

— 再生医療等製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。 —

電子添文改訂のお知らせ

2024年3月

ギリアド・サイエンシズ株式会社

再生医療等製品

ヒト体細胞加工製品
アキシカブタゲン シロルユーセル

イエスカルタ[®]点滴静注

最適使用推進ガイドライン対象品目

この度、弊社再生医療等製品であるイエスカルタ点滴静注の電子添文を改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、最新の電子添文並びに本書を適正使用情報としてご参照くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂の概要

- ・ 「用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」の項から、「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」を削除しました。
- ・ 「重要な基本的注意」の項の神経系事象において、「脳浮腫」、「痙攣発作」、「脊髄浮腫」及び「脊髄炎」の事象を追記しました。
- ・ 「重大な不具合・副作用」の項の神経系事象において、「（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む）」、「脳浮腫」、「痙攣発作」、「脊髄浮腫」及び「脊髄炎」を追記しました。
- ・ 「その他の不具合・副作用」の項から「痙攣発作」を削除しました。
- ・ 「その他の注意」の項に「CAR 発現 T 細胞を含有する他の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」を追記しました。
- ・ その他記載整備をしました。

2. 改訂内容

別添 改訂内容及び改訂理由を参照くださいますようお願い申し上げます。

3. その他

- 最新電子添文は医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>) 及び弊社製品情報ページ (<https://www.g-station-plus.com/>) にてご覧いただけます。添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下の GS1 バーコードを読み取ることで、同ホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。



- 本書につきましても弊社製品情報ページ (<https://www.g-station-plus.com/>) に掲載しております。

以上

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

別添 改訂内容及び改訂理由

該当箇所	改訂後（下線部改訂）	改訂前	改訂理由
<p>【用法及び用量又は使用方法】 <用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意></p>	<p>前処置 1. 現行通り 投与 2.、3. 現行通り 4. 本品投与時に発現する infusion reaction（発熱、悪寒、悪心等）を軽減するため、本品投与の約1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。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。 5.～14. 現行通り</p>	<p>前処置 1. 略 投与 2.、3. 略 4. 本品投与時に発現する infusion reaction（発熱、悪寒、悪心等）を軽減するため、本品投与の約1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。<u>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。</u>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。 5.～14. 略</p>	<p>海外第 I/II 相試験である ZUMA-1 試験（コホート6）において、副腎皮質ステロイド剤の前投与及びサイトカイン放出症候群又は神経系事象発現時の早期介入により、本品の有効性が影響を受けないことが示されたことから記載を削除</p>

<p>【使用上の注意】</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) ～ (4) 現行通り</p> <p>(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、徴候又は症状（脳症、<u>脳浮腫</u>、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化、<u>痙攣発作</u>、<u>脊髄浮腫</u>、<u>脊髄炎</u>等）の観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用（1）重大な不具合・副作用」の項参照）</p> <p>中略</p> <p>4. 不具合・副作用</p> <p>再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 I/II 相試験において、本品が投与された 108 例中 107 例（99%）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 <u>100 例</u>（93%）、<u>脳症 62 例</u>（57%）、<u>疲労 32 例</u>（30%）、<u>振戦 30 例</u>（28%）、<u>発熱 27 例</u>（25%）等であった。国内第 II 相試験において、本品が投与された 16 例中 16 例（100%）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 13 例（81%）、好中球数減少及び血小板数減少各 7 例（44%）等であった。</p> <p style="text-align: right;">（承認時までの集計）</p> <p>略</p> <p>(1) 重大な不具合・副作用</p> <p>1)、2) 略</p> <p>3) 神経系事象（55%）：脳症（48%）等の神経系事象（<u>免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む</u>）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。<u>脳浮腫</u>、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) ～ (4) 略</p> <p>(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、徴候又は症状（脳症、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等）の観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用（1）重大な不具合・副作用」の項参照）</p> <p>中略</p> <p>4. 不具合・副作用</p> <p>再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 I/II 相試験において、本品が投与された 108 例中 107 例（99%）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（93%）、脳症（57%）、疲労（30%）、振戦（28%）、発熱（25%）等であった。国内第 II 相試験において、本品が投与された 16 例中 16 例（100%）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 13 例（81%）、好中球数減少及び血小板数減少各 7 例（44%）等であった。</p> <p style="text-align: right;">（承認時までの集計）</p> <p>略</p> <p>(1) 重大な不具合・副作用</p> <p>1)、2) 略</p> <p>3) 神経系事象（55%）：脳症（48%）等の神経系事象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。振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等</p>	<p>市販後の安全性情報の更新に伴い、関連事象を追記</p> <p>記載整備のため、発現例数について追記</p> <p>市販後の安全性情報の更新に伴い、関連事象を追記</p>
-----------------	---	---	---

