薬生薬審発 0926 第５号
令 和 ４ 年 ９ 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

また、「医薬品の一般的名称について」（薬生薬審発0622第１号令和４年６月22日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添１中の記載内容について、別添２のとおり訂正するので併せて御留意願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

令和４年６月 22 日薬生薬審発 0622 第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知の別添１

正	誤
（別表２） 登録番号　303-5-B3 JAN（日本名）：エプコリタマブ（遺伝子組換え） JAN（英　名）：Epcoritamab (Genetical Recombination) （略） エプコリタマブは, CD3ε 鎖及び CD20 に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり, 抗 CD3ε 鎖抗体の可変部はマウス抗体に, その他はヒト IgG1 に由来し, 抗 CD20 抗体はヒト IgG1 に由来する. 抗 CD3ε-H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L242F，L243E，D273A，F413L）され，C 末端の K455 は除去されている．また，抗 CD20-H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L239F, L240E, D270A, K414R）され, C 末端の K452 は除去されている．エプコリタマブは，CHO 細胞により産生される. エプコリタマブは, 454 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ1 鎖）1 本，215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（λ 鎖）1 本，451 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-H 鎖（γ1 鎖）1 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量約 149,000）である. Epcoritamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against CD3ε chain and CD20, which is composed of anti-CD3ε chain antibody whose variable regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1, and anti-CD20 antibody derived from human IgG1. In the anti-CD3ε-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L242F, L243E, D273A, F413L), and K455 at the C-terminus is deleted. In the anti-CD20-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L239F, L240E, D270A, K414R), and K452 at the C-terminus is deleted. Epcoritamab is produced in CHO cells. Epcoritamab is a glycoprotein	（別表２） 登録番号　303-5-B3 JAN（日本名）：エプコリタマブ（遺伝子組換え） JAN（英　名）：Epcoritamab (Genetical Recombination) （略） エプコリタマブは, CD3ε 鎖及び CD20 に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり, 抗 CD3ε 鎖抗体の可変部はマウス抗体に, その他はヒト IgG1 に由来し, 抗 CD20 抗体はヒト IgG1 に由来する. 抗 CD3ε-H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L242F，L243E，D273A，F413L）され，C 末端の K455 は除去されている．また，抗 CD20-H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L239F, L240E, D270A, K414R）され, C 末端の K452 は除去されている．エプコリタマブは，CHO 細胞により産生される. エプコリタマブは, 454 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ1 鎖）1 本，215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（λ 鎖）1 本，451 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-H 鎖（γ1 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量約 149,000）である. Epcoritamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against CD3ε chain and CD20, which is composed of anti-CD3ε chain antibody whose variable regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1, and anti-CD20 antibody derived from human IgG1. In the anti-CD3ε-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L242F, L243E, D273A, F413L), and K455 at the C-terminus is deleted. In the anti-CD20-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L239F, L240E, D270A, K414R), and K452 at the C-terminus is deleted. Epcoritamab is produced in CHO cells. Epcoritamab is a glycoprotein

(molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-CD3ε-H-chain (γ1-chain) consisting of 454 amino acid residues, an anti-CD3ε-L-chain (λ-chain) consisting of 215 amino acid residues, an anti-CD20-H-chain (γ1-chain) consisting of 451 amino acid residues, and an anti-CD20-L-chain (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues.	(molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-CD3ε-H-chain (γ1-chain) consisting of 454 amino acid residues, an anti-CD3ε-L-chain (λ-chain) consisting of 215 amino acid residues, an anti-CD20-H-chain (γ1-chain) consisting of 451 amino acid residues, and an anti-CD20-L-chain (κ-chain) consisting of 215 amino acid residues.

（下線部変更）

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 83

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–1117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 83

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 83

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

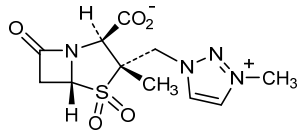
enmetazobactamum

enmetazobactam — (2*S*,3*S*,5*R*)-3-methyl-3-[(3-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium-1-yl)methyl]-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

enmétazobactam — (2*S*,3*S*,5*R*)-3-méthyl-3-[(3-méthyl-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium-1-yl)methyl]-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

enmetazobactam — (2*S*,3*S*,5*R*)-3-metil-3-[(3-metil-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium-1-il)metil]-4,4,7-trioxo-4λ^6-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato

$C_{11}H_{14}N_4O_5S$



epcoritamabum #

epcoritamab — immunoglobulin G1-lambda/kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)] and anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membrane-spanning 4-domains subfamily A member 1, CD20)], monoclonal antibody, bispecific;
gamma1 heavy chain chimeric anti-CD3E (1-454) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (81.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (67.0%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), hinge 1-15 (224-238), CH2L1.3>F (242), L1.2>E (243), D27>A (273) (239-348), CH3 E12 (364), M14(366), F85.1>L (413) (349-453), CHS K2>del (454)) (126-454)], (228-214')-disulfide with lambda light chain chimeric (1'-215') [V-LAMBDA (*Mus musculus* IGLV1*01 (83.3%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (70.8%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')];
gamma1 heavy chain *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1''-451'') [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.15] (1''-122'') -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, G1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), hinge 1-15 (221-235), CH2 L1.3>F (239), L1.2>E (240), D27>A (270) (236-345), CH3E12 (361), M14 (363), K88>R (414) (346-450), CHS K2>del (451)) (123''-451'')], (225''-214''')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dimer (234-231'':237-234'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-S cell line, glycoform alfa

épcoritamab — immunoglobuline G1-lambda/kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)] et anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membre 1 de la sous-famille A à 4 domaines transmembranaires, CD20)], anticorps monoclonal bispécifique;

	chaîne lourde gamma1 chimérique anti-CD3E (1-454) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (81.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (67.0%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), charnière 1-15 (224-238), CH2 L1.3>F (242), L1.2>E (243), D27>A (273) (239-348), CH3 E12 (364), M14(366), F85.1>L (413) (349-453), CHS K2>del (454)) (126-454)], (228-214')-disulfure avec la chaîne légère lambda chimérique (1'-215') [V-LAMBDA (*Mus musculus* IGLV1*01 (83.3%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (70.8%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')]; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1''-451'') [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.15] (1''-122'') -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), charnière 1-15 (221-235), CH2 L1.3>F (239), L1.2>E (240), D27>A (270) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363), K88>R (414) (346-450), CHS K2>del (451)) (123''-451'')], (225''-214''')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dimère (234-231''':237-234'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire CHO-S, glycoforme alfa
epcoritamab	inmunoglobulina G1-lambda/kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 épsilon)] y anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (miembro 1 de la sub-familia A de 4 dominios transmembranarios, CD20)], anticuerpo monoclonal biespecífico; cadena pesada gamma1 quimérica anti-CD3E (1-454) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (81.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (67.0%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), bisagra 1-15 (224-238), CH2 L1.3>F (242), L1.2>E (243), D27>A (273) (239-348), CH3 E12 (364), M14(366), F85.1>L (413) (349-453), CHS K2>del (454)) (126-454)], (228-214')-disulfuro con la cadena ligera lambda quimérica (1'-215') [V-LAMBDA (*Mus musculus* IGLV1*01 (83.3%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (70.8%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')]; cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1''-451'') [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.15] (1''-122'') -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), bisagra 1-15 (221-235), CH2 L1.3>F (239), L1.2>E (240), D27>A (270) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363), K88>R (414) (346-450), CHS K2>del (451)) (123''-451'')], (225''-214''')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dímero (234-231''':237-234'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular CHO-S, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-CD3E)

```
EVKLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR  50
IRSKYNNYAT YYADSVKDRF TISRDDSKSS LYLQMNNLKT EDTAMYYCVR 100
HGNFGNSYVS WFAYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS 200
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EFEGGPSVFL 250
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVAVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR 300
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ 350
PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 400
TTPPVLDSDG SFLLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS 450
LSPG                                                    454
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (anti-CD2E)

