

キムリア点滴静注に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
ノバルティスファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

目次	2
表一覧	2
略号一覧	4
用語の定義一覧	4
1 起原又は発見の経緯	5
2 目標適応症について	6
2.1 病態	6
2.1.1 ALL	6
2.1.2 DLBCL	7
2.2 治療の現状及び課題	7
2.2.1 小児 ALL	7
2.2.2 DLBCL	7
2.3 本製品の治療上の位置付け	8
2.3.1 小児 ALL	8
2.3.2 DLBCL	8
3 開発の経緯	9
3.1 品質に関する試験	9
3.2 非臨床に関する試験	10
3.2.1 薬理試験	10
3.2.2 薬物動態試験	10
3.2.3 毒性試験	11
3.3 臨床試験	11
3.3.1 外国の臨床開発の経緯	11
3.3.2 国内の臨床開発の経緯	12
3.3.3 小児 ALL	15
3.3.4 DLBCL	16
4 特徴及び有用性	16
5 まとめ	19
6 参考文献	22

表一覧

Table 3-1	国内出荷試験項目	10
Table 3-2	Orphan, Breakthrough therapy, PRIME の指定状況	12
Table 3-3	再発又は難治性の小児 ALL に対する臨床データパッケージ	13
Table 3-4	再発又は難治性の DLBCL に対する臨床データパッケージ	14

Table 3-5	本邦での希少疾病用再生医療等製品の指定状況.....	15
-----------	----------------------------	----

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
B-ALL	acute B cell lymphoblastic leukemia	B 細胞性急性リンパ芽球性白血病
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic/lymphoid leukemia	慢性リンパ性白血病
CR a)	complete remission	完全寛解（小児 ALL の場合）
CR b)	complete response	完全奏効（DLBCL の場合）
CRI	complete remission with incomplete blood count recovery	血球数回復が不完全な完全寛解
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
EQ VAS	EuroQol visual analogue scale	—
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions	—
FACT-G	functional assessment of cancer therapy-general	—
FACT-Lym	functional assessment of cancer therapy-lymphoma	—
FACT-TOI	FACT-Lym trial outcome index	—
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植（同種 SCT 及び自家 SCT の両方を指す）
IND	investigational new drug (application)	—
IRC	Independent Review Committee	独立審査委員会
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
ORR a)	overall remission rate	完全寛解率（小児 ALL の場合）
ORR b)	overall response rate	全奏効率（DLBCL の場合）
OS	overall survival	全生存期間
PCS	physical component summary	身体機能スコア
PedsQL	Pediatric Quality of Life questionnaire	—
PR	partial response	部分奏効
PRIME	PRiority MEDicines	—
QOL	quality of life	生活の質
RP	role physical	日常役割機能
scFV	single chain antibody fragment	単鎖可変領域フラグメント
SF-36	Short Form 36 health survey	—

用語の定義一覧

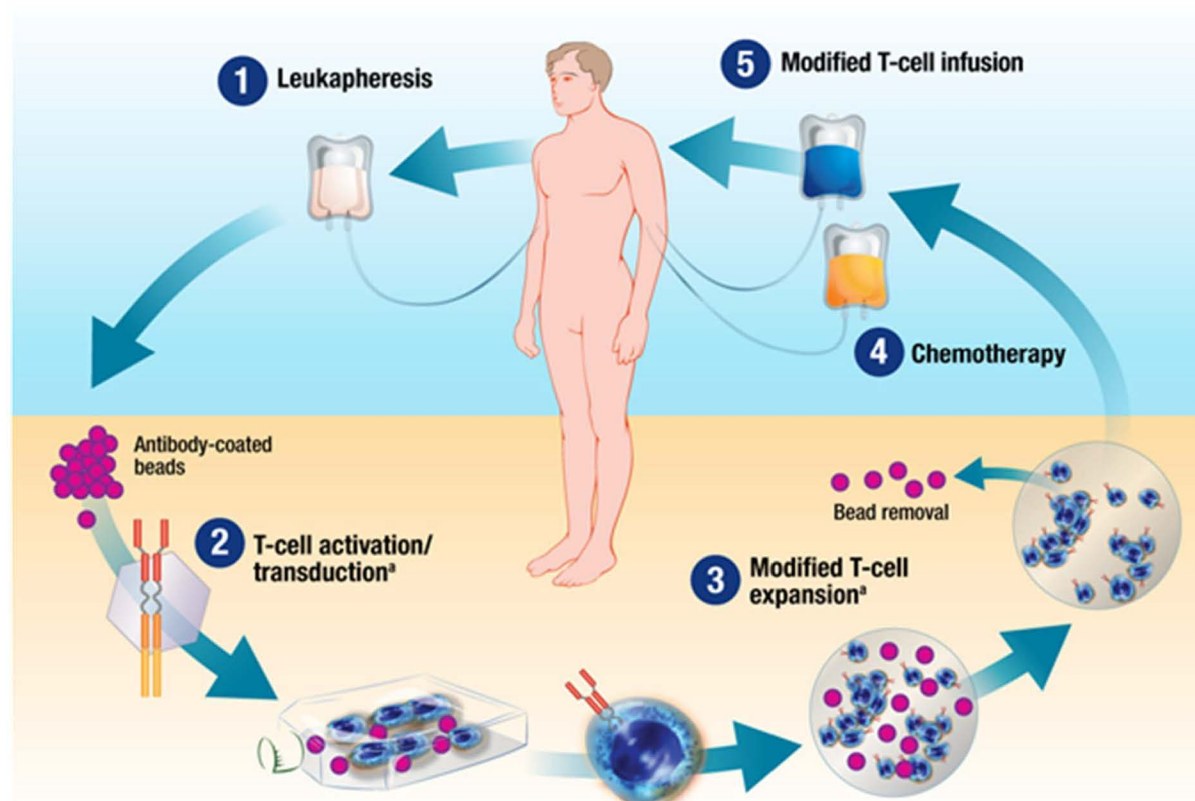
略号	定義
CTL019	開発コード若しくは CAR 発現 T 細胞を主成分とする細胞加工製品
小児 ALL	若年成人 B 細胞性 ALL を含む 1 歳から 25 歳までの B 細胞性 ALL

