

本品の適正使用に欠かせない情報です。
必ずお読みください。

2022年12月

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

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

このたび、標記製品の「効能、効果又は性能」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、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」改訂内容】

改訂後（2022年12月改訂）	改訂前
<p>【効能、効果又は性能】</p> <p>以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none">・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 <p>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】</p> <p>以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none">・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 <p>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く、自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る。</p> <ul style="list-style-type: none">— 形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では2回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に1回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した— 濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の1回以上を含む、通算2回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した— 濾胞性リンパ腫以外低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に2回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した

（下線部：追加改訂箇所、二重線部：削除箇所）

改訂後 (2022年12月改訂)	改訂前
<p style="text-align: center;">《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》</p> <p>・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。</p> <p>以下省略 (変更なし)</p>	<p style="text-align: center;">《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》</p> <p>・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 と診断された後に、2回以上の化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者に投与すること。</p> <p>以下省略</p>

(下線 部：追加改訂箇所、二重線 部：削除箇所)

【改訂理由】

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 (JCAR017-BCM-003試験)、並びに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 (017006試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (JCAR017-BCM-001試験) のコホート2の結果に基づき、本品の効能、効果又は性能として化学療法による治療歴数及び自家造血幹細胞移植の適応の有無とその治療歴にかかわらず再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫への適応追加が承認されたことに伴い改訂しました。

【その他の改訂内容】

改訂後 (2022年12月改訂)	改訂前
<p>4. 不具合・副作用</p> <p><u>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)</u></p> <p><u>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)</u></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、<u>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</u></p>	<p>4. 不具合・副作用</p> <p>←追記</p> <p>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、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</p>

(下線 部：追加改訂箇所、二重線 部：削除箇所)

改訂後 (2022年12月改訂)	改訂前
<p>(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>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>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。(承認時までの集計)</p> <p>←追記</p>
<p>1) 重大な副作用</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(7) 腫瘍崩壊症候群 (0.2%) : 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。</p>	<p>1) 重大な副作用[※]</p> <p>(1) サイトカイン放出症候群 (41.9%) : 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 (0.6%) が報告されている。</p> <p>(2) 神経系事象 (39.4%) : 錯乱状態 (12.1%)、脳症 (5.4%)、失語症 (8.3%)、振戦 (10.8%)、譫妄 (2.2%)、浮動性めまい (8.9%)、頭痛 (12.1%)、痙攣発作 (1.0%) 等の神経系事象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。</p> <p>(3) 感染症 (6.0%) : 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 (6.3%) 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。</p> <p>(4) 血球減少 (38.4%) : 本品投与後28日目までに回復しない重度の血小板減少 (30.5%)、好中球減少 (20.6%)、貧血 (6.7%) 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。</p> <p>(5) 低γグロブリン血症 (8.6%) : 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。</p> <p>(6) Infusion reaction (1.0%) : 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。</p> <p>(7) 腫瘍崩壊症候群 (0.3%) : 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。</p> <p>(下線部：追加改訂箇所、二重線部：削除箇所)</p>

改訂後 (2022年12月改訂)				改訂前			
2) その他の副作用				2) その他の副作用 注			
	10%以上	1~10%	1%未満		10%以上	1~10%	1%未満
省略 (変更なし)				省略			
代謝及び栄養障害		食欲減退、脱水、低リン酸血症、 <u>低ナトリウム血症</u>		代謝及び栄養障害		食欲減退、脱水、低リン酸血症	
省略 (変更なし)				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	<u>味覚異常</u> 、小脳症候群、顔面麻痺、脳浮腫、末梢性ニューロパチー、脳血管発作	神経系障害		傾眠、運動失調、構語障害、嗜眠、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	小脳症候群、脳浮腫、末梢性ニューロパチー、脳血管発作、顔面麻痺
省略 (変更なし)				省略			
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋力低下、 <u>関節痛</u>	背部痛、運動機能障害	筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋力低下	背部痛、運動機能障害
腎及び尿路障害			<u>腎機能障害</u> 、 <u>尿失禁</u>	腎及び尿路障害		尿失禁	腎機能障害
以下省略 (変更なし)				以下省略			
				注) 副作用の発現頻度は、海外第Ⅰ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験を併合した結果に基づき記載した。			

(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-BCM-003試験、017006試験及びJCAR017-BCM-001試験のコホート2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」における発現頻度については、これらの臨床試験、並びに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(017001試験)及び国際共同第Ⅱ相試験(JCAR017-BCM-001試験)のコホート1及び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

Bristol-Myers Squibb 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/2022-19