

電子添文改訂のお知らせ

ヒト体細胞加工製品
リソカブタゲン マラルユーセル

再生医療等製品 **ブレヤンジ**® 静注

2024年 8月

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

このたび、標記製品の一部変更承認に伴い、電子化された添付文書（電子添文）を改訂致しましたので、お知らせ致します。

今後のご使用に際しましては、改訂された電子添文をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【「効能、効果又は性能」に関連する改訂内容】

改訂後	改訂前
<p>【効能、効果又は性能】 以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫 ・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</p> <p>ただし、CD19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患者に限る。</p> <p>《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組織型、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。</p>	<p>【効能、効果又は性能】 以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫 ・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</p> <p>ただし、CD19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患者に限る。</p> <p>《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3Bと診断された患者に投与すること。 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、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。</p>

(二重線——部：削除箇所)

【改訂理由】

再発又は難治性のインドレントB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-FOL-001試験）コホート1～3の結果に基づき、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1、2、3A）の適応追加が承認されたことに伴い改訂しました。

【「使用上の注意」改訂内容】

改 訂 後	改 訂 前
<p>4. 不具合・副作用</p> <p>一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本品が投与された89例（日本人患者5例を含む）中77例（86.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（52.8%）、サイトカイン放出症候群（49.4%）、血小板減少症（40.4%）、貧血（36.0%）、発熱（18.0%）、頭痛（12.4%）、疲労（11.2%）、リンパ球減少症（10.1%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本品が投与された61例中48例（78.7%）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（37.7%）、好中球減少症（31.1%）、疲労（27.9%）、貧血（16.4%）、振戦（16.4%）、白血球減少症（13.1%）、錯乱状態（13.1%）、血小板減少症（11.5%）、リンパ球減少症（11.5%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>2つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴がある再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験において、本品が投与された269例中201例（74.7%）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（42.0%）、疲労（17.8%）、好中球減少症（16.4%）、貧血（13.8%）、頭痛（13.4%）、血小板減少症（11.5%）、錯乱状態（11.5%）、振戦（11.2%）、低血圧（10.4%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、2つ以上の化学療法歴がある患者で本品が投与された46例（日本人患者10例を含む）中42例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（52.2%）、サイトカイン放出症候群（41.3%）、貧血（39.1%）、血小板減少症（39.1%）、発熱（39.1%）、白血球減少症（23.9%）、錯乱状態（15.2%）、疲労（13.0%）、発熱性好中球減少症（13.0%）等であった。また、一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者で本品が投与された27例（日本人2例を含む）中24例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（55.6%）、サイトカイン放出症候群（48.1%）、発熱（29.6%）、血小板減少症（25.9%）、貧血（18.5%）、白血球減少症（14.8%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>再発又は難治性のインドレントB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された130例（日本人患者10例を含む）中114例（87.7%）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（57.7%）、好中球減少症（51.5%）、貧血（27.7%）、血小板減少症（17.7%）、発熱（14.6%）、リンパ球減少症（13.8%）、疲労（12.3%）、頭痛（10.0%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、上記の臨床試験を併合した結果に基づき記載した。</p>	<p>4. 不具合・副作用</p> <p>一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本品が投与された89例（日本人患者5例を含む）中77例（86.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（52.8%）、サイトカイン放出症候群（49.4%）、血小板減少症（40.4%）、貧血（36.0%）、発熱（18.0%）、頭痛（12.4%）、疲労（11.2%）、リンパ球減少症（10.1%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本品が投与された61例中48例（78.7%）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（37.7%）、好中球減少症（31.1%）、疲労（27.9%）、貧血（16.4%）、振戦（16.4%）、白血球減少症（13.1%）、錯乱状態（13.1%）、血小板減少症（11.5%）、リンパ球減少症（11.5%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>2つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴がある再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験において、本品が投与された269例中201例（74.7%）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（42.0%）、疲労（17.8%）、好中球減少症（16.4%）、貧血（13.8%）、頭痛（13.4%）、血小板減少症（11.5%）、錯乱状態（11.5%）、振戦（11.2%）、低血圧（10.4%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、2つ以上の化学療法歴がある患者で本品が投与された46例（日本人患者10例を含む）中42例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症（52.2%）、サイトカイン放出症候群（41.3%）、貧血（39.1%）、血小板減少症（39.1%）、発熱（39.1%）、白血球減少症（23.9%）、錯乱状態（15.2%）、疲労（13.0%）、発熱性好中球減少症（13.0%）等であった。また、一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者で本品が投与された27例（日本人2例を含む）中24例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（55.6%）、サイトカイン放出症候群（48.1%）、発熱（29.6%）、血小板減少症（25.9%）、貧血（18.5%）、白血球減少症（14.8%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>←追記</p> <p>重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、上記の臨床試験を併合した結果に基づき記載した。</p>