1 起原又は発見の経緯

CTL019 は、*ex vivo* でレンチウイルスベクターを用いて抗 CD19 キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor, CAR) 発現遺伝子を患者自身の T 細胞に導入した、CAR 発現生 T 細胞を主成分とする細胞加工製品である。CAR は CD19 を認識するマウス由来の単鎖 Fv 抗体、ヒト CD8 α ヒンジ及び膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナル伝達ドメインである CD3- ξ 及び 4-1BB (CD137) から構成される。CD3- ξ は T 細胞の活性化と抗腫瘍作用の誘導に重要な役割を果たし、4-1BB は T 細胞の増殖と持続性を増強する働きがある。CD19 を発現した細胞を CTL019 が認識すると、主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex, MHC) とは非依存的に T 細胞の増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃、導入 T 細胞を持続させるシグナルが伝達される。このように CAR 発現 T 細胞は患者体内で増殖しながら CD19 を特異的に認識し、T 細胞の細胞傷害活性によって B 細胞性の腫瘍細胞を死滅させ、寛解が長期に持続すると考えられている (Milone et al. 2009, Shuford et al. 1997, Pulle et al. 2006)。

CTL019 による治療の概略を Figure 1-1 に示す。白血球アフェレーシスにより患者から採取した T 細胞は採取施設で凍結され細胞処理施設に送られ [1]、レンチウイルスベクターを用い遺伝子導入が行われる [2]。次に CAR 発現 T 細胞を *ex vivo* で培養増殖させ [3]、リンパ球除去化学療法を行った後 [4]、CTL019 を患者へ輸注する [5]。輸注された CAR 発現生 T 細胞が B 細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を発揮する。

Figure 1-1 CTL019 による治療の概略



CTL019 はペンシルベニア大学にて開発され、ノバルティス社は、2012 年●月に CTL019 を用いた治療法の開発と実用化に向けペンシルベニア大学とライセンス契約を締結し、再発又は難治性の B 細胞性腫瘍等に対する開発を進めている。米国では 2017 年 8 月に小児（25 歳以下）の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）の適応について製造販売承認を取得しており、欧州では同年 11 月に製造販売承認申請を行い、2018 年 2 月現在承認審査中である。成人のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）の適応については、米国及び欧州にて 2017 年 10 月及び 11 月に製造販売承認申請をそれぞれ行い、現在承認審査中であり、2018 年 2 月現在承認されている国又は地域はない。

2 目標適応症について

2.1 病態

2.1.1 ALL

ALL は、骨髄のリンパ系前駆細胞が腫瘍化により過剰に増殖し、急速に進行する疾患であり、B 細胞性 ALL (B-ALL) は ALL の約 80% を占める。ALL は小児で高頻度にみられ、2～5 歳をピークに 60% の患者は 20 歳未満で診断される。国内における ALL の総患者数は約 5,000 人と報告されており、希少疾病（5 万人未満）に分類される。

小児の ALL 患者の約 20%は再発し、再発した場合、ほとんどの患者は最終的にこの疾患により死亡に至る。小児の ALLは小児がんの死因の第1位であり、特に再発又は難治性〔初発難治性（>2 レジメンの化学療法を受けても完全寛解（complete remission, CR）が得られない）又は化学療法難治性（再発後に>1 レジメンの化学療法を受けても CR が得られない）〕の小児の ALL は全生存期間（overall survival, OS）（中央値）が3～6 ヶ月と予後不良の疾患である[2.5-1 項]。

なお、以降、若年成人 B-ALL を含む 1 歳から 25 歳までの B-ALL を小児 ALL と表記した。

2.1.2 DLBCL

DLBCL は、月単位で病勢が進行する中悪性度の非ホジキンリンパ腫である。DLBCL は全身のさまざまな臓器から発生し、リンパ節腫大、節外病変、全身症状（発熱、体重減少、寝汗）等の症状が認められる。DLBCL はあらゆる年齢層で発症するが、発症率は年齢とともに増加し、半数以上の患者は 60 歳以上で診断される。悪性リンパ腫の総患者数は 2014 年時点で 64,000 人と推計され、約 33%が DLBCL であることから総患者数は約 21,000 人と推計され、希少疾病（5 万人未満）に分類される。再発又は難治性の DLBCL 患者では自家造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）を実施できなかった場合あるいは自家 HSCT 実施後 1 年以内に再発した場合の予後は不良であり、OS（中央値）は 4.4～6.3 ヶ月とされている[2.5-1 項]。

2.2 治療の現状及び課題

2.2.1 小児 ALL

再発又は難治性の小児 ALL に対する治療の最終的な目標は、治癒を目指すことであり、特に予後と関連があるとされている骨髄の微小残存病変（minimal residual disease, MRD）が陰性となるような深い寛解の持続を目指すこととなる。現在、再発又は難治性の小児 ALL に対する治療選択肢としては大量化学療法に続く同種 HSCT、救済化学療法、免疫療法、支持療法等がある。このうち唯一治癒が期待できるのは同種 HSCT であるが、同種 HSCT であっても効果は限定的である。また、現在国内では再発又は難治性の小児 ALL に対する治療薬としてクロファラビンが承認されているが、その完全寛解率（overall remission rate, ORR）は 20%, OS の中央値（範囲）は 13（1～89）週であり、十分な成績は得られていない（Jeha et al. 2006）。さらに通常治療のために長期入院が必要であり、化学療法等による副作用や合併症等のため日常生活が制限され、生活の質（quality of life, QOL）が低いことも課題となっている。このように、再発又は難治性の小児 ALL 患者に対しては、これまでのところ、長期に深い寛解を持続させ、同種 HSCT を実施しなくても治癒をもたらすことが期待できる治療法はない。

2.2.2 DLBCL

再発又は難治性の DLBCL に対する二次治療としては、救済化学療法と奏効が得られた場合にそれに続く大量化学療法後に自家 HSCT を行うことが標準療法である（Tilly et al.2015）。しかし、再発又は難治性の DLBCL 患者の約 50%は年齢や合併症等が理由で自家 HSCT 併用大量化学療法

の適応とはならない。さらに移植適応であっても、約 50%の患者は救援化学療法によって奏効が得られず自家 HSCT 併用大量化学療法を行うことができない。自家 HSCT 併用大量化学療法を受けた場合でも治癒できるのは 40%であり、残り 60%の患者は移植後に再発する[2.5-1 項]。

これらの患者に対しては治癒をもたらす標準的治療法はなく主に救援化学療法が用いられるが、全奏効率（overall response rate, ORR）は 26%～39%、完全奏効（complete response, CR）率は 7%～27%と十分な成績は得られていない（Van den Neste et al. 2016, Crump et al. 2017）。このように、再発又は難治性で自家 HSCT に適応がないか、又は自家 HSCT 後に再発した DLBCL 患者に対しては、これまでのところ、持続的な奏効を得て長期予後の改善につなげることができる治療法はない。

