

ヒト体細胞加工製品
シルタカプタゲン オートルユーセル

再生医療等製品 **カービクティ**® 点滴静注

再使用禁止

最適使用推進ガイドライン対象品目

【警告】

- 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。
- 重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、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。(「2.重要な基本的注意」、「4.不具合・副作用 1)重大な副作用」の項参照)
- 神経系事象があらわれ、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免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。(「2.重要な基本的注意」、「4.不具合・副作用 1)重大な副作用」の項参照)

【禁忌・禁止】

- 再使用禁止
- 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。

【形状、構造、成分、分量及び本質】

本品は、1バッグ(30mL又は70mL)中に下記成分を含有する。

成分	含量
構成細胞	CAR発現生T細胞 0.5×10 ⁶ ~1.0×10 ⁶ 個/kg(体重) (最大許容量1.0×10 ⁶ 個)
副成分	凍結保存液 30mL又は70mL(5%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293F細胞、ヒト血清アルブミン(採血国：米国、採血方法：非献血)、ヒト血漿由来ヒトトランスフェリン(採血国：米国、採血方法：非献血)、ウシ乳由来カゼイン加水分解物、患者由来細胞(自己)、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。

【効能、効果又は性能】

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- BCMA抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない
- 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む3つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して奏効が得られなかった又は治療後に再発した

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

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

【用法及び用量又は使用方法】

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

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

＜医療機関での受入れ～投与＞

- 本品の受領及び保存
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(-120℃以下)で凍結保存する。
- 投与前の前処置
血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の5日前から7日前までに、以下のリンパ球除去化学療法を開始する。シクロホスファミド(無水物として)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30mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 本品の投与
本品投与直前に本品を融解する。通常、成人には、CAR発現生T細胞として、目標用量0.75×10⁶個/kg(体重)を、7mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR発現生T細胞として0.5×10⁶~1.0×10⁶個/kg(体重)の範囲で投与できる(最大投与量は1.0×10⁶個)。本品の再投与はしないこと。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

患者の白血球アフェレーシスから本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

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

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

前処置

- 本品の細胞増殖を促進させるため、免疫抑制作用を有する化学療法剤であるシクロホスファミド及びフルダラビンリン酸エステルを投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、【臨床成績】の項を参照すること。

本品の投与

- 本品投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。

製造販売業者が提供するマニュアル等を必ずご参照ください。

3. Infusion reactionを予防又は軽減するため、本品投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤(経口又は静注のアセトアミノフェン)の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に対する重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
4. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに投与できるように準備しておくこと。
5. 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、37±2℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解の開始から完了までは15分を超えないこと。融解後の再凍結又は冷蔵は行わないこと。
6. 本品は融解後、室温下で2.5時間以内に投与を完了すること。
7. 本品の受入れから投与に至るまで、本品静注用バッグに破損や亀裂がないか確認すること。異常が認められた場合、本品を投与しないこと。
8. 本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
9. 静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
10. 本品への放射線照射は行わないこと。
11. 本品は、インラインフィルターを介して投与し、白血球除去フィルターは使用しないこと。
12. 本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
13. 投与中、本品静注用バッグを穏やかに攪拌して、細胞が凝集しないようにすること。

【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

- 1) 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[ウイルスが再活性化される、又はウイルス量が増加するおそれがある。] (「2.重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 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。] (「2.重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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の必要性を十分に検討すること。
- 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。
- 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、AST増加、ALT増加、発熱、悪寒、低血圧、洞性頻脈、低酸素症、心機能障害、神経系事象、血球貪食性リンパ組織球症、播種性血管内凝固症候群(DIC)等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用 1)重大な副作用」の項参照)
- 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、失語症、言語緩慢、書字障害、脳症、意識レベルの低下、錯乱状態、小字症、振戦、記憶喪失、注意力障害、表情減少、感情の平板化等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用 1)重大な副作用」の項参照)

- 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。(「4.不具合・副作用 1)重大な副作用」の項参照)
- 7) 本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、貧血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。(「4.不具合・副作用 1)重大な副作用」の項参照)
- 8) 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感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。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など、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。(「4.不具合・副作用 1)重大な副作用」の項参照)
- 9) 意識変容、意識低下、協調運動障害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自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 10) 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など、観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用 1)重大な副作用」の項参照)
- 11) 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。
- *12) 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。¹⁾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。