改訂後

改訂前

1) 重大な副作用

- (1) **サイトカイン放出症候群** (46.1%)：サイトカイン放出症候群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、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症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 (0.8%) が報告されている。
- (2) **神経系事象** (32.6%)：錯乱状態 (8.2%)、脳症 (3.7%)、失語症 (6.8%)、振戦 (10.0%)、譫妄 (1.3%)、浮動性めまい (5.8%)、頭痛 (10.3%)、痙攣発作 (0.5%) 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。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。
- (3) **感染症** (5.8%)：細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症 (敗血症、肺炎等) があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、発熱性好中球減少症 (5.0%) 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。また、進行性多巣性白質脳症 (PML) が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査 (脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等) を行うこと。
- (4) **血球減少** (34.1%)：本品投与後28日目までに回復しない重度の血小板減少 (26.5%)、好中球減少 (21.1%)、貧血 (6.8%) 等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を行うこと。
- (5) **低γグロブリン血症** (6.1%)：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、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。
- (6) **Infusion reaction** (0.6%)：ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reaction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) (省略：変更なし)

1) 重大な副作用

- (1) **サイトカイン放出症候群** (43.1%)：サイトカイン放出症候群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、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症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 (0.8%) が報告されている。
- (2) **神経系事象** (35.2%)：錯乱状態 (10.0%)、脳症 (4.5%)、失語症 (6.7%)、振戦 (10.2%)、譫妄 (1.6%)、浮動性めまい (7.1%)、頭痛 (10.4%)、痙攣発作 (0.6%) 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。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。
- (3) **感染症** (6.7%)：細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症 (敗血症、肺炎等) があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、発熱性好中球減少症 (5.1%) 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。また、進行性多巣性白質脳症 (PML) が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査 (脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等) を行うこと。
- (4) **血球減少** (37.2%)：本品投与後28日目までに回復しない重度の血小板減少 (29.7%)、好中球減少 (22.6%)、貧血 (7.3%) 等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を行うこと。
- (5) **低γグロブリン血症** (6.9%)：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、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。
- (6) **Infusion reaction** (0.8%)：ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reaction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) (省略)

2) その他の副作用

	10%以上	1~10%	1%未満
	省略 (変更なし)		
代謝及び栄養障害		食欲減退、 <u>低カリウム血症</u> 、脱水	<u>低リン血症</u> 、 <u>低ナトリウム血症</u>
	省略 (変更なし)		
神経系障害		傾眠、嗜眠、運動失調、構語障害、記憶障害、認知障害、意識レベルの低下、注意力障害	健忘、味覚異常、顔面麻痺、脳浮腫、 <u>小脳症候群</u> 、末梢性ニューロパチー、脳血管発作
心臓障害		洞性頻脈、頻脈	動悸、心筋症、不整脈
血管障害		低血圧	<u>起立性低血圧</u> 、 <u>高血圧</u> 、 <u>血栓症</u>
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	<u>低酸素症</u>
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐、 <u>腹痛</u> 、便秘	胃腸出血
	省略 (変更なし)		
その他	疲労、発熱	無力症、 <u>悪寒</u> 、 <u>発疹</u> 、 <u>ALT増加</u> 、 <u>AST増加</u> 、 <u>疼痛</u>	<u>体重減少</u> 、 <u>歩行障害</u> 、 <u>浮腫</u> 、 <u>視覚障害</u>

2) その他の副作用

	10%以上	1~10%	1%未満
	省略		
代謝及び栄養障害		食欲減退、脱水、 <u>低リン酸血症</u> 、 <u>低ナトリウム血症</u>	
	省略		
神経系障害		傾眠、嗜眠、運動失調、構語障害、記憶障害、認知障害、意識レベルの低下、健忘、注意力障害	味覚異常、 <u>小脳症候群</u> 、 <u>顔面麻痺</u> 、 <u>脳浮腫</u> 、 <u>末梢性ニューロパチー</u> 、 <u>脳血管発作</u>
心臓障害		洞性頻脈、頻脈、動悸	心筋症、不整脈
血管障害		低血圧、 <u>起立性低血圧</u>	<u>高血圧</u> 、 <u>血栓症</u>
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、 <u>低酸素症</u>	
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐、便秘	<u>腹痛</u> 、 <u>胃腸出血</u>
	省略		
その他	疲労、発熱	<u>悪寒</u> 、 <u>無力症</u> 、 <u>発疹</u> 、 <u>疼痛</u> 、 <u>体重減少</u>	<u>歩行障害</u> 、 <u>浮腫</u> 、 <u>視覚障害</u>

(下線部：追加改訂箇所、網掛け部：頻度変更、二重線部：削除箇所)

【改訂理由】

●「4. 不具合・副作用」の項

JCAR017-FOL-001試験のコホート1～3で発現した主な副作用を追記しました。また、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度を、JCAR017-FOL-001試験、並びに国際共同第Ⅲ相試験（JCAR017-BCM-003試験）、海外第Ⅱ相試験（017006試験）、海外第Ⅰ相試験（017001試験）、国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）のコホート1～3の結果を併合して集計した頻度に変更し、「その他の副作用」ではこれらの試験の併合で1%以上に認められた副作用を追記しました。

【臨床成績】、【体内動態】及び【主要文献及び文献請求先】の項につきましても改訂していますので、改訂電子添文をご参照いただきますようお願い申し上げます。

最新の電子添文情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ「再生医療等製品（電子添文）」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/ctp/0001.html>）にも掲載されています。あわせてご参照ください。

製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

東京都千代田区大手町1-2-1

製品に関するお問い合わせ先

メディカル情報グループ TEL.0120-093-507

BRE/2024-10