2.3 本製品の治療上の位置付け

2.3.1 小児 ALL

再発した小児の ALL 患者の多く（85%超）は 2 回目の寛解に至るものの寛解が維持されず、再発例の多くは死亡に至る。さらに、再発又は難治性の小児 ALL 患者は化学療法等による副作用や合併症等のため日常生活が制限され、QOL が低い。したがって、再発又は難治性の小児 ALL 患者に対して深い寛解と持続を得ることで生命予後を改善するとともに、正常造血を維持することによる感染症や出血、腫瘍増大による臓器機能障害を防ぎ、日々の QOL を改善させることが重要であると考えられている。

後述するとおり、これまでに実施した国際共同第 II 相試験（B2202 試験）、外国第 II 相試験（B2205J 試験）及び外国第 I 相試験（B2101J 試験）の成績から、HSCT を含む前治療に抵抗性で他に治療選択肢のない再発又は難治性の小児 ALL 患者に対し、CTL019 の高い完全寛解率と深い分子生物学的寛解、並びに寛解の持続が確認された。このことから、CTL019 は再発又は難治性の小児 ALL 患者に対して新たな治療選択肢を提供することができる製品であると考えられる。

2.3.2 DLBCL

再発又は難治性で自家 HSCT に適応がないか、又は自家 HSCT 後に再発した DLBCL 患者では、CR 率は長期にわたる奏効の持続に関連があるとされており、持続的な奏効を得て長期予後の改善につなげることが治療上の重要な課題である。

後述するとおり、これまでに実施した国際共同第 II 相試験（C2201 試験）の成績から、治療選択肢の限られている再発又は難治性の DLBCL で自家 HSCT の適応がないか、又は自家 HSCT 後に再発した患者に対し、CTL019 の高い有効性（持続的な奏効）が確認された。このことから、CTL019 は再発又は難治性で自家 HSCT に適応がないかあるいは自家 HSCT 後に再発した DLBCL 患者に対して新たな治療選択肢を提供することができる製品であると考えられる。

3 開発の経緯

ノバルティス社は2012年●月に CTL019 を用いた治療法の開発と実用化に向けペンシルベニア大学とライセンス契約を締結し、再発又は難治性の B 細胞性腫瘍等に対する開発を開始した。本製品の「CD19 陽性再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病」及び「CD19 陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」の適応取得のための開発の経緯図を Figure 3-1 に示す。

Figure 3-1 開発経緯図

試験項目			年	2012 (H24)	2013 (H25)	2014 (H26)	2015 (H27)	2016 (H28)	2017 (H29)	2018 (H30)
品質	物理化学的性質及び 生物学的性質	外国/製剤：物理化学的性質及び生物学的 性質に関する試験								
	規格及び試験方法	外国/製剤：規格試験方法								
	安定性	外国/製剤：安定性試験								
細胞 動態	分析法及び バリデーション報告書	外国/分析法及びバリデーション								
臨床	非対照試験	国際共同/B2202試験（小児ALL）								
		外国/B2205J試験（小児ALL）								
		国際共同/G2201試験（DLBCL）								
治験相談（記録有）		医薬品第Ⅰ相試験終了後相談（P3340）								
		再生医療等製品事前面談（再前9号）								
		再生医療等製品等の品質及び安全性に係 る相談（再戦確P1、再戦確P1-2号）								
		医薬品対面助言事後相談（後34号）								
		再生医療等製品事前面談（再前57号）								
		再生医療等製品事前面談（再前144号）								
		再生医療等製品申請前相談（再P73、再P7 4）								

評価資料のみ

3.1 品質に関する試験

CTL019 の品質に関する試験は、ノバルティス社が外国で実施した。

CTL019 の特性解析として、物理化学的性質及び生物学的性質の解析を実施した。CTL019 の規格及び試験方法については、細胞加工製品である CTL019 の特性を踏まえ、可能なものは医薬品規制調和国際会議で合意された各種ガイドラインを参照して試験を実施し、その成績に基づき設定された外国の規格及び試験方法を整備した。

凍結した CTL019 の安定性試験は、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
を用いて実施した。この試験結果により、凍結バッグに充填し、液体窒素気相下で保存する場合の CTL019 の有効期間を 9 ヶ月とした。なお、長期安定性試験は継続して実施する。

国内出荷試験について

CTL019 では、最終製品の凍結後に国内で[]試験及び[]試験を実施することは[]もあり[]困難であることから、20[]年[]月[]日に国内出荷試験項目について[]にて確認した（[]平成[]年[]月[]日）。その結果を踏まえ、[]

Table 3-1 に示す国内出荷試験を実施し、に規定されるについて、のをとして出荷する予定である。

Table 3-1 国内出荷試験項目

--

3.2 非臨床に関する試験

非臨床に関する試験は、ペンシルベニア大学及びノバルティス社が外国で実施した。

3.2.1 薬理試験

遺伝子改変細胞株及び患者由来腫瘍細胞を用いた *in vitro* 試験において、CTL019 の機能活性を評価した。これらの標的細胞には、遺伝子改変細胞株として野生型 CD19 陰性 K562 細胞に対して CD19 を発現するように遺伝子改変した K562 細胞 (K562-CD19 陽性)、患者由来腫瘍細胞として患者由来の初代培養 B-ALL CD19 陽性腫瘍細胞をそれぞれ用いた。また、患者由来の初代培養 B-ALL ヒト腫瘍細胞を移植した免疫不全マウスモデルを用いて *in vivo* 試験を実施、CTL019 の用量、分布及び生体毒性を評価した。さらに CTL019 の薬理学的特性を把握するため、*in vitro* 及び *in vivo* における補助的試験を実施した。

その結果、CTL019 で発現している CAR のマウス抗 CD19 単鎖可変領域フラグメント (single chain antibody fragment, scFv) は、CD19 に特異性であることが示された。また、*in vitro* 及び *in vivo* において、抗 CD19 scFv、CD3-シグナル伝達ドメイン、及び 4-1BB (CD137) 共刺激ドメインの CAR 構造を有する CTL019 の抗腫瘍効果が示された。

なお、標準的な安全性薬理試験は実施しなかった。免疫不全マウスを用いた毒性試験において心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する CAR 発現 T 細胞投与の影響は認められなかった。また、CD19 は血液中及びリンパ組織内の B 細胞上のみに発現すること、及び本治療法の作用機序が標的抗原特異的な T 細胞介在性の細胞傷害であることから、CTL019 が標準的な安全性薬理試験で評価される生理機能に影響を与える可能性は極めて低いものと考えられる。

3.2.2 薬物動態試験

免疫不全マウスにおけるキメラ T 細胞の毒性を評価するための毒性試験の一環として、CAR 発現 T 細胞の *in vivo* 持続性及び生体内分布を評価した。免疫不全マウスにヒト急性 B-ALL を移植し、その 2 週間後に CAR 発現 T 細胞を漸増用量で注入し、免疫組織化学的検査及びベクターのポリメラーゼ連鎖反応により生体内分布を検討した。その結果 CTL019 は、脾臓、肺、腎臓、及び骨髄といったさまざまな器官で認められ、全身に分布していることが明らかとなった。