3. 相互作用(他の医薬品・医療機器との併用に関すること) 併用注意(併用に注意すること)

医薬品・医療機器等の名称	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、経口生ポリオワクチン、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。

4. 不具合・副作用

国際共同第I b/II相試験において、本品が投与された106例中(日本人患者9例を含む)105例(99.1%)に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群(94.3%)、好中球減少症(75.5%)、血小板減少症(59.4%)、貧血(51.9%)等であった。(承認時までの集計)

1) 重大な副作用

(1) **サイトカイン放出症候群**(94.3%)：サイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、発熱、悪寒、低血圧、AST増加、ALT増加、洞性頻脈、低酸素症、心機能障害、神経系事象、血球貪食性リンパ組織球症、播種性血管内凝固症候群(DIC)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、血球貪食性リンパ組織球症(頻度不明)、播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあり、重篤な出血を伴う例や死亡に至った例が報告されている。

* (2) **神経系事象**(39.6%)：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ので、失語症、言語緩慢、書字障害、脳症、意識レベルの低下、錯乱状態、小字症、振戦、記憶喪失、注意力障害、表情減少、感情の平板化等の症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。パーキンソニズムの徴候や症状を伴う

- 運動及び神経認知機能の有害事象(4.7%)又はギラン・バレー症候群(頻度不明)が発現し、死亡に至った例が報告されている。また、末梢性ニューロパチー(1.9%)、脳神経麻痺(1.9%)が発現することがある。
- (3) **感染症**(19.8%)：細菌、真菌、あるいは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があらわれることがある。さらに、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感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。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うこと。
- (4) **血球減少**(79.2%)：重度の血小板減少症(42.5%)、好中球減少症(72.6%)、リンパ球減少症(21.7%)、貧血(39.6%)があらわれることがあり、投与後30日目までに回復しないことがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (5) **低γグロブリン血症**(11.3%)：低γグロブリン血症があらわれることがある。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、感染症の兆候等に対する観察を十分に行うこと。
- (6) **Infusion reaction**(頻度不明)、**ショック**(頻度不明)、**アナフィラキシー**(頻度不明)：infusion reaction、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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うこと。
- (7) **腫瘍崩壊症候群**(0.9%)：腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。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)を行うこと。

2) その他の副作用

	20%以上	10~20%未満	10%未満
感染症及び寄生虫症			上気道感染、サイトメガロウイルス感染
血液及びリンパ系障害	白血球減少症(40.6%)		低フィブリノゲン血症、凝血異常
代謝及び栄養障害		食欲減退	低リン酸血症、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症
精神障害			人格変化、不眠症、せん妄
神経系障害		脳症	運動機能障害、頭痛、浮動性めまい、運動失調、不全麻痺
心臓障害			頻脈、不整脈
血管障害			低血圧、高血圧、出血、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	咳嗽、低酸素症
胃腸障害			悪心、下痢、嘔吐、便秘、腹痛
肝胆道系障害			高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害			発疹
筋骨格系及び結合組織障害			筋骨格痛
腎及び尿路障害			腎機能障害

	20%以上	10~20%未満	10%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労(29.2%)	悪寒	発熱、浮腫、疼痛
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇(26.4%)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	血中アルカリホスファターゼ増加、血清フェリチン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加

5. 高齢者への適用

高齢者では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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 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こと。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すること。また、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。
- 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すること。
- 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

8. その他の注意

- 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。
- 臨床試験において、本品投与後に二次性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。

【臨床成績】

<再発又は難治性の多発性骨髄腫>

1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第I b/II 相試験(非盲検非対照試験)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者(外国人集団97例、日本人集団8例)を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第I b/II 相試験を実施した。

再発又は難治性の多発性骨髄腫と診断され、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む3レジメン以上の前治療歴があり、直近の前治療に対して難治性(前治療中に治療抵抗性(治療中にMinimal Responseを達成できない又は病勢進行が認められる¹⁾)を示す又は最後の治療後60日以内に病勢進行が認められる²⁾)、又は再発した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。

本品の用法及び用量又は使用方法は、目標用量 0.75×10^6 個/kg(範囲： $0.5 \sim 1.0 \times 10^6$ 個/kg)を単回静脈内投与することとされた。

1) 前処置の化学療法(リンパ球除去化学療法)

生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法を行い、リンパ球除去化学療法の開始から5~7日後に本品を投与することとされた。