```
QAVVTQEPSF SVSPGGTVTL TCRSSTGAVT TSNYANWVQQ TPGQAFRGLI  50
GGTNKRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QADDESIYFC ALWYSNLWVF 100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA 150
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH 200
EGSTVEKTVA PTECS                                        215
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-CD20)

```
EVQLVESGGG LVQPDRSLRL SCAASGFTFH DYAMHWVRQA PGKGLEWVST  50
ISWNSGTIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI 100
QYGNYYYGMD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT 200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPEFE GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVA VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
G                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (anti-CD20)

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ 100
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-98 152-208 269-329 375-433
22"-96" 149"-205" 266"-326" 372"-430"
Intra-L (C23-C104) 22'-90' 137'-196'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 228-214' 225"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 234-231" 237-234"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
305, 302"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

ezaladcigenum resoparvovecum

ezaladcigene resoparvovec

A recombinant non-replicating adeno-associated virus serotype 2 (rAAV2) vector encoding human aromatic-L-amino-acid decarboxylase (AADC, DOPA decarboxylase, DDC) under control of a cytomegalovirus (CMV) promoter.

ézaladcigène résoparvovec

vecteur viral adéno-associé recombinant de sérotype 2 non-répliquant (rAAV2) codant pour la décarboxylase des acides L-aminés aromatiques (AADC, DOPA décarboxylase, DDC) sous le contrôle d'un promoteur de cytomégalovirus (CMV)

ezaladcigén resoparvovec

Un vector de virus adenoasociado recombinante no replicativo del serotipo 2 (rAAV2), que codifica para la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC, DOPA decarboxilasa, DDC) bajo el control de un promotor de citomegalovirus (CMV).

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 88

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 88

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 88

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 83
Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 83
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 83
(WHO Drug Information, Vol. 34, No. 1, 2020)

p. 47 **epcoritamabum #**

epcoritamab *replace the description by the following one*
épcoritamab *remplacer la description par la suivante*
epcoritamab *sustitúyase la descripción por la siguiente*

immunoglobulin G1-lambda/kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)] and anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membrane-spanning 4-domains subfamily A member 1, CD20)], monoclonal antibody, bispecific;
gamma1 heavy chain chimeric anti-CD3E (1-454) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (81.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (67.0%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), hinge 1-15 (224-238), CH2L1.3>F (242), L1.2>E (243), D27>A (273) (239-348), CH3 E12 (364), M14(366), F85.1>L (413) (349-453), CHS K2>del (454)) (126-454)], (228-214')-disulfide with lambda light chain chimeric (1'-215') [V-LAMBDA (*Mus musculus* IGLV1*01 (83.3%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (70.8%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')];
gamma1 heavy chain *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1''-451'') [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.15] (1''-122'') -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, G1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), hinge 1-15 (221-235), CH2 L1.3>F (239), L1.2>E (240), D27>A (270) (236-345), CH3E12 (361), M14 (363), K88>R (414) (346-450), CHS K2>del (451)) (123''-451'')], (225''-214''')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dimer (234-231'':237-234'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-~~S~~ cell line, glycoform alfa

immunoglobuline G1-lambda/kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)] et anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membre 1 de la sous-famille A à 4 domaines transmembranaires, CD20)], anticorps monoclonal bispécifique;
chaîne lourde gamma1 chimérique anti-CD3E (1-454) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (81.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (67.0%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), charnière 1-15 (224-238), CH2 L1.3>F (242), L1.2>E (243), D27>A (273) (239-348), CH3 E12 (364), M14(366), F85.1>L (413) (349-453), CHS K2>del (454)) (126-454)], (228-214')-disulfure avec la chaîne légère lambda chimérique (1'-215') [V-LAMBDA (*Mus musculus* IGLV1*01 (83.3%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (70.8%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')];
chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1''-451'') [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.15] (1''-122'') -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), charnière 1-15 (221-235), CH2 L1.3>F (239), L1.2>E (240), D27>A (270) (236-345), CH3 E12 (361),

M14 (363), K88>R (414) (346-450), CHS K2>del (451)) (123''-451'')], (225''-214''')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dimère (234-231'':237-234'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) lignée cellulaire CHO-**S**, glycoforme alfa

inmunoglobulina G1-lambda/kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 épsilon)] y anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (miembro 1 de la sub-familia A de 4 dominios transmembranarios, CD20)], anticuerpo monoclonal biespecífico;
cadena pesada gamma1 quimérica anti-CD3E (1-454) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (81.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (67.0%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), bisagra 1-15 (224-238), CH2 L1.3>F (242), L1.2>E (243), D27>A (273) (239-348), CH3 E12 (364), M14(366), F85.1>L (413) (349-453), CHS K2>del (454)) (126-454)], (228-214')-disulfuro con la cadena ligera lambda quimérica (1'-215') [V-LAMBDA (*Mus musculus* IGLV1*01 (83.3%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (70.8%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')];
cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1''-451'') [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.15] (1''-122'') -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), bisagra 1-15 (221-235), CH2 L1.3>F (239), L1.2>E (240), D27>A (270) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363), K88>R (414) (346-450), CHS K2>del (451)) (123''-451'')], (225''-214''')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dímero (234-231'':237-234'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamsters chinos (CHO) línea celular CHO-**S**, glicoforma alfa

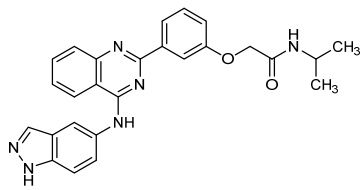
p.89

supprimer	*insérer*
patritumab déruxtecan	patritumab déruxt**é**can

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 85
Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 85
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 85
(WHO Drug Information, Vol. 35, No. 1, 2021)

p.111 **belumosudilum**

belumosudil	*replace the structure by the following one*
bélumosudil	*remplacer la structure par la suivante*
belumosudil	*sustitúyase la estructura por la siguiente*



目次

1.　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	エプコリタマブは，CD3ε鎖及びCD20に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗CD3ε鎖抗体の可変部はマウス抗体に，その他はヒトIgG1に由来し，抗CD20抗体はヒトIgG1に由来する．抗CD3ε-H鎖の4つのアミノ酸残基が置換（L242F，L243E，D273A，F413L）され，C末端のK455は除去されている．また，抗CD20-H鎖の4つのアミノ酸残基が置換（L239F，L240E，D270A，K414R）され，C末端のK452は除去されている．エプコリタマブは，CHO細胞により産生される．エプコリタマブは，454個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-H鎖（γ1鎖）1本，215個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（λ鎖）1本，451個のアミノ酸残基からなる抗CD20-H鎖（γ1鎖）1本及び214個のアミノ酸残基からなる抗CD20-L鎖（κ鎖）1本で構成される糖タンパク質（分子量約149,000）である． 別名　エプコリタマブ（遺伝子組換え）
構造式	別紙のとおり
効能・効果	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 高悪性度 B 細胞リンパ腫 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
用法・用量	通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：エプコリタマブ（遺伝子組換え） 製剤： エプキンリ皮下注 4mg 1 バイアル（0.8 mL）中、エプコリタマブ（遺伝子組換え）4.0 mg 含有 エプキンリ皮下注 48mg 1 バイアル（0.8 mL）中、エプコリタマブ（遺伝子組換え）48.0 mg 含有

毒性

単回投与毒性

動物種／試験名	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
カニクイザル／5 週間静脈内持続投与及び皮下投与毒性試験（CRL 503484）	静脈内	1
カニクイザル／5 週間静脈内持続投与及び皮下投与毒性試験（CRL 503484）	皮下	>10

注）カニクイザルの用量設定試験（CRL 501775）の 20 mg/kg 単回皮下投与において、投与後 57 日目に死亡が 1 例認められている（死因：重度の貧血による安楽死、血液学的所見：重度の貧血（赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの顕著な低値、並びに赤血球分布幅及び網赤血球数の高値）、貧血と関連した病理組織学的所見：大腿骨髄の造血亢進、本薬との関連性：不明）。

反復投与毒性

動物種／試験名	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
カニクイザル／5 週間静脈内持続投与及び皮下投与毒性試験（CRL 503484）	（単回投与）	静脈内	0.1、1	0.1	投与後に活動性低下及び円背位が観察された。 1 mg/kg 群の 1 例は、投与に関連する有害反応（活動性低下、円背位、衰弱及び脱力）を示し、投与後約 12.75 時間に安楽死させた。死因は病理組織学的検査では特定できなかった。投与後 8 日以降に血液学的変化が認められた。
	（単回投与）	皮下	0.1、1、10	10	活動性低下、円背位、嘔吐及び一過性の協調運動障害が認められたが、関連する病理組織学的所見は伴わなかった。投与後 8 日以降に血液学的変化及びリンパ球サブポピュレーションの変化が認められた。
	5 週間（1 週間	静脈内	0.01、0.1、1	0.1	すべての用量で血液学的変化及び B 細胞性リンパ球サブポピュレーションの変化が認められた。

		隔で 5 回）				0.1 mg/kg 以上の群で、初回投与後に嘔吐、活動性低下及び円背位が認められた。脾臓の白脾髄濾胞、リンパ節濾胞及び腸管関連リンパ組織でリンパ球密度の減少が認められた。 1 mg/kg 群の 1 例は、サイトカインの増加に伴う一般状態の悪化により安楽死させた。 サイトカイン濃度は初回投与後に顕著に上昇したが、反復投与後の増加はそれほど顕著ではなかった。
	カニクイザル／用量設定試験（CRL 501775）	（単回投与）	皮下	0.01、0.1、1、10、20	10	20 mg/kg 群の 1 例に、血液学的検査で重度の貧血（赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの顕著な低値、並びに赤血球分布幅及び網赤血球数の高値）が認められ、投与後 57 日に安楽死させた。 1 mg/kg 群の 1 例に、全身状態不良（脱水症状、液状便、体重減少）が認められ、135 日目に安楽死させた。 しかし、これら 2 例の早期死亡は、それぞれ重度の貧血及び感染に起因し、エプコリタマブとの関連は不明であった。
		4 週間（1 週間隔で 4 回）	静脈内	0.01、0.1、1	1	すべての用量で投与後に嘔吐が認められ、サイトカイン濃度の上昇と関連していた。1 mg/kg 群の大腿骨あるいは胸骨骨髄に軽微又は軽度の造血亢進が認められた。最高 1 mg/kg まで忍容性は良好であり、血液学的変化及びリンパ球サブポピュレーションの変化を伴っていた。

<table>
<tr><td>副作用</td><td>国内外臨床試験 2 試験注) において、本剤投与を受けた 208 例中 181 例（87.0%）に副作用が認められた。主な副作用は以下の通りであった。
<table>
<tr><th>副作用の種類（基本語）</th><th>発現例数（%）n=208</th></tr>
<tr><td>サイトカイン放出症候群</td><td>119 (57.2%)</td></tr>
<tr><td>注射部位反応</td><td>59 (28.4%)</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>31 (14.9%)</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>25 (12.0%)</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>22 (10.6%)</td></tr>
</table>
注）海外第 I/II 相 GCT3013-01 試験及び国内第 I/II 相 GCT3013-04 試験の併合解析</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ジェンマブ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

【別紙】

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 CD3ε-H 鎖

```
EVKLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR  50
IRSKYNNYAT YYADSVKDRF TISRDDSKSS LYLQMNNLKT EDTAMYYCVR  100
HGNFGNSYVS WFAYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL  150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS  200
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EFEGGPSVFL  250
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVAVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR  300
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ  350
PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK  400
TTPPVLDSDG SFLLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS  450
LSPG                                                    454
```

抗 CD3ε-L 鎖