3.2.3 毒性試験

非臨床安全性評価では、主要な安全性上の懸念事項である CAR 発現 T 細胞の制御不能な細胞増殖の有無並びに用量に関連した毒性、生体内分布及び持続性を *in vitro* 又は *in vivo* 系を用いて検討した。 α CD19-BB- ζ (4-1BB 及び CD3- ζ 共刺激ドメインをもつ、すなわち CTL019) 又は α CD19- ζ のいずれかを導入した T 細胞の *in vitro* での増殖及び生存率のプロファイルを、CD3/CD28 活性化後の非遺伝子導入ドナー細胞と比較した。*In vivo* においては、重度の複合免疫不全を有する遺伝子改変マウスを用いた白血病異種移植モデルを用いて、ヒト B-ALL 細胞及び CD19 CAR 発現 T 細胞並びに対照細胞を移植して検討を行った。その結果、CTL019 及びそれに由来する T 細胞の制御不能の増殖は認められないことが *in vitro* 及び *in vivo* 試験にて示された。また、CTL019 及び使用されたベクターについて、がん原性の可能性は特定されなかった。さらに、CD19 以外のエピトープ（オフターゲット）との交差反応を示す証拠は認められなかった。

3.3 臨床試験

3.3.1 外国の臨床開発の経緯

CTL019 の臨床開発は、2010 年●月からペンシルベニア大学において再発又は難治性の B 細胞性腫瘍に対して開始された。その後、ノバルティス社は 2012 年●月に CTL019 を用いた治療法の開発と実用化へ向けペンシルベニア大学とライセンス契約を締結し、再発又は難治性の B 細胞性腫瘍等に対する開発を開始した。

初期の臨床試験である再発又は難治性の B 細胞性腫瘍 [慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic/lymphoid leukemia, CLL), 成人 ALL] 患者を対象とした第 I 相試験 (B2102J 試験) 並びに再発又は難治性の小児 ALL 患者を対象とした第 I/IIa 相試験 (B2101J 試験) では、非臨床試験結果を参考に、ヒトの総 T 細胞量に基づき CTL019 の開始用量を設定し、安全性の観点から用法を 3 回分割輸注 (全細胞用量の 10%, 30%, 60%) で開始した。これらの試験では多くの被験者が発熱等により 1 回あるいは 2 回しか輸注できなかったものの、1 回の輸注でも抗腫瘍効果が得られ、忍容性も認められた。さらにその他の再発又は難治性の B 細胞性腫瘍 (CLL, 非ホジキンリンパ腫) に対して第 II 相試験 (A2201 試験, A2101J 試験) を実施した結果、CTL019 の高い抗腫瘍効果がみられ、かつ安全性は管理可能であることが示唆された。これらの結果を踏まえノバルティス社はピボタル試験として再発又は難治性の小児 ALL を対象とした B2202 試験、再発又は難治性の成人の DLBCL を対象とした C2201 試験をそれぞれ 2015 年 4 月及び 2015 年 7 月から国際共同第 II 相試験として開始した。

B2202 試験の主要評価項目の中間解析 (CTL019 を輸注された最初の 50 名が輸注から 3 ヶ月の追跡調査を完了したか又は早期に中止した時点の解析, データカットオフ日: 20●年●月●日) の結果、主要評価項目が達成されたため、米国では B2202 試験の本中間解析結果に基づき 2017 年 2 月に製造販売承認申請を行い、2017 年 8 月に「Patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse」の適応で承認を得た。

欧州では B2202 試験の主要評価項目の主解析結果（CTL019 を輸注された全被験者が輸注から 3 ヶ月の追跡調査を完了したか又は早期に中止した時点の解析，データカットオフ日：2017 年 4 月 25 日）に基づき 2017 年 11 月に製造販売承認申請を行い，2018 年 8 月に「Paediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse」の適応で承認を得た。

さらに，C2201 試験の主要評価項目の主解析〔主要コホート（米国の製造施設で製造された CTL019 を使用）において CTL019 を輸注された約 80 名が輸注から 3 ヶ月の追跡調査を完了したか又は早期に中止した時点，データカットオフ日：2017 年 3 月 8 日〕の結果に基づき，米国及び欧州にて 2017 年 10 月及び 11 月に製造販売承認申請をそれぞれ行い，米国では 2018 年 5 月に「Adult patients with relapsed or refractory (r/r) large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from follicular lymphoma. Limitation of Use: KYMRIAH is not indicated for treatment of patients with primary central nervous system lymphoma.」の適応で，欧州では 2018 年 8 月に「Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy」の適応で承認された。

なお，2018 年 2 月時点での CTL019 の米国及び欧州における Orphan，Breakthrough therapy 及び PRIME の指定状況を Table 3-2 に示す。

Table 3-2 Orphan, Breakthrough therapy, PRIME の指定状況

地域	指定	対象	日付
米国	Orphan drug	Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	2014 年 1 月
	Orphan drug	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	2015 年 2 月
	Breakthrough therapy	r/r pediatric ALL	2016 年 4 月
	Breakthrough therapy	r/r DLBCL	2017 年 4 月
欧州	Orphan	B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma	2014 年 3 月
	PRIME	r/r pediatric B-cell ALL	2016 年 6 月
	Orphan	DLBCL	2016 年 10 月

r/r: relapsed or refractory

3.3.2 国内の臨床開発の経緯

国内では，20 年 月に B2202 試験に参加するにあたり医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と 相談を，その後 20 年 月及び 月にそれぞれ 及び を実施し， について確認した上で B2202 試験に参加した 薬機審長発第 号，平成 年 月 日） 号，平成 年 月 日） 号，平成 年 月 日）。また，C2201 試験についても DLBCL の治療方針等の民族的要因に国内外差は認められないことを確認した上で，日本から参加することとした。

さらに、本邦での臨床試験の開始に先立ち、2016年1月に[]と[]と相談を、その後2016年1月及び2月に[]を実施し、[]について確認した上で、本邦から国際協同治験に参加した（[] 薬機審長第[]号、平成26年1月1日）（[]号、薬機審長第[]号、平成26年1月1日）（[]号、平成26年1月1日）。

その後、B2202 試験及び C2201 試験にて全体集団及び日本人集団においても CTL019 の有効性及び安全性が確認されたことから、2016年1月に[]を実施し、本邦での再発又は難治性の小児 ALL 及び再発又は難治性の DLBCL に対する製造販売承認申請の[]を確認した（[] 薬機審長発第[]号、平成26年1月1日）（[] 薬機審長発第[]号、平成26年1月1日）。