<p>構語障害、幻覚、精神状態変化、<u>痙攣発作、脊髄浮腫、脊髄炎等</u>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、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>4) ～7) 略</p> <p>(2) その他の不具合・副作用</p> <table border="1" data-bbox="348 581 982 993"> <thead> <tr> <th></th> <th>20%以上</th> <th>10～20%未満</th> <th>10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">略</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>振戦</td> <td>失語症、頭痛</td> <td>浮動性めまい、運動失調、神経障害、ミオクローヌス、顔面麻痺、計算力障害</td> </tr> <tr> <td colspan="4">略</td> </tr> </tbody> </table> <p>5.、6. 現行通り</p> <p>7. その他の注意 (1) (2) 現行通り (3) <u>CAR 発現 T 細胞を含有する他の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⁾。</u></p>		20%以上	10～20%未満	10%未満	略				神経系障害	振戦	失語症、頭痛	浮動性めまい、運動失調、神経障害、ミオクローヌス、顔面麻痺、計算力障害	略				<p><u>の症状があらわれた場合は</u>、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>4) ～7) 略</p> <p>(2) その他の不具合・副作用</p> <table border="1" data-bbox="1016 581 1650 993"> <thead> <tr> <th></th> <th>20%以上</th> <th>10～20%未満</th> <th>10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">略</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>振戦</td> <td>失語症、頭痛</td> <td>浮動性めまい、運動失調、<u>痙攣発作</u>、神経障害、ミオクローヌス、顔面麻痺、計算力障害</td> </tr> <tr> <td colspan="4">略</td> </tr> </tbody> </table> <p>5.、6. 略</p> <p>7. その他の注意 (1) (2) 略</p>		20%以上	10～20%未満	10%未満	略				神経系障害	振戦	失語症、頭痛	浮動性めまい、運動失調、 <u>痙攣発作</u> 、神経障害、ミオクローヌス、顔面麻痺、計算力障害	略				<p>(1) 重大な不具合・副作用の項へ「痙攣発作」が追記されたことに伴い、本項から当該事象を削除</p> <p>改訂指示通知に基づく追記</p>
	20%以上	10～20%未満	10%未満																															
略																																		
神経系障害	振戦	失語症、頭痛	浮動性めまい、運動失調、神経障害、ミオクローヌス、顔面麻痺、計算力障害																															
略																																		
	20%以上	10～20%未満	10%未満																															
略																																		
神経系障害	振戦	失語症、頭痛	浮動性めまい、運動失調、 <u>痙攣発作</u> 、神経障害、ミオクローヌス、顔面麻痺、計算力障害																															
略																																		