```
QAVVTQEPSF SVSPGGTVTL TCRSSTGAVT TSNYANWVQQ TPGQAFRGLI  50
GGTNKRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QADDESIYFC ALWYSNLWVF  100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA  150
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH  200
EGSTVEKTVA PTECS                                        215
```

抗 CD20-H 鎖

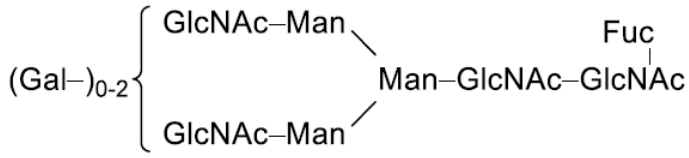
```
EVQLVESGGG LVQPDRSLRL SCAASGFTFH DYAMHWVRQA PGKGLEWVST  50
ISWNSGTIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI  100
QYGNYYYGMD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL  150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT  200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPEFE GGPSVFLFPP  250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVA VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ  300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE  350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP  400
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP  450
G                                                       451
```

抗 CD20-L 鎖

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ  100
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

抗 CD3ε-L 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸
抗 CD3ε-H 鎖 N305, CD20-H 鎖 N302：糖鎖結合
抗 CD3ε-H 鎖 C228－抗 CD3ε-L 鎖 C214, 抗 CD20-H 鎖 C225－抗 CD20-L 鎖 C214,
抗 CD3ε-H 鎖 C234－抗 CD20-H 鎖 C231, 抗 CD3ε-H 鎖 C237－抗 CD20-H 鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



分子式
$C_{6471}H_{9973}N_{1735}O_{2010}S_{44}$：（タンパク質部分，4 本鎖）
抗 CD3ε-H 鎖：$C_{2231}H_{3431}N_{595}O_{680}S_{17}$
抗 CD3ε-L 鎖：$C_{1002}H_{1554}N_{268}O_{319}S_{5}$
抗 CD20-H 鎖：$C_{2207}H_{3392}N_{590}O_{678}S_{17}$
抗 CD20-L 鎖：$C_{1031}H_{1604}N_{282}O_{333}S_{5}$

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	エプコリタマブ（遺伝子組換え）
販売名：	エプキンリ皮下注 4mg エプキンリ皮下注 48mg
申請者：	ジェンマブ株式会社
効能・効果：	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 高悪性度 B 細胞リンパ腫 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
用法・用量：	通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名：チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	セル・バンクの純度試験を実施した。その結果を別添 1 に示す。 以下の基準に基づき管理している。 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（ICH Q5A）（医薬審第 329 号、平成 12 年 2 月 22 日） 「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（ICH Q5D）（医薬審第 873 号、平成 12 年 7 月 14 日）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	生物由来原料の製造工程における不活化処理等は実施していない。 なお、宿主細胞である CHO 細胞株は、3001d 中間体及び 3005a 中間体それぞれの産生細胞株の樹立過程において使用されている。
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別添 3 を参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添 2 を参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株 （動物種：チャイニーズハムスター、使用部位：卵巣）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	セル・バンクの純度試験を実施した。その結果を別添 1 に示す。以下の基準に基づき管理している。 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（ICH Q5A）（医薬審第 329 号、平成 12 年 2 月 22 日） 「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（ICH Q5D）（医薬審第 873 号、平成 12 年 7 月 14 日）
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	生物由来原料の製造工程における不活化処理等は実施していない。 なお、宿主細胞である CHO 細胞株は、3001d 中間体及び 3005a 中間体それぞれの産生細胞株の樹立過程において使用されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 2 を参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 3 を参照

別添１　チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary、CHO）細胞のスクリーニング・管理の内容

3001d 中間体及び 3005a 中間体それぞれのセル・バンク［マスター・セル・バンク（master cell bank、MCB）、ワーキング・セル・バンク（working cell bank、WCB）］及び in vitro 細胞齢の上限における生産終了時セル・バンク（end of production cell bank、EPC）の純度試験結果を Table 1 及び Table 2 に示す。

Table 1　3001d 中間体の MCB、WCB 及び EPC の外来性感染性因子試験結果

試験	判定基準	試験結果		
		MCB[redacted](3001d)	WCB[redacted](3001d)	EPC[redacted](3001d)
＜無菌試験、マイコプラズマ試験＞				
無菌試験（USP、Ph. Eur.、日局）	細菌及び真菌の生育を認めず	細菌及び真菌の生育を認めず	細菌及び真菌の生育を認めず	細菌及び真菌の生育を認めず
マイコプラズマ（USP、Ph. Eur.、1993 PTC 93 [a]）	培養法：検出せず 指標細胞を用いた DNA 染色法：検出せず	マイコプラズマを検出せず	マイコプラズマを検出せず	マイコプラズマを検出せず
＜ウイルス試験＞				
In vitro ウイルス試験[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
In vivo ウイルス感染性試験[redacted]、[redacted]、[redacted] [b][redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
逆転写酵素活性[redacted]	報告値	逆転写酵素活性を検出せず	－	逆転写酵素活性を検出せず
[redacted]レトロウイルス[redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	－	ウイルスを検出せず
[redacted]レトロウイルス[redacted]、[redacted]：[redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	－	ウイルスを検出せず
[redacted]細胞との共培養、[redacted]による評価	ウイルスを検出せず	－	－	ウイルスを検出せず
ウイルス様粒子 VLP（透過型電子顕微鏡観察、[redacted]の細胞を評価）	[redacted]及び[redacted] VLP：報告値 他のウイルスは検出せず	[redacted] VLP：[redacted]%検出。[redacted] VLP：検出せず 他のウイルス又は VLP は検出せず	－	[redacted] VLP：[redacted]%検出。 [redacted] VLP：検出せず 他のウイルス又は VLP は検出せず
透過型電子顕微鏡観察[redacted]	報告値	－	－	VLP を検出せず
[redacted]ウイルス[redacted]	陰性	陰性	－	陰性
[redacted]抗体産生試験[redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	－	－
[redacted]抗体産生試験[redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	－	－
[redacted]ウイルス[redacted]及び[redacted]及び[redacted]ウイルス[redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	－	－
[redacted]ウイルス[redacted]	陰性	陰性	－	－
[redacted]ウイルス[redacted]	陰性	陰性	－	－
[redacted]ウイルス[redacted]	陰性	陰性	－	陰性
＜種同定試験＞				

試験	判定基準	試験結果		
		MCB[redacted](300ld)	WCB[redacted](300ld)	EPC[redacted](300ld)
細胞の同定[redacted]	チャイニーズハムスター種由来	チャイニーズハムスター種由来	チャイニーズハムスター種由来	－
細胞の同定[redacted]	チャイニーズハムスター種由来	－	－	チャイニーズハムスター種由来

－: 試験を実施せず。[redacted]:[redacted]、[redacted]:[redacted]、[redacted]:[redacted]

a: PTC 93：Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals, CBER. FDA, 1993
b: [redacted]は MCB の試験のみに使用

Table 2　3005a 中間体の MCB、WCB 及び EPC の外来性感染性因子試験結果

試験	判定基準	試験結果		
		MCB[redacted](3005a)	WCB[redacted](3005a)	EPC[redacted](3005a)
＜無菌試験、マイコプラズマ試験＞				
無菌試験（USP、Ph. Eur.、日局）	細菌及び真菌の生育を認めず	細菌及び真菌の生育を認めず	細菌及び真菌の生育を認めず	細菌及び真菌の生育を認めず
マイコプラズマ（USP、Ph. Eur.、1993 PTC 93 [a].）	培養法：検出せず 指標細胞を用いた DNA 染色法：検出せず	マイコプラズマを検出せず	マイコプラズマを検出せず	マイコプラズマを検出せず
＜ウイルス試験＞				
In vitro ウイルス試験[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
In vivo ウイルス感染性試験（[redacted]、[redacted]、[redacted] [b] [redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
逆転写酵素活性[redacted]、[redacted]レトロウイルス[redacted]	報告値	逆転写酵素活性を検出せず	－	逆転写酵素活性を検出
[redacted]、[redacted]レトロウイルス[redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	－	ウイルスを検出せず
[redacted]レトロウイルス[redacted]、[redacted]：[redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	－	ウイルスを検出せず
[redacted]細胞との共培養、[redacted]による評価	ウイルスを検出せず	－	－	ウイルスを検出せず
ウイルス様粒子 VLP（透過型電子顕微鏡観察、[redacted]の細胞を評価）	[redacted]及び[redacted] VLP ：報告値 他のウイルスは検出せず	[redacted] VLP：[redacted]%検出。 [redacted] VLP は検出せず 他のウイルス又は VLP は検出せず	－	[redacted] VLP：[redacted]%検出 [redacted] VLP：[redacted]%検出 他のウイルス又は VLP は検出せず
透過型電子顕微鏡観察[redacted]	報告値	－	－	VLP を検出せず
[redacted]ウイルス[redacted]	陰性	陰性	－	陰性
[redacted]抗体産生試験[redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	－	－
[redacted]抗体産生試験[redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	－	－
[redacted]ウイルス[redacted]及び[redacted]ウイルス[redacted]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	－	－
[redacted]ウイルス[redacted]	陰性	陰性	－	－
[redacted]ウイルス[redacted]	陰性	陰性	－	－
[redacted]ウイルス[redacted]	陰性	陰性	－	陰性

試験	判定基準	試験結果		
		MCB[redacted](3005a)	WCB[redacted](3005a)	EPC[redacted](3005a)
＜種同定試験＞				
細胞の同定[redacted]	チャイニーズハムスター種由来	チャイニーズハムスター種由来	チャイニーズハムスター種由来	－
細胞の同定[redacted]	チャイニーズハムスター種由来	－	－	チャイニーズハムスター種由来

－: 試験を実施せず。[redacted]:[redacted]、[redacted]:[redacted]、[redacted][redacted]

a: PTC 93：Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals, CBER. FDA, 1993

b: [redacted]は MCB の試験のみに使用

別添２　製造工程の概要（フローチャート）

3001d 中間体の培養・ハーベスト工程及び精製工程のフロー図をそれぞれ、Figure 1 及び Figure 2 に示す。また、3005a 中間体の培養・ハーベスト工程及び精製工程のフロー図をそれぞれ、Figure 3 及び Figure 4 に示す。さらに、エプコリタマブ原薬の精製工程の製造フロー図を Figure 5 に示す。ウイルス不活化及び除去処理に下線を付した。

Figure 1　3001d 中間体の培養・ハーベスト工程フロー図

工程番号	製造工程
第 1 工程	WCB 解凍（[redacted]）
	↓
	[redacted]拡大培養（[redacted]）
	↓
第 2 工程	[redacted]拡大培養（[redacted]L）
	↓
第 3 工程	[redacted]拡大培養（[redacted]L）
	↓
	[redacted]拡大培養（[redacted]L）
	↓
	[redacted]拡大培養（[redacted]L） [redacted]
	↓
第 4 工程 （重要工程）	生産培養（[redacted]L）
	↓
第 5 工程	ハーベスト

Figure 2　3001d 中間体の精製工程フロー図

工程番号	製造工程
第 6 工程 （重要工程）	[redacted] クロマトグラフィー 負荷量：樹脂 1 L 当たり、タンパク質として [redacted] g
	↓
第 7 工程 （重要工程）	低 pH ウイルス不活化 pH [redacted]、[redacted]℃、[redacted] 分
	↓
第 8 工程 （重要工程）	ろ過（デプスフィルトレーション）
	↓
第 9 工程 （重要工程）	[redacted] クロマトグラフィー（[redacted]） 負荷量：膜容量 1 L 当たり最大 [redacted] g
	↓
第 10 工程 （重要工程）	ウイルス除去ろ過 孔径 [redacted] nm ウイルス除去フィルター、負荷量：フィルター 1 m^2 当たり最大 [redacted] g、差圧 [redacted] bar
	↓
第 11 工程	限外ろ過／透析ろ過（UF/DF）及び処方化
	↓
第 12 工程 （重要工程）	最終処方化・ろ過・充填・保存

Figure 3　3005a 中間体の培養・ハーベスト工程フロー図

工程番号	製造工程
第 1 工程	WCB 解凍（[redacted]）
	↓
	[redacted]拡大培養（[redacted]）
	↓
第 2 工程	[redacted]拡大培養（[redacted]L）
	↓
第 3 工程	[redacted]拡大培養（[redacted]L）
	↓
	[redacted]拡大培養（[redacted]L）
	↓
	[redacted]拡大培養（[redacted]L）
	↓
第 4 工程 （重要工程）	生産培養（[redacted]L）
	↓
第 5 工程	ハーベスト

Figure 4　3005a 中間体の精製工程フロー図

工程番号	製造工程
第 6 工程 （重要工程）	[redacted] クロマトグラフィー 負荷量：樹脂 1 L 当たり、タンパク質として [redacted] g
	↓
第 7 工程 （重要工程）	低 pH ウイルス不活化 pH [redacted]、[redacted]℃、[redacted] 分
	↓
第 8 工程	ろ過（デプスフィルトレーション）
	↓
第 9 工程 （重要工程）	[redacted] クロマトグラフィー（[redacted]） 負荷量：膜容量 1 L 当たり最大 [redacted] g
	↓
第 10 工程 （重要工程）	ウイルス除去ろ過 孔径 [redacted] nm ウイルス除去フィルター、負荷量：フィルター 1 m^2 当たり最大 [redacted] g、差圧 [redacted] bar
	↓
第 11 工程	限外ろ過／透析ろ過（UF/DF）及び処方化
	↓
第 12 工程 （重要工程）	最終処方化・ろ過・充填・保存

Figure 5　原薬精製工程フロー図

工程番号	製造工程
第 13 工程 （重要工程）	解凍・混合・[redacted] （重要工程）
	↓
第 14 工程	[redacted]
	↓
第 15 工程	限外ろ過／透析ろ過 1（UF/DF1）
	↓
第 16 工程	[redacted]
	↓