機構との協議を踏まえた CTL019 の再発又は難治性の小児 ALL 及び再発又は難治性の DLBCL に対する製造販売承認申請における主な臨床データパッケージをそれぞれ Table 3-3 及び Table 3-4 に示す。

Table 3-3 再発又は難治性の小児 ALL に対する臨床データパッケージ

相	試験番号 治験依頼者	評価/ 参考	試験 デザイン	対象 登録・輸注被験者数 データカットオフ日	用法・用量	国内/ 外国
II	B2202 Novartis	評価	非盲検, 単群, 多 施設共同	小児の再発又は難治性の B 細胞性 ALL 患者 [年齢: 3 歳 (スクリー ニング時) ~21 歳 (初診時)] [中間解析] データカットオフ日: 2016年1 月1日 [主解析] データカットオフ日: 2017 年 4 月 25 日 登録: 92 名 輸注: 75 名 (うち日本人 2 名) [追加日本人データ] データカットオフ日: 2016年1月 1日 主解析以降に追加された日本人 (登録 6 名, 輸注 4 名) の解析	[CAR 発現生 T 細胞の目標用量] 体重 50 kg 以下の患者では体重 1 kg あたり $2.0 \sim 5.0 \times 10^6$ 個, 体重 50 kg 超の患者では体重を問わず $1.0 \sim 2.5$ $\times 10^8$ 個 出荷基準を満たしていれば以下の範 囲の細胞数の輸注も許容: 体重 50 kg 以下の患者では体重 1 kg あたり $0.2 \sim 5.0 \times 10^6$ 個, 50 kg 超 の患者では体重を問わず $0.1 \sim 2.5$ $\times 10^8$ 個 単回輸注	国際 共同
II	B2205J Novartis と Penn の共同 開発 (Penn IND) 29 名の輸注 後に Novartis IND に移管	評価	非盲検, 単群, 多 施設共同	小児の再発又は難治性の B 細胞性 ALL 又はリンパ腫患者 [年齢: 3 歳 (スクリーニング時) ~21 歳 (初診時)] 登録: 35 名 輸注: 29 名 データカットオフ日: 2016年1月 1日	[CAR 発現生 T 細胞の目標用量] 体重 50 kg 以下の患者では体重 1 kg あたり $2.0 \sim 5.0 \times 10^6$ 個, 体重 50 kg 超の患者では体重を問わず $1.0 \sim 2.5$ $\times 10^8$ 個 出荷基準を満たしていれば以下の範 囲の細胞数の輸注も許容:	外国

相	試験番号 治験依頼者	評価/ 参考	試験 デザイン	対象 登録・輸注被験者数 データカットオフ日	用法・用量	国内/ 外国
					体重 50 kg 以下の患者では体重 1 kg あたり $0.2 \sim 5.0 \times 10^6$ 個, 50 kg 超の患者では体重を問わず $0.1 \sim 2.5 \times 10^8$ 個 単回輸注	
I/ IIa	B2101J Novartis と Penn の共同 開発 (Penn IND)	参考	非盲検, 単群, 単 施設	小児の化学療法抵抗性又は難治性の CD19 陽性 B 細胞性腫瘍 (白血病又はリンパ腫) 患者 (年齢: 1 ~ 24 歳) 登録: 73 名 輸注: 62 名 データカットオフ日: 2017 年 10 月 10 日	総細胞数として $1.5 \times 10^7 \sim 5.0 \times 10^9$ 個 (体重 1 kg あたり $0.3 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$ 個) 分割輸注	外国

IND : Investigational new drug, Penn : ペンシルベニア大学

Table 3-4 再発又は難治性の DLBCL に対する臨床データパッケージ

相	試験番号 治験依頼者	評価/ 参考	試験 デザイン	対象 登録・輸注被験者数 データカットオフ日	用法・用量	国内/ 外国
II	C2201 Novartis	評価	非盲検, 単群, 多施設共同	再発又は難治性で自家 HSCT に適応がないか, あるいは自家 HSCT 後に再発又は増悪した DLBCL 患者 [中間解析] データカットオフ日: 2017 年 10 月 10 日 [主解析] データカットオフ日: 2017 年 3 月 8 日 登録: 147 名 投与: 99 名 (うち日本人 3 名) [主要コホートの有効性解析対象集団 81 名 (うち日本人 2 名)] [Update data] データカットオフ日: 2017 年 10 月 10 日 奏効した被験者を少なくとも 9 ヶ月間追跡した時点での解析 [12 month update data] データカットオフ日: 2017 年 12 月 8 日 奏効した被験者を少なくとも 12 ヶ月間追跡した時点での解析	[CAR 発現生 T 細胞の目標用量] 5.0×10^8 個 用量許容範囲: $1.0 \sim 5.0 \times 10^8$ 個 単回輸注	国際 共同

相	試験番号 治験依頼者	評価/ 参考	試験 デザイン	対象 登録・輸注被験者数 データカットオフ日	用法・用量	国内/ 外国
				[追加日本人データ] データカットオフ日：2017年4月25日 主解析以降に追加された日本人（登録 11名，輸注6名）の解析		

なお、2018年2月時点での本邦における希少疾病用再生医療等製品の指定状況を Table 3-5 に示す。

Table 3-5 本邦での希少疾病用再生医療等製品の指定状況

地域	指定	対象	日付
日本	希少疾病用再生医療等 製品 [指定番号：(28 再)第3号]	CD19 陽性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 CD19 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 CD19 陽性濾胞性リンパ腫	2016年5月

3.3.3 小児 ALL

3.3.3.1 外国第 II 相試験 (B2205J 試験)

2014年8月より、小児の再発又は難治性の B 細胞性 ALL 患者及び小児リンパ芽球性リンパ腫患者を対象に、単群、非盲検、多施設共同、第 II 相試験を実施した（登録例数：35 名，輸注例数：29 名）。主要評価項目は、CTL019 輸注後 6 ヶ月以内の完全寛解率（ORR）とした。ORR は CR 又は血球数回復が不完全な完全寛解（complete remission with incomplete blood count recovery, CRi）を達成した被験者の割合と定義した。ORR の評価は、小児 B 細胞性 ALL 患者では独立審査委員会（Independent Review Committee, IRC）判定、小児 B 細胞性急性リンパ芽球性リンパ腫患者では治験責任医師判定に基づいて実施した。IRC 判定に基づく CTL019 輸注後 6 ヶ月以内の ORR は 69.0%（20/29 名） [98.95% 信頼区間（confidence interval, CI）：43.6, 88.1; $p < 0.0001$] であり、IRC 評価と治験責任医師評価による ORR は一致していた。最も高頻度に認められた有害事象はサイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome, CRS）（89.7%, 26/29 名）であり、Grade 3 以上の CRS は 37.9%（11/29 名）、重篤な事象の CRS は 69.0%（20/29 名）に発現したが、死亡に至ったものはなかった。いずれの CRS も可逆的であり、支持療法や抗サイトカイン療法により管理可能であった。その他有害事象についても、いずれも標準治療や支持療法により管理可能であった。

