような製品候補の本プレスリリースに記載された適応症の承認の継続が検証試験における臨床的有用性の証明および記載を条件とする可能性が含まれます。将来予測に関するいかなる記述も保証されるものではありません。本プレスリリースの将来予測に関する記述は、ブリストル マイヤーズ スクイブの事業と市場に影響を与える多くのリスクおよび不確定要素、特にブリストル マイヤーズ スクイブの 2020 年 12 月 31 日に終了した事業年度通期報告書 (Form 10-K)、その後の四半期報告書 (Form 10-Q) および当期報告書 (Form 8-K) など、当社が証券取引委員会に提出した報告書にリスク要因として記されている不確定要素と共に評価されるべきです。本プレスリリースに記載された将来予測等に関する記述は、本プレスリリースの発表日時点での予測であり、準拠法で特段の定めのない限り、ブリストル マイヤーズ スクイブは、新たな知見、今後の出来事等に因るか否かを問わず、一切の将来予測等に関する記述について、公に更新または修正する義務を負うものではありません。

参考文献

1. Abecma Prescribing Information. Bristol Myers Squibb; March 2021.
2. Cho, S.F., Anderson, K., Tai, Y.T. (2018). Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, (9)1821. 1-15. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01821>.
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548-567. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32212178>.
4. Kumar S. Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma in Transplant-Eligible Patients. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2011;6(2):104-112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21394431>.
5. Kumar S K, Lee J H, Lahuerta J J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149-157. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21799510>.
6. Nijhof I, Donk N, Zweegman S, Lokhorst H. Current and New Therapeutic Strategies for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Update. *Drugs*. 2018;78(1):19-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29188449>.
7. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):508-517. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29222299>.

8. Kumar S K, Dimopoulos M A, Kastritis E, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. 2017;31(11):2443-2448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620163>.
9. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216216>.
10. Gandhi Ujjawal, Cornell Robert, Lakshman Arjun, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30858549>.
11. Lonial, Lee, Badros, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-221. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31859245>.
12. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, et al. KarMMa-RW: A study of real-world treatment patterns in heavily pretreated patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) and comparison of outcomes to KarMMa [Poster]. Poster presented at: 2020 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29-31, 2020; Virtual Meeting.
13. Lee DW, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188-195.