第 17 工程	限外ろ過／透析ろ過 2（UF/DF2）
	↓
第 18 工程 （重要工程）	[redacted]クロマトグラフィー（[redacted]） （重要工程）
	↓
第 19 工程 （重要工程）	限外ろ過／透析ろ過 3（UF/DF3） （重要工程）
	↓
第 20 工程 （重要工程）	処方化・最終ろ過・充填・保存 （重要工程）

別添 3　ウイルスクリアランス試験結果の概要

1.　モデルウイルスの選択

3001d 及び 3005a 中間体のウイルスクリアランス試験では、異種指向性マウス白血病ウイルス（MLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス 3 型（REO）、マウス微小ウイルス（MMV）の 4 種類のモデルウイルスを用いた。エンベロープを有する RNA レトロウイルスである MLV は、マウス細胞株に存在する内在性レトロウイルス様粒子の特異的モデルである。PRV、REO 及び MMV は、異なる特性を有するウイルスを除去又は不活化する精製工程の頑健性を示すために用いられる非特異的なモデルウイルスの例である。低 pH 処理による不活化を試験するため、追加のエンベロープウイルスとして PRV を選択した。低 pH に耐性のあるエンベロープを持たない中型ウイルスのモデルウイルスとして REO を選択した。物理化学的処理に対する高い抵抗性及びウイルスフィルターによる除去能力を試験するために、エンベロープを持たない小型の一本鎖 DNA ウイルスである MMV を選択した。モデルウイルス及びその特性を Table 1 に示す。

Table 1　**モデルウイルスとその特徴**

Virus	Family	Genome	Size (nm)	Enveloped	Physicochemical resistance
MLV	Retroviridae	Single-stranded RNA	80 to 100	Yes	Low
PRV	Herpesviridae	Double-stranded DNA	120 to 200	Yes	Medium
REO	Reoviridae	Double-stranded RNA	60 to 80	No	Medium
MMV	Parvoviridae	Single-stranded DNA	20 to 26	No	Very high

2.　ウイルスクリアランス試験結果の概要

2.1　3001d 中間体

各工程で得られたウイルスクリアランス値の最小値を合計して、3001d 中間体精製工程による全対数減少係数（log reduction factor、LRF）を求め、Table 2 に結果を示す。

各 LRF は MLV で 8.64 ± 0.71 以上、PRV で 10.76 ± 0.57 以上、REO で 12.82 ± 0.64 以上、MMV で 12.82 ± 0.76 以上であった。

Table 2　3001d **中間体精製工程におけるウイルスクリアランス**

Step	MLV	PRV	REO	MMV
	Log reduction factor (LRF)			
[redacted] chromatography	[redacted][a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Low-pH treatment	[redacted]	[redacted]	[redacted][c]	[redacted][c]
[redacted] chromatography	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Virus reduction filtration	[redacted][b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cumulative Log_{10} reduction factor	≥8.64±0.71	≥10.76 ± 0.57	≥12.82 ± 0.64	≥12.92 ± 0.76

NT: Not tested;
a:The result for MLV was [redacted]. Therefore, the result was not included to the cumulative Log_{10} reduction factor for MLV.
b: [redacted] The LRF for [redacted] is used as a substitute, resulting in a cumulative log_{10} reduction factor of ≥14.81 ± 0.78 for MLV.
c: MMV and REO are not sensitive to acidic treatment.

2.2　3005a 中間体

各工程で得られたウイルスクリアランス値の最小値を合計して、3005a 中間体精製工程による全 LRF を求め、Table 3 に結果を示す。

各 LRF は MLV で 9.63 ± 0.58 以上、PRV で 11.56 ± 0.34 以上、REO で 11.76 ± 0.52 以上、MMV で 12.33 ± 0.64 以上であった。

Table 3　3005a 中間体精製工程におけるウイルスクリアランス

Step		MLV	PRV	REO	MMV
		Log reduction factor (LRF)			
[redacted] chromatography	Standard harvest filtration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Low-pH treatment		[redacted]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted][b]
[redacted] chromatography		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Virus reduction filtration		[redacted][a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cumulative Log_{10} reduction factor		≥9.63±0.58	≥11.56 ± 0.34	≥11.76 ± 0.52	≥12.33 ± 0.64

NT: not tested.
a: [redacted] The LRF for [redacted] is used as a substitute, resulting in a cumulative log_{10} reduction factor of ≥15.08 ± 0.62 for MLV.
b: MMV and REO are not sensitive to acidic treatment.

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2 データ又は報告書
3.2.S 3001d中間体

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2　データ又は報告書
3.2.S　3001d中間体

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4 3001d中間体の管理				
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2　データ又は報告書
3.2.S　3001d中間体

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2 データ又は報告書
3.2.S 3005a中間体

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2　データ又は報告書
3.2.S　3005a中間体

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4 3005a中間体の管理				
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2　データ又は報告書

3.2.S　3005a中間体

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理				
3.2.S.4.1	Specification(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2 データ又は報告書
3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.1 製剤及び処方				
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造				
3.2.P.3.1	Manufacturers	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2 データ又は報告書
3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理				
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理				
3.2.P.5.1	Specification(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2　データ又は報告書
3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質				
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系				
3.2.P.7	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.A.1	Facilities and Equipment	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.3	Novel Excipients	海外	社内資料	評価資料

3.2.R 各極の要求資料

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.R	Regional Information：該当なし			

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
3.3	Literature references：該当なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	GMB3013-028	Generation and characterization of HuMab-CD20 7D8	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	GMB3013-029	Generation and characterization of humanized anti-CD3 antibodies	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	GMB3013-045	Evaluation of the inertness of the Fc region of DuoBody-CD3xCD20	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	GMB3013-030	Evaluation of DuoBody-CD3xCD20 target binding *in vitro*	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	GMB3013-032	Evaluation of induction of cytotoxicity by DuoBody-CD3xCD20 *in vitro*	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	GMB3013-074	*In vitro* comparison of epcoritamab with analogs of CD3xCD20 bispecific antibody compounds in clinical development	海外	社内資料	評価資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-7	GMB3013-072	Anti-tumor activity of epcoritamab in patient-derived samples *ex vivo*	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	GMB3013-080	Combination of epcoritamab with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) *in vitro*	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-9	GMB3013-082	Combination of epcoritamab and lenalidomide *in vitro*	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-10	GMB3013-033	Evaluation of the efficacy of Duobody-CD3xCD20 *in vivo*	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-11	GMB3013-073	Anti-tumor activity of epcoritamab in a Raji model in HIS mice *in vivo*	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-12	GMB3013-083	Anti-tumor activity of epcoritamab in a patient-derived DLBCL model *in vivo*	海外	社内資料	評価資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-13	GMB3013-035	Evaluation of B-cell depletion in cynomolgus monkeys treated with Duobody-CD3xCD20	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2　副次的薬理試験					
4.2.1.2-1	GMB3013-031	Evaluation of the immunogenicity of the CD3 arm of Duobody-CD3xCD20 *in silico* and *in vitro*	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-2	GMB3013-055	Evaluation of the immunogenicity of the Fc region of DuoBody-CD3xCD20 *in silico* and *in vitro*	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3　安全性薬理試験：該当なし					
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験：該当なし					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	[redacted]462EL-164623-B	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF DUOBODY-CD3XCD20 IN CYNOMOLGUS MONKEY K_2EDTA PLASMA SAMPLES BY SINGLE MOLECULE COUNTING TECHNOLOGY	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	[redacted]462EL-164623-D	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETECTION, CONFIRMATION AND TITRATION OF ANTI-DUOBODY-CD3xCD20 ANTIBODIES IN CYNOMOLGUS MONKEY PLASMA SAMPLES BY ECLIA	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	[redacted]	Qualification of an Immunogenicity Screening, Confirmation and Titer determination assay for ADA response against GEN3013 in cynomolgus monkey K2EDTA plasma by ECLIA	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2 吸収：該当なし					
4.2.2.3 分布：該当なし					
4.2.2.4 代謝：該当なし					
4.2.2.5 排泄：該当なし					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）：該当なし					
4.2.2.7 その他の薬物動態試験：該当なし					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験					
4.2.3.1-1	[redacted]529668	BisG1-huCACAO-FEAL/7D8-FEAR and [redacted]: A Single Dose Toxicity Study by Intravenous Injection in Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	[redacted]501775	Dose Range Finding Study of BisG1-huCACAO-FEAL/7D8-FEAR by Intravenous Infusion and Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys with Recovery Period	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	[redacted]503484	A 5-Week Toxicity Study of GEN3013 by Intravenous Infusion and Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys with Bioavailability, Local Tolerance, and a 6-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験：該当なし					
4.2.3.3.1 In Vitro試験：該当なし					
4.2.3.3.2 In Vivo試験：該当なし					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.3 毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.4 がん原性試験：該当なし					
4.2.3.4.1 長期がん原性試験：該当なし					
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験：該当なし					
4.2.3.4.3 その他の試験：該当なし					
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5-1	SUB-017262	Epcoritamab Reproductive Toxicology Risk Assessment	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験：該当なし					
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験：該当なし					