3.3.3.2 国際共同第 II 相試験 (B2202 試験)

2015年4月より、小児の再発又は難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象に、単群、非盲検、多施設共同、第 II 相試験を実施した [登録例数：92 名，輸注例数：75 名（うち、日本人 2 名）]。主要評価項目は、IRC 判定に基づく輸注後 3 ヶ月以内の ORR（CR 又は CRi を達成した患者の割合）とした。主解析のデータカットオフ日時点（2017 年 4 月 25 日）で、IRC 判定に基づく CTL019 輸注後 3 ヶ月以内の ORR は 81.3%（61/75 名）（95% CI: 70.7, 89.4; $p < 0.0001$ ）であり、

45 名が CR, 16 名が CRi であった。IRC 評価と治験責任医師評価による ORR は同様であった。また、最も高頻度に認められた有害事象は CRS (77.3%, 58/75 名) であり, Grade 3 以上の CRS は 46.7% (35/75 名), 重篤な事象の CRS は 62.7% (47/75 名) に発現したが, 死亡に至ったものはなかった。いずれの CRS も可逆的であり, 支持療法や抗サイトカイン療法により管理可能であった。その他有害事象についても, いずれも標準治療や支持療法により管理可能であった。

3.3.4 DLBCL

3.3.4.1 国際共同第 II 相試験 (C2201 試験)

2015 年 7 月より, 再発又は難治性で, かつ自家 HSCT 後に再発又は増悪したか, あるいは自家 HSCT に適応のない DLBCL の成人患者を対象に, 単群, 非盲検, 多施設共同, 第 II 相試験を実施した [登録例数: 147 名, 輸注例数: 99 名 (うち, 日本人 3 名), 主要コホートの有効性解析対象集団: 81 名 (うち日本人 2 名)]。主要評価項目は Lugano 分類 (Cheson et al. 2014) を用いた IRC 判定に基づく全奏効率 (ORR) とした。ORR は CR 又は部分奏効 (partial response, PR) が得られた被験者の割合と定義した。主解析のデータカットオフ日時点 (2017 年 3 月 8 日) で, 主要コホートの有効性解析対象集団 (81 名) における IRC 判定に基づく ORR は 53.1% (43/81 名) (95% CI: 41.7, 64.3; $p < 0.0001$) であり, CR が 32 名, PR が 11 名であった。IRC 判定と治験責任医師判定による ORR は同様であった。また, 最も高頻度に認められた有害事象は CRS (57.6%, 57/99 名) であり, Grade 3 以上の CRS は 23.2% (23/99 名), 重篤な事象の CRS は 29.3% (29/99 名) に発現したが, 死亡に至ったものはなかった。いずれの CRS も可逆的であり, 支持療法や抗サイトカイン療法により管理可能であった。その他有害事象についても, いずれも標準治療や支持療法により管理可能であった。なお, 12 month update data (データカットオフ日: 2017 年 12 月 8 日) では, IRC 判定に基づく ORR は 51.6% (48/93 名) (95% CI: 41.0, 62.1) であり, 新たな安全性上の懸念は認められなかった。

4 特徴及び有用性

CTL019 は CAR 発現生 T 細胞を主成分とする細胞加工製品であり, 再発又は難治性の小児 ALL 及び再発又は難治性の DLBCL 患者に対する新規治療法である

CTL019 は, B 細胞表面の CD19 を標的とするように遺伝子改変された CAR 発現遺伝子を患者自身の T 細胞に導入した CAR 発現生 T 細胞を主成分とする細胞加工製品である。CD19 は B 細胞性腫瘍 (ALL や DLBCL を含む B リンパ球由来の悪性腫瘍) に対する有望な標的抗原であり, その発現は B 細胞とその前駆細胞に限定されている。CAR は CD19 に特異的な scFv 抗体と, 細胞内シグナル伝達ドメインである CD3- ζ 及び 4-1BB から構成される。この CD3- ζ は T 細胞の活性化と抗腫瘍作用の誘導に重要な役割を果たし, 4-1BB は T 細胞の増殖と持続性を増強する働きがある。CD19 を発現した細胞を CTL019 が認識すると, MHC 非依存的に T 細胞の増殖, 活性化,

標的細胞に対する攻撃，導入 T 細胞を持続させるシグナルが伝達される。このように CAR 発現 T 細胞は患者体内で増殖しながら CD19 を特異的に認識し，T 細胞の細胞傷害活性によって B 細胞性の腫瘍細胞を死滅させ，寛解が長期に持続すると考えられている。

以上より，新規治療法である CTL019 は，再発又は難治性の小児 ALL 及び再発又は難治性の DLBCL 患者に対して新たな治療機会を提供することができる製品であると考えられる。

CTL019 は再発又は難治性の小児 ALL 及び再発又は難治性の DLBCL 患者に対して持続的な深い寛解又は奏効を示す

小児 ALL

B2202 試験の主解析のデータカットオフ時点にて，IRC 判定に基づく輸注後 3 ヶ月以内の ORR は 81.3% (61/75 名) であった。また，骨髓 MRD 陰性寛解が得られた被験者の割合は 81.3% (61/75 名) であり，CR 又は CRi を達成した全被験者が輸注後 3 ヶ月以内に骨髓 MRD 陰性 (MRD < 0.01%) も達成した。加えて，ほとんどの被験者は CTL019 の輸注後の寛解が持続しており，CTL019 輸注後に抗悪性腫瘍剤や HSCT による新たな治療を受けていなかった。寛解期間中はデータカットオフ日時点でイベント数が少なく中央値は推定できず，12 ヶ月時点の推定寛解維持率は 58.5% であった。また 12 ヶ月時点の推定生存率は 76.4% であった。

DLBCL

C2201 試験の主解析のデータカットオフ時点にて，IRC 判定に基づく ORR は 53.1% (43/81 名) であった。また最良総合効果での CR は 39.5% (32/81 名)，PR は 13.6% (11/81 名) に認められた。ORR は 3 ヶ月時点で 38.3%，6 ヶ月時点で 37.0% であった。そのほとんどの判定は CR で，CR 率は 3 ヶ月時点で 32.1%，6 ヶ月時点で 30.4% と 3 ヶ月時点で CR が得られたほとんど (約 95%) の被験者は 6 ヶ月時点でも CR が持続していた。加えて，奏功期間はデータカットオフ日時点でイベント数が少なく中央値は推定できなかった。また奏効例では 6 ヶ月時点での推定奏功維持率は 74% であった。