・シクロホスファミド(無水物として)300mg/m²及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²をいずれも1日1回3日間連続で点滴静注した。なお、患者の推定糸球体ろ過率が30~70mL/min/1.73m²である場合、フルダラビンリン酸エステルの用量を24mg/m²に減量した。

2) 臨床成績

主たる有効性評価対象集団である外国人97例について、主要評価項目である独立評価委員会判定に基づく全奏効率³⁾ [95%信頼区間]は96.9% [91.2%, 99.4%]であった(最終被験者の投与から6ヵ月以上経過した2020年9月1日データカットオフ)²⁾。また、本品が目標用量範囲で投与された日本人集団8例について、主要評価項目である独立評価委員会判定に基づく全奏効率³⁾ [95%信頼区間]は100.0% [63.1%, 100.0%]であった(最終被験者の投与から12ヵ月以上経過した2021年7月22日データカットオフ)。

注) 国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定規準に基づく。なお、奏効率は部分奏効以上を達成した患者の割合として算出している。

白血球アフレシスを実施した患者126例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は7例であった。

【原理・メカニズム】

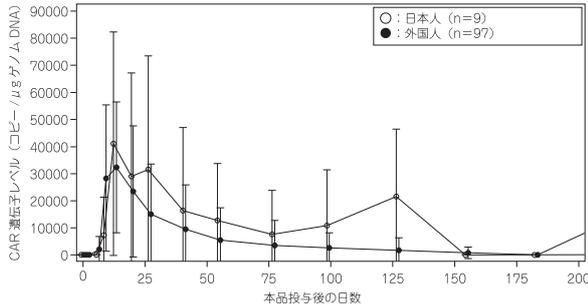
本品は、B細胞成熟抗原(BCMA)を標的とするキメラ抗原受容体(CAR)をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入した抗BCMA CAR-T細胞を構成細胞とする。BCMAは主に多発性骨髄腫、B細胞系列及び形質細胞に発現する表面抗原である。本品のCARは、2つのBCMA結合シングルドメイン抗体、4-1BB共刺激ドメイン及びCD3とシグナルドメインから構成され、BCMA抗原を発現した細胞を認識すると、抗BCMA CAR-T細胞の増殖、活性化及びサイトカイン放出を誘導することで標的細胞の傷害を引き起こす。本品のこれらの作用により、多発性骨髄腫に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。^{3), 4)}

【体内動態】

1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ib/II相試験(非盲検非対照試験)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本品をCAR発現生T細胞として目標用量 0.75×10^6 個/kg(範囲: $0.5 \sim 1.0 \times 10^6$ 個/kg)で単回静脈内投与したとき、血中のCAR遺伝子レベルは外国人集団及び日本人集団でそれぞれ投与後12.7及び12.9日(中央値)で最大となり、その後減少した⁵⁾。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本品単回静脈内投与時の血中CAR遺伝子レベル(平均値±標準偏差)



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本品単回静脈内投与時の体内動態パラメータ

体内動態パラメータ	外国人 N=97	日本人 N=9
C_{max}^{*1} (copies/ μ g genomic DNA)	48,692(27,174)	44,077(39,911)
t_{max}^{*2} (day)	12.71(8.73~329.77)	12.87(8.72~13.84)
AUC_{0-28d}^{*1} (copies \times day/ μ g genomic DNA)	504,496(385,380)	592,118(747,395)
$t_{1/2}^{*1}$ (day)	23.5(24.2)	22.2(17.6) ^{*3}

※1: 平均(標準偏差)

※2: 中央値(範囲)

※3: N=3のデータを用いた。

【貯蔵方法及び有効期間等】

<貯蔵方法>

液体窒素気相下(-120℃以下)

<使用期限>

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承認条件及び期限】

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- * * 1) Harrison SJ, et al.: N Engl J Med. 2025; 392: 677-685
- 2) Berdeja JG, et al.: Lancet. 2021; 398: 314-324
- 3) Carpenter RO, et al.: Clin Cancer Res. 2013; 19: 2048-2060
- 4) 社内資料: シルタカブタゲン オートルユーセルの*in vitro*薬理作用(DD19000試験)(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 5) 社内資料: MMY2001試験第Ib相パート及び第II相パートのメインコホート並びに第II相パートの日本人コホート(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3.2.1)

<文献請求先>

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

共同開発
Nanjing Legend Biotech, Inc.

Janssen

LEGEND
BIOTECH