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験：該当なし					
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験：該当なし					
4.2.3.6 局所刺激性試験：該当なし					
4.2.3.7 その他の毒性試験					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.3 毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.1 抗原性試験：該当なし					
4.2.3.7.2 免疫毒性試験：該当なし					
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験：該当なし					
4.2.3.7.4 依存性試験：該当なし					
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験：該当なし					
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験：該当なし					
4.2.3.7.7 その他の試験					
4.2.3.7.7-1	GMB3013-034	Evaluation of species cross-reactivity of DuoBody-CD3xCD20 *in vitro*	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-2	[redacted]32318	ProStorm® Cytokine Release Assay Technical Report [redacted]	海外	社内資料	参考資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.3 毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.7-3	[redacted]32400	ProStorm® Cytokine Release Assay Technical Report [redacted](Version 2)	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-4	GMB3013-054	Evaluation of cytokine release in whole blood induced by DuoBody-CD3xCD20 *ex vivo*	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-5	[redacted]301352	Evaluation of the Haemolytic Potential of GEN3013 in Human Whole Blood In Vitro and Plasma Compatibility Assessment	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-6	[redacted]8361457	Development of an Immunohistochemical Staining Method for the Demonstration of Specific Positive Staining GEN3013 (DuoBody CD3 × CD20) in Control Material and Assessment of Potential Cross-Reactivity in a Selected Panel of Human Tissues	海外	社内資料	参考資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.3 毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.7-7	[redacted]8361454	Assessment of the Potential Cross-Reactivity of GEN3013 (DuoBody CD3 × CD20) with a Selected Panel of Human and Cynomolgus Monkey Tissues	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-8	SUB-017107	Safety Assessment of Polysorbate 80 in epcoritamab Drug Product	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-9	SUB-017108	Excipient Safety Assessment for Polysorbate 80	海外	社内資料	参考資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3-1	Anderson, K. C., Bates, M. P., Slaughenhoupt, B. L., Pinkus, G. S., Schlossman, S. F., and Nadler, L. M. (1984). Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. Blood 63, 1424-1433.
4.3-2	Barbas, C. F., 3rd, Collet, T. A., Amberg, W., Roben, P., Binley, J. M., Hoekstra, D., Cababa, D., Jones, T. M., Williamson, R. A., Pilkington, G. R., and et al. (1993). Molecular profile of an antibody response to HIV-1 as probed by combinatorial libraries. J Mol Biol 230, 812-823.
4.3-3	Bellot, M., Luetjens, C. M., Bagger, M., Horvath, C., Sutter, E., DeLise, A., Brees, D., Carballido, J. M., Pingili, R., Ramanathan, K., et al. (2021). Effect of ofatumumab on pregnancy, parturition, and lactation in cynomolgus monkeys. Reprod Toxicol 108, 28-34.
4.3-4	Brischwein, K., Schlereth, B., Guller, B., Steiger, C., Wolf, A., Lutterbuese, R., Offner, S., Locher, M., Urbig, T., Raum, T., et al. (2006). MT110: a novel bispecific single-chain antibody construct with high efficacy in eradicating established tumors. Mol Immunol 43, 1129-1143.
4.3-5	Conrad, M. L., Davis, W. C., and Koop, B. F. (2007). TCR and CD3 antibody cross-reactivity in 44 species. Cytometry A 71, 925-933.
4.3-6	Das, G., Damotte, V., Gelfand, J. M., Bevan, C., Cree, B. A. C., Do, L., Green, A. J., Hauser, S. L., and Bove, R. (2018). Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 5, e453.
4.3-7	de Jong, R. N., Beurskens, F. J., Verploegen, S., Strumane, K., van Kampen, M. D., Voorhorst, M., Horstman, W., Engelberts, P. J., Oostindie, S. C., Wang, G., et al. (2016). A Novel Platform for the Potentiation of Therapeutic Antibodies Based on Antigen-Dependent Formation of IgG Hexamers at the Cell Surface. PLoS Biol 14, e1002344.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3-8	Engelberts, P. J., Hiemstra, I. H., de Jong, B., Schuurhuis, D. H., Meesters, J., Beltran Hernandez, I., Oostindie, S. C., Neijssen, J., van den Brink, E. N., Horbach, G. J., et al. (2020). DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing. EBioMedicine 52, 102625.
4.3-9	Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C., Trneny, M., Bosly, A., Ketterer, N., Shpilberg, O., Hagberg, H., et al. (2010). Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 28, 4184-4190.
4.3-10	Grillo-Lopez, A. J., Hedrick, E., Rashford, M., and Benyunes, M. (2002). Rituximab: ongoing and future clinical development. Semin Oncol 29, 105-112.
4.3-11	Haas, C., Krinner, E., Brischwein, K., Hoffmann, P., Lutterbuse, R., Schlereth, B., Kufer, P., and Baeuerle, P. A. (2009). Mode of cytotoxic action of T cell-engaging BiTE antibody MT110. Immunobiology 214, 441-453.
4.3-12	Ishida, I., Tomizuka, K., Yoshida, H., Tahara, T., Takahashi, N., Ohguma, A., Tanaka, S., Umehashi, M., Maeda, H., Nozaki, C., et al. (2002). Production of human monoclonal and polyclonal antibodies in TransChromo animals. Cloning Stem Cells 4, 91-102.
4.3-13	Kritharis, A., Coyle, M., Sharma, J., and Evens, A. M. (2015). Lenalidomide in non-Hodgkin lymphoma: biological perspectives and therapeutic opportunities. Blood 125, 2471-2476.
4.3-14	Labrijn, A. F., Buijsse, A. O., van den Bremer, E. T., Verwilligen, A. Y., Bleeker, W. K., Thorpe, S. J., Killestein, J., Polman, C. H., Aalberse, R. C., Schuurman, J., et al. (2009). Therapeutic IgG4 antibodies engage in Fab-arm exchange with endogenous human IgG4 in vivo. Nat Biotechnol 27, 767-771.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3-15	Labrijn, A. F., Meesters, J. I., de Goeij, B. E., van den Bremer, E. T., Neijssen, J., van Kampen, M. D., Strumane, K., Verploegen, S., Kundu, A., Gramer, M. J., et al. (2013). Efficient generation of stable bispecific IgG1 by controlled Fab-arm exchange. Proc Natl Acad Sci U S A 110, 5145-5150.
4.3-16	Labrijn, A. F., Meesters, J. I., Priem, P., de Jong, R. N., van den Bremer, E. T., van Kampen, M. D., Gerritsen, A. F., Schuurman, J., and Parren, P. W. (2014). Controlled Fab-arm exchange for the generation of stable bispecific IgG1. Nat Protoc 9, 2450-2463.
4.3-17	Labrijn, A. F., Rispens, T., Meesters, J., Rose, R. J., den Bleker, T. H., Loverix, S., van den Bremer, E. T., Neijssen, J., Vink, T., Lasters, I., et al. (2011). Species-specific determinants in the IgG CH3 domain enable Fab-arm exchange by affecting the noncovalent CH3-CH3 interaction strength. J Immunol 187, 3238-3246.
4.3-18	Leandro, M. J. (2013). B-cell subpopulations in humans and their differential susceptibility to depletion with anti-CD20 monoclonal antibodies. Arthritis Res Ther 15 Suppl 1, S3.
4.3-19	LeBlanc, R., Hideshima, T., Catley, L. P., Shringarpure, R., Burger, R., Mitsiades, N., Mitsiades, C., Cheema, P., Chauhan, D., Richardson, P. G., et al. (2004). Immunomodulatory drug costimulates T cells via the B7-CD28 pathway. Blood 103, 1787-1790.
4.3-20	Legrand, N., Huntington, N. D., Nagasawa, M., Bakker, A. Q., Schotte, R., Strick-Marchand, H., de Geus, S. J., Pouw, S. M., Bohne, M., Voordouw, A., et al. (2011). Functional CD47/signal regulatory protein alpha (SIRPa) interaction is required for optimal human T- and natural killer- (NK) cell homeostasis in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 108, 13224-13229.
4.3-21	Mack, M., Gruber, R., Schmidt, S., Riethmuller, G., and Kufer, P. (1997). Biologic properties of a bispecific single-chain antibody directed against 17-1A (EpCAM) and CD3: tumor cell-dependent T cell stimulation and cytotoxic activity. J Immunol 158, 3965-3970.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3-22	Moro, M., Bertolini, G., Tortoreto, M., Pastorino, U., Sozzi, G., and Roz, L. (2012). Patient-derived xenografts of non small cell lung cancer: resurgence of an old model for investigation of modern concepts of tailored therapy and cancer stem cells. In J Biomed Biotechnol, Article ID 568567.
4.3-23	Offner, S., Hofmeister, R., Romaniuk, A., Kufer, P., and Baeuerle, P. A. (2006). Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells. Mol Immunol 43, 763-771.
4.3-24	Palmeira, P., Quinello, C., Silveira-Lessa, A. L., Zago, C. A., and Carneiro-Sampaio, M. (2012). IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. Clin Dev Immunol 2012, Article ID 985646.
4.3-25	Pedersen, I. M., Buhl, A. M., Klausen, P., Geisler, C. H., and Jurlander, J. (2002). The chimeric anti-CD20 antibody rituximab induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells through a p38 mitogen activated protein-kinase-dependent mechanism. Blood 99, 1314-1319.
4.3-26	Pessano, S., Oettgen, H., Bhan, A. K., and Terhorst, C. (1985). The T3/T cell receptor complex: antigenic distinction between the two 20-kd T3 (T3-d and T3-e) subunits. EMBO J 4, 337-344.
4.3-27	Plosker, G. L., and Figgitt, D. P. (2003). Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. Drugs 63, 803-843.
4.3-28	Riley, J. K., and Sliwkowski, M. X. (2000). CD20: a gene in search of a function. Semin Oncol 27, 17-24.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3-29	Rodrigues, M. L., Shalaby, M. R., Werther, W., Presta, L., and Carter, P. (1992). Engineering a humanized bispecific F(ab')2 fragment for improved binding to T cells. Int J Cancer Suppl 7, 45-50.