CTL019 は再発又は難治性の小児 ALL 及び再発又は難治性の DLBCL 患者に対して臨床的に意義のある QOL の改善を示す

小児 ALL

B2202 試験の主解析のデータカットオフ時点にて，2 種類の患者報告アウトカム質問票 [Pediatric Quality of Life questionnaire (PedsQL)，European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) (Y)] を用いて QOL を評価した。PedsQL の Total score について臨床的に意義のある差は 4.4 と報告 (Varni et al. 2003) されているが，B2202 試験でのベースラインからの平均変化量は 3 ヶ月時点 (35 名) で 13.5，6 ヶ月時点 (30 名) で 16.9 であり，臨床的に意義のある改善が認められた。また，EQ-5D (Y) の visual analogue scale (EQ VAS) についてがん患者で臨床的に意義のあ

る差は7～10と報告 (Pickard et al. 2007) されているが、EQ VAS のベースラインからの平均変化量は3ヵ月時点 (33名) で16.5、6ヵ月時点 (27名) で15.9であり、臨床的意義のある改善が認められた。

DLBCL

C2201 試験の主解析のデータカットオフ時点にて、リンパ腫患者のQOL評価に標準的に用いられているFACT-Lym (症状別モジュール)、FACT-Lym trial outcome index (FACT-TOI)、FACT-G (全般的QOL)、並びに Short Form 36 health survey (SF-36) を用いて評価した。FACT-Lym について臨床的意義を有する最小の変化量は、FACT-Lym サブスケールでは2.9～5.4、FACT-TOI では5.5～11、FACT-Lym total score では6.5～11.2、FACT-G では3～7と報告 (Harrison et al. 2013) されているが、3ヵ月時点でのベースラインからの平均変化量はそれぞれ3.9、8.1、11.8及び7.1であり、いずれにおいても臨床的に意義のある改善が認められた。SF-36 について、サブスケールのうち身体機能 (physical component summary, PCS) 及び日常役割機能 (身体) (role physical, RP) の臨床的意義を有する最小の変化量はそれぞれ3及び4と報告 (Swigris et al. 2010) されているが、PCS 及び RP の3ヵ月時点でのベースラインからの平均変化量はそれぞれ4.5及び5.6であり、臨床的に意義のある改善が認められた。

CTL019 は再発又は難治性の小児 ALL 及び再発又は難治性の DLBCL 患者に対して全生存期間の延長を示す

小児 ALL

B2202 試験の主解析のデータカットオフ時点にて、OS 追跡期間の中央値は10.48ヵ月であり、75名中19名 (25.3%) がCTL019 輸注後に死亡した。Kaplan-Meier 法で推定したOSの中央値は19.1ヵ月で、6ヵ月生存率は90.3% (95% CI: 80.7, 95.3)、12ヵ月生存率は76.4%であった。また、追跡期間の中央値が22.1ヵ月 (最長54.8ヵ月) のB2101J 試験では、OSの中央値が37.9ヵ月、3年時点の推定生存率が58%であった。

DLBCL

C2201 試験の主解析のデータカットオフ時点にて、OS 追跡期間の中央値は3.58ヵ月であり、99名中29名 (29.3%) がCTL019 輸注後に死亡した。Kaplan-Meier 法で推定した6ヵ月生存率は64.5%であり、OSはイベント数が少なく中央値は推定できなかった。また、2017年9月6日データカットオフ時点でのOSの中央値は10.3ヵ月、9ヵ月時点での推定生存率は54.8%であった。

CTL019 は再発又は難治性の ALL 及び再発又は難治性の DLBCL 患者に対して管理可能な安全性プロファイルを示す

CTL019 の薬理作用及び臨床試験の成績を踏まえ、CTL019 の重要なリスクは、CRS、精神神経事象、血球減少症、感染、発熱性好中球減少症、及び腫瘍崩壊症候群と考えられた。また、これ

までの臨床試験の成績から、CTL019 の安全性プロファイルは、再発又は難治性の小児 ALL と再発又は難治性の DLBCL との間で同様に、リスク項目も両疾患で同じであった。CTL019 のリスクについては、CRS は CRS 管理アルゴリズムに従い、その他のリスクは標準的な治療法あるいは支持療法により管理可能であることが確認された。

5 まとめ

再発又は難治性の ALL、及び再発又は難治性の DLBCL はともに、予後不良の疾患であり、持続的な寛解又は奏効を得て長期予後の改善につなげることができる新規の治療法が早急に求められている。CTL019 は、B 細胞表面の CD19 を標的とするように遺伝子改変された CAR 発現遺伝子を患者自身の T 細胞に導入した CAR 発現生 T 細胞を主成分とする細胞加工製品であり、これまでにない新規治療法の再生医療等製品である。

再発又は難治性小児 ALL 患者に対する B2202 試験は、ランダム化比較試験ではないため結果の解釈に限界はあるが、参考としてヒストリカルデータを用いた比較では CTL019 はクロファラビンに比べて長期に深い寛解をもたらし、OS の効果も優れていることが示唆された。さらにこれらのベネフィットは CTL019 の用量や曝露量によらず認められており、QOL の改善もみられた。また B2205J 試験及び B2101J 試験の結果も上記を支持するものであった。

再発又は難治性で自家 HSCT に適応のない又は自家 HSCT 後に再発した DLBCL 患者に対する C2201 試験は、ランダム化比較試験ではないため結果の解釈に限界はあるが、参考としてヒストリカルデータを用いた比較では CTL019 が既存の救済（化学）療法と比べて持続的な奏効をもたらし、CR 率も高かった。さらにこれらのベネフィットは CTL019 の用量や曝露量によらず認められており、奏効が得られた被験者では QOL の改善がみられた。

CTL019 の安全性プロファイルはこれまでに得られた臨床試験成績から確認されており、CTL019 治療に関する十分なトレーニングを受けた医療従事者によって安全性の適切な管理は可能であると考えられた。CTL019 のリスクについては、CRS は CRS 管理アルゴリズムに従い、その他のリスクは標準的な治療法あるいは支持療法により管理可能と考えられる。なお、安全性プロファイルは再発又は難治性の小児 ALL と再発又は難治性の DLBCL との間で同様であった。

したがって、本製品の「再発又は難治性の小児 ALL」及び「再発又は難治性の DLBCL」に対する期待されるベネフィットは予測されるリスクに比べて高く、CTL019 は現在の小児 ALL 及び成人 DLBCL の医療ニーズに合致した、臨床的意義の高い製品であると考えられる。