<p>【臨床成績】</p>	<p>1、2. 現行通り</p> <p>3. 海外第 III 相試験</p> <p>18 歳以上の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大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象に、本品と標準治療（救援化学療法及び奏功例への自家造血幹細胞移植併用大量化学療法）の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化海外第 III 相試験を実施した⁴⁾。WHO 分類（2016 年）に基づきびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫^(注 3)、形質転換濾胞性リンパ腫、MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成の有無を問わない高悪性度 B 細胞リンパ腫と診断された患者のうち、抗 CD20 モノクローナル抗体及びアントラサイクリン含有化学療法による初回治療に難治性又は 12 ヶ月以内に再発した自家造血幹細胞移植適応患者で、中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。</p> <p>（注 3）DLBCL として、DLBCL 非特定型、T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫、慢性炎症に伴う DLBCL、Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL、原発性皮膚 DLBCL・下肢型を組入れ対象とした。</p> <p>本品の用法及び用量、並びにコンディショニング化学療法のレジメンは海外第 I/II 相試験と同様の設定とした。359 例（本品群 180 例、標準治療群 179 例）において、主要評価項目である盲検下中央画像評価機関の判定に基づく無イベント生存期間^(注 4)の標準治療群に対する本品群のハザード比 [95% 信頼区間] は 0.398 [0.308～0.514]、中央値 [95% 信頼区間] は本品群で 8.3 [4.5～15.8] ヶ月、標準</p>	<p>1、2. 略</p> <p>3. 海外第 III 相試験</p> <p>18 歳以上の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大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象に、本品と標準治療（救援化学療法及び奏功例への自家造血幹細胞移植併用大量化学療法）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化海外第 III 相試験を実施した³⁾。WHO 分類（2016 年）に基づきびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫^(注 3)、形質転換濾胞性リンパ腫、MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成の有無を問わない高悪性度 B 細胞リンパ腫と診断された患者のうち、抗 CD20 モノクローナル抗体及びアントラサイクリン含有化学療法による初回治療の化学療法に難治性又は 12 ヶ月以内に再発した自家造血幹細胞移植適応患者で、中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。</p> <p>（注 3）DLBCL として、DLBCL 非特定型、T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫、慢性炎症に伴う DLBCL、Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL、原発性皮膚 DLBCL・下肢型を組入れ対象とした。</p> <p>本品の用法及び用量、並びにコンディショニング化学療法のレジメンは海外第 I/II 相試験と同様の設定とした。359 例（本品群 180 例、標準治療群 179 例）が無作為化された。主要評価項目である盲検下中央画像評価機関の判定に基づく無イベント生存期間（EFS）は、無作為化日から病勢進行、新たなリンパ腫治療の開始又は死因を問わない死亡のいずれかが最初に確認された日までの期間と定義された。</p>	<p>記載整備</p>
---------------	--	---	-------------

	<p>治療群で2.0 [1.6~2.8] ヲ月であり、標準治療群と比較して本品群で統計学的に有意な延長を示した（層別ログランク検定：P<0.0001）。白血球アフェレーシスを実施した178例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品が提供できなかった被験者は2例であった。</p> <p><u>（注4）無作為化日から病勢進行、新たなリンパ腫治療の開始又は死因を問わない死亡のいずれかが最初に確認された日までの期間</u></p>	<p>標準治療群に対する本品群のハザード比 [95%信頼区間] は0.398 [0.308~0.514]、中央値 [95%信頼区間] は本品群で8.3 [4.5~15.8] ヲ月、標準治療群で2.0 [1.6~2.8] ヲ月であり、標準治療群と比較して本品群で統計学的に有意な延長を示した（層別ログランク検定：P<0.0001）。白血球アフェレーシスを実施した178例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品が提供できなかった被験者は2例であった。</p>	
	図表 現行通り	図表 略	
【主要文献及び文献請求先】	<p>1. 主要文献</p> <p>1) <u>Harrison SJ, et al. : Blood. 2023 ; 142 (Suppl 1) : 6939-6940.</u></p> <p>2) 社内資料：再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第I/II相試験 (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.1)</p> <p>3) 社内資料：再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第II相試験 (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2)</p> <p>4) 社内資料：再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第III相試験 (2022年12月20日承認、CTD2.7.6.1)</p> <p>5) Kochenderfer JN, et al. : J Immunother. 2009 ; 32 (7) : 689-702.</p> <p>6) Restifo NP, et al. : Nat Rev Immunol. 2012 ; 12 : 269-281.</p> <p>7) Uckun FM, et al. : Blood. 1988 ; 71 (1) : 13-29.</p> <p>8) Blanc V, et al. : Clin Cancer Res. 2011 ; 17 (20) : 6448-6458.</p> <p>2. 略</p>	<p>1. 主要文献</p> <p>1.) 社内資料：再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第I/II相試験 (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.1)</p> <p>2.) 社内資料：再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第II相試験 (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2)</p> <p>3.) 社内資料：再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第III相試験 (2022年12月20日承認、CTD2.7.6.1)</p> <p>4.) Kochenderfer JN, et al. : J Immunother. 2009 ; 32 (7) : 689-702.</p> <p>5.) Restifo NP, et al. : Nat Rev Immunol. 2012 ; 12 : 269-281.</p> <p>6.) Uckun FM, et al. : Blood. 1988 ; 71 (1) : 13-29.</p> <p>7.) Blanc V, et al. : Clin Cancer Res. 2011 ; 17 (20) : 6448-6458.</p> <p>2. 略</p>	「7. その他の注意」改訂に伴う文献追記
その他	—	本文中引用文献番号の変更	「7. その他の注意」改訂に伴う引用文献番号の変更