4.3-30	Roopenian, D. C., and Akilesh, S. (2007). FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol 7, 715-725.
4.3-31	Rybrevant (May 2021). USPI. Janssen Biotech Inc.
4.3-32	Salmeron, A., Sanchez-Madrid, F., Ursa, M. A., Fresno, M., and Alarcon, B. (1991). A conformational epitope expressed upon association of CD3-epsilon with either CD3-delta or CD3-gamma is the main target for recognition by anti-CD3 monoclonal antibodies. J Immunol 147, 3047-3052.
4.3-33	Tam, S. H., McCarthy, S. G., Brosnan, K., Goldberg, K. M., and Scallon, B. J. (2013). Correlations between pharmacokinetics of IgG antibodies in primates vs. FcRn-transgenic mice reveal a rodent model with predictive capabilities. MAbs 5, 397-405.
4.3-34	Tedder, T. F., Boyd, A. W., Freedman, A. S., Nadler, L. M., and Schlossman, S. F. (1985). The B cell surface molecule B1 is functionally linked with B cell activation and differentiation. J Immunol 135, 973-979.
4.3-35	Teeling, J. L., French, R. R., Cragg, M. S., van den Brakel, J., Pluyter, M., Huang, H., Chan, C., Parren, P. W., Hack, C. E., Dechant, M., et al. (2004). Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. Blood 104, 1793-1800.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3-36	Teeling, J. L., Mackus, W. J., Wiegman, L. J., van den Brakel, J. H., Beers, S. A., French, R. R., van Meerten, T., Ebeling, S., Vink, T., Slootstra, J. W., et al. (2006). The Biological Activity of Human CD20 Monoclonal Antibodies Is Linked to Unique Epitopes on CD20. Journal of Immunology 177, 362-371.
4.3-37	Tentler, J. J., Tan, A. C., Weekes, C. D., Jimeno, A., Leong, S., Pitts, T. M., Arcaroli, J. J., Messersmith, W. A., and Eckhardt, S. G. (2012). Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. Nat Rev Clin Oncol 9, 338-350.
4.3-38	Tomayko, M. M., and Reynolds, C. P. (1989). Determination of subcutaneous tumor size in athymic (nude) mice. Cancer Chemother Pharmacol 24, 148-154.
4.3-39	Vaidyanathan, A., McKeever, K., Anand, B., Eppler, S., Weinbauer, G. F., and Beyer, J. C. (2011). Developmental immunotoxicology assessment of rituximab in cynomolgus monkeys. Toxicol Sci 119, 116-125.
4.3-40	Van De Vyver, A. J., Marrer-Berger, E., Wang, K., Lehr, T., and Walz, A. C. (2021). Cytokine Release Syndrome By T-cell-Redirecting Therapies: Can We Predict and Modulate Patient Risk? Clin Cancer Res, 6083-94.
4.3-41	van der Horst, H. J., de Jonge, A. V., Hiemstra, I. H., Gelderloos, A. T., Berry, D., Hijmering, N. J., van Essen, H. F., de Jong, D., Chamuleau, M. E. D., Zweegman, S., et al. (2021). Epcoritamab induces potent anti-tumor activity against malignant B-cells from patients with DLBCL, FL and MCL, irrespective of prior CD20 monoclonal antibody treatment. Blood Cancer J 11, 38.
4.3-42	Vidal, J. M., Kawabata, T. T., Thorpe, R., Silva-Lima, B., Cederbrant, K., Poole, S., Mueller-Berghaus, J., Pallardy, M., and Van der Laan, J. W. (2010). In vitro cytokine release assays for predicting cytokine release syndrome: the current state-of-the-science. Report of a European Medicines Agency Workshop. Cytokine 51, 213-215.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3-43	Vose, J. M., Giles, F. J., Manshouri, T., Bociek, G., Bierman, P. J., Armitage, J. O., and Albitar, M. (2001). High levels of soluble CD20 (sCD20) in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL): Correlation with clinical behavior and contrast with patients with Hodgkin's disease (HD). Blood 98, 767a-768a.
4.3-44	Wines, B. D., Vanderven, H. A., Esparon, S. E., Kristensen, A. B., Kent, S. J., and Hogarth, P. M. (2016). Dimeric FcgammaR Ectodomains as Probes of the Fc Receptor Function of Anti-Influenza Virus IgG. J Immunol 197, 1507-1516.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.2	臨床試験一覧表	－	社内資料	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書：該当なし						
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書：該当なし						
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書：該当なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	[redacted]125EL-171253-B	METHOD VALIDATION REPORT VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF GEN3013 IN HUMAN K2EDTA PLASMA SAMPLES BY SINGLE MOLECULE COUNTING TECHNOLOGY	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-2	[redacted]125EL-171253-B Am 01	AMENDMENT No. 01 TO THE METHOD VALIDATION REPORT VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF GEN3013 IN HUMAN K2EDTA PLASMA SAMPLES BY SINGLE MOLECULE COUNTING TECHNOLOGY	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-3	[redacted]125EL-171253-F	METHOD VALIDATION REPORT VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETECTION, CONFIRMATION AND TITRATION OF ANTI-GEN3013 ANTIBODIES IN HUMAN PLASMA SAMPLES BY BRIDGING ECLIA	海外	社内資料	評価資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-4	[redacted]012EL-170123-A	BIOANALYTICAL REPORT DETERMINATION OF GEN3013 IN HUMAN K2EDTA PLASMA SAMPLES BY SMCIA AND ECLIA	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-5	[redacted]012EL-170123-B	INTERIM No. 01 TO THE BIOANALYTICAL REPORT DETECTION AND CHARACTERIZATION OF ANTI GEN3013 ANTIBODIES IN HUMAN K2EDTA PLASMA SAMPLES BY BRIDGING ECLIA	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-6	[redacted]012EL-170123-C	BIOANALYTICAL REPORT QUANTIFICATION OF GEN3013 IN HUMAN K2-EDTA PLASMA SAMPLES COLLECTED IN CLINICAL STUDY GCT3013-01 BY ECLIA	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-7	[redacted]012EL-170123-C Am-01	AMENDMENT No. 01 TO THE BIOANALYTICAL REPORT QUANTIFICATION OF GEN3013 IN HUMAN K2-EDTA PLASMA SAMPLES COLLECTED IN CLINICAL STUDY GCT3013-01 BY ECLIA	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-8	[redacted]20420-20420X-B	METHOD VALIDATION REPORT VALIDATION OF A METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF GEN3013 IN HUMAN K2-EDTA PLASMA BY ECLIA INCLUDING CROSS-VALIDATION WITH SMCIA-139	海外	社内資料	評価資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-9	[redacted]20420-20420X-B Am 01	AMENDMENT No. 01 TO THE METHOD VALIDATION REPORT VALIDATION OF A METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF GEN3013 IN HUMAN K2EDTA PLASMA BY ECLIA INCLDUING CROSS-VALIDATION WITH SMCIA-139	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-10	[redacted]20126-20126X-A	CROSS-VALIDATION REPORT CROSS VALIDATION FOR THE QUANTIFICATION OF GEN3013 IN HUMAN PLASMA SAMPLES BY SMCIA AND ECLIA	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-11	[redacted]20899-20899X-A	BIOANALYTICAL REPORT QUANTIFICATION OF GEN3013 IN HUMAN K2-EDTA PLASMA SAMPLES COLLECTED IN CLINICAL STUDY GCT3013-04 BY ECLIA	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-12	[redacted]20899-20899X-B	INTERIM NO. 01 TO THE BIOANALYTICAL REPORT SCREENING, CONFIRMATION AND TITRATION OF ANTI-EPCORITAMAB ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES FROM CLINICAL STUDY GCT3013-04 BY ECLIA	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-13	[redacted]21454-21454X-A	METHOD VALIDATION REPORT PARTIAL VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETECTION, CONFIRMATION AND TITRATION OF ANTI-GEN3013 ANTIBODIES IN HUMAN K2EDTA PLASMA SAMPLES BY BRIDGING ECLIA	海外	社内資料	評価資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-14	[redacted]20472-20472X-B	METHOD VALIDATION REPORT VALIDATION OF A METHOD FOR THE SCREENING, CONFIRMATION AND TITRATION OF ANTI-GEN3013 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES BY ECLIA	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-15	VR-1	Validation report - Tumor verification [redacted] tissue: FL and DLBCL	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-16	VR-3	Validation report - Tumor verification [redacted] and [redacted] tissue: FL and DLBCL	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-17	VR-45	Validation of [redacted] and [redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-18	VR-56	Performance qualification - [redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-19	VR-57	Validation control material for [redacted], [redacted] and [redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-20	VR-1031	Validation of [redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-21	A167	Validation of the [redacted] Flow Cytometry Assay for the Evaluation of [redacted] from Whole Blood on the [redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-22	A438	Validation of a Flow Cytometry Assay for the Evaluation of [redacted], T Cell Exhaustion, and T Cell Activation in Whole Blood	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-23	A438 Addendum	Validation Report Addendum Validation of a Flow Cytometry Assay for the Evaluation of [redacted], T Cell Exhaustion, and T Cell Activation in Whole Blood	海外	社内資料	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-24	TSL-V4722	Sponsor Specific Validation of Assay by [redacted] for the Evaluation of a [redacted] & [redacted] in [redacted] Plasma	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-25	VR-981	Validation CD20 [redacted] CONFIRM IHC on [redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書：該当なし						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書：該当なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書：該当なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当なし						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし						
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし						
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書						

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-1	SUB-107538	Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis Plan	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5-2	—	Population PK, Exposure-Safety, and Exposure-Efficacy Analyses for Epcoritamab in Subjects with Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.3.5-3	—	Comparison of Pharmacokinetic Profiles for Epcoritamab between Japanese and Non-Japanese Patients	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書：該当なし						
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当なし						
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書：該当なし						
5.3.5.2 非対照試験報告書						

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-1	GCT3013-01	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma (Escalation part)	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2-2	GCT3013-01	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma (Expansion part)	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2-3	GCT3013-04	Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Japanese Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial with Expansion Cohorts (Dose Escalation Part and diffuse large B-cell lymphoma [DLBCL] cohort of the Monotherapy Expansion Part)	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	GEN3013 LBCL SCS	Statistical Analysis Plan for Summary of Clinical Safety	海外	社内資料	評価資料	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.3-2	GEN3013 LBCL SCS	Clinical Safety Summaries (MedDRA/J)	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.3-3	GEN3013 SCS -Tocilizumab	トシリズマブ用解析結果（GCT3013-04 Dose Escalation Part and Expansion Part [DLBCL and FL cohorts）	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4-1	GCT3013-01	Synoptic Study Report Summary of Safety Results from the Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) Cohort in the Monotherapy Expansion Part of the Trial A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma	海外	社内資料	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.4-2	GCT3013-04	Synoptic Study Report Summary of Safety Results from the Follicular Lymphoma (FL) Cohort in the Monotherapy Expansion Part of the Trial Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Japanese Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial with Expansion Cohorts	日本	社内資料	参考資料	有
5.3.5.4-3	GCT3013-01	Synoptic Study Report Summary of Safety Results from the Mantle Cell Lymphoma (MCL) Cohort in the Monotherapy Expansion Part of the Trial A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-4	C-3013-28D-R	Real-World Evidence Study Report OUTCOMES IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書：該当なし						
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.7-1	—	患者データ一覧表及び症例記録	—	社内資料	—	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-1	Abramson, J. S., Palomba, M. L., Gordon, L. I., Lunning, M. A., Wang, M., Arnason, J., Mehta, A., Purev, E., Maloney, D. G., Andreadis, C., et al. (2020). Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 396, 839-852.
5.4-2	Armitage, J. O., Gascoyne, R. D., Lunning, M. A., and Cavalli, F. (2017). Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 390, 298-310.
5.4-3	Barraclough, A., Bishton, M., Cheah, C. Y., Villa, D., and Hawkes, E. A. (2021). The diagnostic and therapeutic challenges of Grade 3B follicular lymphoma. Br J Haematol 195(1), 15-24.
5.4-4	Berry, D.A., Zhou, S., Higley, H., Mukundan, L., Fu, S., Reaman, G.H., et al. (2017). Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. JAMA Oncol 3(7), e170580.
5.4-5	Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., and Lister, T. A. (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 32, 3059-3068.
5.4-6	Coiffier, B., Altman, A., Pui, C. H., Younes, A., and Cairo, M. S. (2008). Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 26, 2767-2778.
5.4-7	Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepeu, G., Plantier, I., Castaigne, S., Lefort, S., Marit, G., Macro, M., Sebban, C., Belhadj, K., Bordessoule, D., Fermé, C., and Tilly, H. (2010). Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 116(12), 2040-2045.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-8	Coiffier, B., and Sarkozy, C. (2016). Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016(1), 366-378.
5.4-9	Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., Link, B. K., Hay, A., Cerhan, J. R., Zhu, L., et al. (2017). Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 130, 1800-1808.
5.4-10	Dabrowska-Iwanicka, A., and Walewski, J. A. (2014). Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Curr Hematol Malig Rep 9(3), 273-283.
5.4-11	DeSilva, B., Smith, W., Weiner, R., Kelley, M., Smolec, J., Lee, B., Khan, M., Tacey, R., Hill, H., and Celniker, A. (2003). Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res 20, 1885-1900.
5.4-12	Devanarayan, V., Smith W.C., Brunelle, R.L., Seger M.E., Krug K., Bowsher R.R.. 2017. Recommendations for Systematic Statistical Computation of Immunogenicity Cut Points. The AAPS Journal, Vol. 19, No. 5: 1487-1498.
5.4-13	Dirks, N. L., and Meibohm, B. (2010). Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 49, 633-659.
5.4-14	Dubois, S., Viailly, P. J., Mareschal, S., Bohers, E., Bertrand, P., Ruminy, P., Maingonnat, C., Jais, J. P., Peyrouze, P., Figeac, M., Molina, T. J., Desmots, F., Fest, T., Haioun, C., Lamy, T., Copie-Bergman, C., Brière, J., Petrella, T., Canioni, D., Fabiani, B., Coiffier, B., Delarue, R., Peyrade, F., Bosly, A., André, M., Ketterer, N., Salles, G., Tilly, H., Leroy, K., and Jardin, F. (2016). Next-Generation Sequencing in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Highlights Molecular Divergence and Therapeutic Opportunities: a LYSA Study. Clin Cancer Res 22(12), 2919-2928.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-15	Engelberts, P. J., Hiemstra, I. H., de Jong, B., Schuurhuis, D. H., Meesters, J., Beltran Hernandez, I., Oostindie, S. C., Neijssen, J., van den Brink, E. N., Horbach, G. J., et al. (2020). DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing. EBioMedicine 52, 102625.
5.4-16	Ferl GZ, Reyes A, Sun LL, et al. A Preclinical Population Pharmacokinetic Model for Anti-CD20/CD3 T-Cell Dependent Bispecific Antibodies. Clin Transl Sci. 2018;11: 296-304.
5.4-17	Findlay, J.W., Smith, W.C., Lee, J.W., Nordblom, G.D., Das, I., DeSilva, B.S., Khan, M.N., and Bowsher, R.R. (2000). Validation of immunoassays for bioanalysis: a pharmaceutical industry perspective. J Pharm Biomed Anal 21, 1249-1273.
5.4-18	Geng,, D., Shankar, G., Schantz, A., Rajadhyaksha, M., Davis, H., and Wagner, C.. 2005. Validation of immunoassays used to assess immunogenicity to therapeutic monoclonal antibodies. J Pharm Biomed Anal 39: 364-375.
5.4-19	Ghielmini, M., Vitolo, U., Kimby, E., Montoto, S., Walewski, J., Pfreundschuh, M., Federico, M., Hoskin, P., McNamara, C., Caligaris-Cappio, F., Stilgenbauer, S., Marcus, R., Trneny, M., Dreger, P., Montserrat, E., and Dreyling, M.; Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma. (2013). ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ann Oncol 24(3), 561-576.
5.4-20	Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C., Trneny, M., Bosly, A., Ketterer, N., Shpilberg, O., Hagberg, H., Ma, D., Brière, J., Moskowitz, C. H., and Schmitz, N. (2010). Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 28(27), 4184-4190.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-21	Gupta, S., Indelicato, S.R., Jethwa, V., Kawabata, T., Kelley, M., Mire-Sluis, A.R., Richards, S. M., Rup, B., Shores, E., Swanson, S.J., and Wakshull, E.. 2007. Recommendations for the design, optimization, and qualification of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody responses elicited to biological therapeutics. J Immunol Methods 321: 1-18.
5.4-22	Hans, C. P., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., Gascoyne, R. D., Delabie, J., Ott, G., Müller-Hermelink, H. K., Campo, E., Braziel, R. M., Jaffe, E. S., Pan, Z., Farinha, P., Smith, L. M., Falini, B., Banham, A.H., Rosenwald, A., Staudt, L. M., Connors, J. M., Armitage, J. O., and Chan, W. C. (2004). Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 103(1), 275-282.
5.4-23	Kelley, M., and DeSilva, B. (2007). Key elements of bioanalytical method validation for macromolecules. AAPS J 9, E156-163.
5.4-24	Kurtz, D.M., Scherer, F., Jin, M.C., Soo, J., Craig, A.F.M., Esfahani, M.S., et al. (2018). Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 36, 2845-2853.
5.4-25	Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., Grupp, S. A., and Mackall, C. L. (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 124, 188-195.
5.4-26	Lee, D. W., Santomasso, B. D., Locke, F. L., Ghobadi, A., Turtle, C. J., Brudno, J. N., Maus, M. V., Park, J. H., Mead, E., Pavletic, S., et al. (2019). ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 25, 625-638.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-27	Lehmberg, K., Nichols, K. E., Henter, J. I., Girschikofsky, M., Greenwood, T., Jordan, M., Kumar, A., Minkov, M., La Rosée, P., and Weitzman, S. (2015). Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. Haematologica 100, 997-1004.
5.4-28	Li, S., Young, K. H., and Medeiros, L. J. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology 50(1), 74-87.
5.4-29	Li, D., Lee, D., Dere, R. C., Zheng, B., Yu, S. F., Fuh, F. K., Kozak, K. R., Chung, S., Bumbaca Yadav, D., Nazzal, D., Danilenko, D., Go, M. A. T., Williams, M., Polson, A. G., Poon, K. A., and Prabhu, S. (2019). Evaluation and use of an anti-cynomolgus monkey CD79b surrogate antibody-drug conjugate to enable clinical development of polatuzumab vedotin. Br J Pharmacol 176(19), 3805-3818.
5.4-30	Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., Lin, Y., Braunschweig, I., Hill, B. T., Timmerman, J. M., Deol, A., Reagan, P. M., Stiff, P., Flinn, I. W., Farooq, U., Goy, A., McSweeney, P. A., Munoz, J., Siddiqi, T., Chavez, J. C., Herrera, A. F., Bartlett, N. L., Wiezorek, J. S., Navale, L., Xue, A., Jiang, Y., Bot, A., Rossi, J. M., Kim, J. J., Go, W. Y., and Neelapu, S. S. (2019). Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 20(1), 31-42.
5.4-31	Longhitano, A. P., Slavin, M. A., Harrison, S. J., and Teh, B. W. (2021). Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: Bridging the knowledge gap. Blood Rev 49, 100810.
5.4-32	Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. (2000).The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities. Pathol Int 50(9), 696-702.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-33	Mascelli, M. A., Zhou, H., Sweet, R., Getsy, J., Davis, H. M., Graham, M., and Abernethy, D. (2007). Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol 47, 553-565.
5.4-34	Mire-Sluis, A.R., Barrett, Y.C., Devanarayan, V., Koren, E., Liu, H., Maia, M., Parish, T., Scott, G., Shankar, G., Shores, E., Swanson, S.J., Taniguchi, G., Wierda, D., and Zuckerman, L.A.. 2004. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods 289: 1-16.
5.4-35	Mottok, A., Hung, S. S., Chavez, E. A., Woolcock, B., Telenius, A., Chong, L. C., Meissner, B., Nakamura, H., Rushton, C., Viganò, E., et al. (2019). Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 134(10), 802-813.
5.4-36	Munshi, N.C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K.C., Neri, P., Paiva, B., Samur, M., et al. (2020). A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv 4, 5988-5999.
5.4-37	Nagele, V., Kratzer, A., Zugmaier, G., Holland, C., Hijazi, Y., Topp, M. S., Gokbuget, N., Baeuerle, P. A., Kufer, P., Wolf, A., and Klinger, M. (2017). Changes in clinical laboratory parameters and pharmacodynamic markers in response to blinatumomab treatment of patients with relapsed/refractory ALL. Exp Hematol Oncol 6, 14.
5.4-38	Neelapu, S. S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F. L., Komanduri, K. V., Lin, Y., Jain, N., Daver, N., et al. (2017). Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol.
5.4-39	Pott, C., Hoster, E., Delfau-Larue, M.H., Beldjord, K., Böttcher, S., Asnafi, V., et al. (2010). Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. Blood 115, 3215-3223.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-40	Pott, C., Sehn, L.H., Belada, D., Gribben, J., Hoster, E., Kahl, B., et al. (2020). MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. Leukemia 34, 522-532.
5.4-41	Relander, T., Johnson, N. A., Farinha, P., Connors, J. M., Sehn, L. H., and Gascoyne, R. D. (2010). Prognostic Factors in Follicular Lymphoma. J Clin Oncol 28(17), 2902-2913.
5.4-42	Rosenthal, A., and Younes, A. (2017). High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. Blood Rev 31(2), 37-42.
5.4-43	Said, J. W. (2013). Aggressive B-cell lymphomas: how many categories do we need? Mod Pathol Suppl 1(0 1), S42-56.
5.4-44	Saito, E., and Matsuoka, J. (2020). International comparison of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma incidence. Jpn J Clin Oncol 50(1), 96-97.
5.4-45	Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann P., McGuirk, J. P., Jäger, U., Jaglowski, S., Andreadis, C., Westin, J. R., Fleury, I., Bachanova, V., Foley, S. R., Ho, P. J., Mielke, S., Magenau, J. M., Holte, H., Pantano, S., Pacaud, L. B., Awasthi, R., Chu, J., Anak, Ö., Salles, G., and Maziarz, R. T.; JULIET Investigators. (2019). Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 380(1), 45-56.
5.4-46	Schuster, S. J., Tam, C. S., Borchmann, P., Worel, N., McGuirk, J. P., Holte, H., Waller, E. K., Jaglowski, S., Bishop, M. R., Damon, L. E., Foley, S. R., Westin, J. R., Fleury, I., Ho, P. J., Mielke, S., Teshima, T., Janakiram, M., Hsu, J. M., Izutsu, K., Kersten, M. J., Ghosh, M., Wagner-Johnston, N., Kato, K., Corradini, P., Martinez-Prieto, M., Han, X., Tiwari, R., Salles, G., and Maziarz, R. T. (2021). Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 22(10), 1403-1415.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-47	Sehn, L. H., Herrera, A. F., Flowers, C. R., Kamdar, M. K., McMillan, A., Hertzberg, M., Assouline, S., Kim, T. M., Kim, W. S., Ozcan, M., Hirata, J., Penuel, E., Paulson, J. N., Cheng, J., Ku, G., and Matasar, M. J. (2020). Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 38(2), 155-165.
5.4-48	Sehn, L. H., and Salles, G. (2021). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 384, 842-858.
5.4-49	Shankar, G., Devanarayan, V., Amaravadi, L., Barrett, Y. C., Bowsher, R., Finco-Kent, D., Fiscella, M., Gorovits, B., Kirschner, S., Moxness, M., et al. (2008). Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal 48, 1267-1281.
5.4-50	Shankland, K. R., Armitage, J. O., and Hancock, B. W. (2012). Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 380, 848-857.
5.4-51	Stevenson, L., Kelley, M., Gorovits, B., Kingsley, C., Myler, H., Osterlund, K., Muruganandam, A., Minamide, Y., and Dominguez, M. (2014). Large molecule specific assay operation: recommendation for best practices and harmonization from the global bioanalysis consortium harmonization team. Aaps j 16, 83-88.
5.4-52	Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., et al. (2017). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th ed., Revised ed. WORLD HEALTH ORGANIZATION.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-53	Tabrizi, M. A., Tseng, C. M., and Roskos, L. K. (2006). Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today 11, 81-88.
5.4-54	Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., Walewski, J., André, M., Johnson, P. W., Pfreundschuh, M., and Ladetto, M. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26 Suppl 5, v116-125.
5.4-55	Tokunaga, T., Tomita, A., Sugimoto, K., Shimada, K., Iriyama, C., Hirose, T., Shirahata-Adachi M., Suzuki, Y., Mizuno, H., Kiyoi, H., Asano, N., Nakamura, S., Kinoshita, T., and Naoe, T. (2014). De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow cytometry-negative phenotype: molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. Cancer Sci 105(1), 35-43.
5.4-56	Topp, M. S., Gokbuget, N., Stein, A. S., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R. C., Dombret, H., Fielding, A. K., Heffner, L., Larson, R. A., et al. (2015). Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 16, 57-66.
5.4-57	Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N., Gill, D., Linch, D., Trneny, M., Milpied, N., Radford, J., Ketterer, N., Shpilberg, O., Dührsen, U., Ma, D., Brière, J., Thieblemont, C., Salles, G., Moskowitz, C. H., Glass, B., and Gisselbrecht, C.. (2016). Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 51(1), 51-57.
5.4-58	Varadarajan I, Kindwall-Keller TL, Lee DW. Management of cytokine release syndrome. In: Chimeric antigen receptor T-cell therapies for cancer (Chapter 5). Elsevier 2020.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-59	Vercellino, L., Di Blasi, R., Kanoun, S., Tessoulin, B., Rossi, C., D'Aveni-Piney, M., Obéric, L., Bodet-Milin, C., Bories, P., Olivier, P., et al. (2020). Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 4, 5607-5615.
5.4-60	Viswanathan, C.T., Bansal, S., Booth, B., DeStefano, A.J., Rose, M.J., Sailstad, J., Shah, V. P., Skelly, J.P., Swann, P.G., and Weiner, R. (2007). Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res 24, 1962-1973.
5.4-61	Zelenetz, A. D., Gordon, L. I., Abramson, J. S., Advani, R. H., Andreadis, B., Bartlett, N. L., Budde, L. E., Caimi, P. F., Chang, J. E., Christian, B., De Vos, S., Dholaria, B., Fakhri, B., Fayad, L. E., Habermann, T. M., Hamid, M. S., Hernandez-Ilizaliturri, F., Hu, B., Kaminski, M. S., Kelsey, C. R., Khan, N., King, R., Krivacic, S., LaCasce, A. S., Lim, M., Narkhede, M., Rabinovitch, R., Ramakrishnan., P., Reid, E., Roberts, K. B., Saeed, H., Smith, S. D., Svoboda, J., Swinnen, L. J., Tuscano, J., Vose, J. M., Dwyer, M. A., and Sundar, H. (2022). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas, Version 4.
5.4-62	Zhou, H., and Mascelli, M. A. (2011). Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions. Annu Rev Pharmacol Toxicol 51, 359-372.
5.4-63	Gerwing, M., Herrmann, K., Helfen, A., et al. (2019). The beginning of the end for conventional RECIST – novel therapies require novel imaging approaches. Nat Rev Clin Oncol 16, 442-458.
5.4-64	Wolchok, J. D., Hoos, A., O'Day, S., Weber, J. S., Hamid, O., Lebbé, C., Maio, M., Binder, M., Bohnsack, O., Nichol, G., et al. (2009). Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 15, 7412-7420.