以上を踏まえ、以下の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】

キムリア点滴静注

【効能、効果又は性能】

CD19 陽性再発又は難治性の下記疾患：

1. B 細胞性急性リンパ芽球性白血病
2. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

【用法及び用量又は使用方法】

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

1. 白血球アフェレーシス
十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。
2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存
採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下で凍結保存を行う。
3. 白血球アフェレーシス産物の輸送
凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～輸注＞

4. 本品の受領及び保存
凍結した状態にて本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。
5. 輸注前の前処置
前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品輸注までに必要な間隔を設定する。
6. 本品の輸注
輸注直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内輸注する。
 - CD19 陽性再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合
通常、25 歳以下（輸注時）の患者には、体重に応じて以下の投与量のいずれかを選択し、単回静脈内輸注する。
 - 体重 50 kg 以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として $0.2 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg
 - 体重 50 kg 超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として $0.1 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（体重問わず）
 - CD19 陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合
通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として $0.6 \sim 6.0 \times 10^8$ 個（体重問わず）を単回静脈内輸注する。

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、効能、効果又は性能（案）及び用法及び用量又は使用方法（案）を以下のとおりとした。

【効能、効果又は性能】

1. 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合に限る。
 - 初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合
2. 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
 - 初発の患者では化学療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
 - 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を 1 回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合

【用法及び用量又は使用方法】

〈医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送〉

1. 白血球アフェレーシス
十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。
2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存
採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下で凍結保存する。
3. 白血球アフェレーシス産物の輸送
凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

〈医療機関での受入れ～投与〉

4. 本品の受領及び保存
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。
5. 投与前の前処置
本品の投与予定日前の 1 週間以内の末梢血白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ を超える場合、本品投与の 2 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。

(1) 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法

- 1) シクロホスファミド水和物 500 mg/m^2 を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m^2 を 1 日 1 回 4 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) シクロホスファミド水和物による Grade 4[※]の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、シタラビン 500 mg/m^2 を 1 日 1 回

2日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法

- 1) シクロホスファミド水和物 250 mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 25 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) シクロホスファミド水和物による Grade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/m²を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注) Grade は CTCAE v.4.03 に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。

- (1) 再発性又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合
通常、25 歳以下（投与時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。
 - 体重 50 kg 以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg
 - 体重 50 kg 超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（体重問わず）
- (2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合
通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

6 参考文献

[Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. (2014)] Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol; 32(27):3059-67.

[Harrison CN, Mesa RA, Kiladjan JJ, et al. (2013)] Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. Br J Haematol; 162(2):229-39.

[Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al (2006)] Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol; 24(12):1917-23.

[Milone MC, Fish JD, Carpenito C, et al. (2009)] Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. Mol Ther; 17(8):1453-64.

[Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007)] Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes; 5:70.

[Pulle G, Vidric, M, and Watts TH (2006)] IL-15-Dependent Induction of 4-1BB Promotes Antigen-Independent CD8 Memory T Cell Survival. J Immunol; 176(5):2739-48.

[Shuford WW, Klussman, K, Tritchler DD, et al. (1997)] 4-1BB Costimulatory Signals Preferentially Induce CD8+ T Cell Proliferation and Lead to the Amplification In Vivo of Cytotoxic T Cell Responses. J Exp Med; 186(1):47-55.

[Swigris JJ, Brown KK, Behr J, et al. (2010)] The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF. Respir Med; 104(2):296-304.

[Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. (2015)] Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology; 26(Suppl 5):116-25.

[Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, et al. (2003)] The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. Ambul Pediatr; 3(6):329-41.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
1 外国における使用状況等	3
2 外国の添付文書等の概要	3

表 一 覧

Table 1-1	米国及び欧州での承認状況	3
Table 2-1	米国の添付文書の概略	3
Table 2-2	欧州の添付文書の概略	18

1 外国における使用状況等

2018 年 10 月時点で、本製品は米国、欧州、カナダ、スイスで承認されている。米国及び欧州での承認状況を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 米国及び欧州での承認状況

国名	販売名	剤型・含量	承認年月日	効能・効果
米国	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion	静注用懸濁液	2017 年 8 月 30 日	1. KYMRIAH is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of: 1.1 Patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse.
			2018 年 5 月 1 日	1.2 Adult patients with relapsed or refractory (r/r) large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from follicular lymphoma. <u>Limitation of Use:</u> KYMRIAH is not indicated for treatment of patients with primary central nervous system lymphoma.
欧州	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion	静注用懸濁液	2018 年 8 月 23 日	Kymriah is indicated for the treatment of: <ul style="list-style-type: none">Paediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse.Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy.

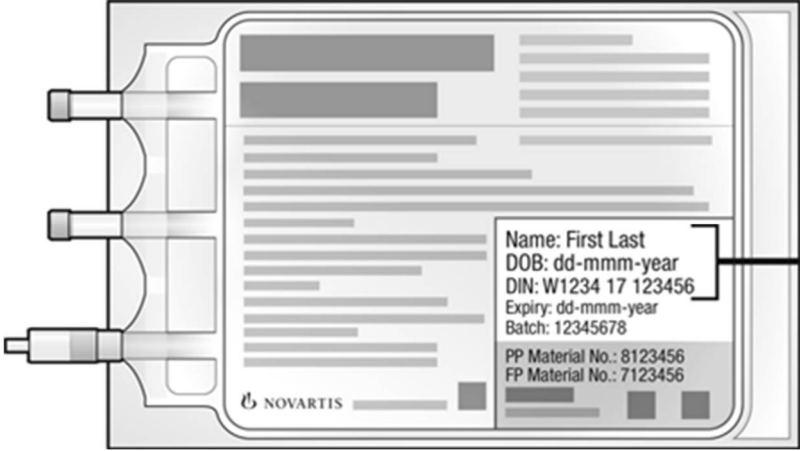
2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティスファーマ社の企業中核データシート (Company Core Data Sheet, CCDS) (2018 年 5 月改訂) を添付する。また、米国の添付文書 (2018 年 5 月改訂) 及び欧州の添付文書 (2018 年 8 月作成) の概略を Table 2-1, 及び Table 2-2 に示す。

Table 2-1 米国の添付文書の概略

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion
剤型・含量	<ul style="list-style-type: none"> 小児・若年成人の再発又は難治性の B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病 (25 歳まで) KYMRIAH は、体重が 50 kg 以下の患者では体重 1 kg あたり 0.2 ~ 5.0 x 10⁶ 個の CAR 陽性生 T 細胞、又は体重が 50 kg を超える患者では 0.1 ~ 2.5 x 10⁸ 個の CAR 陽性生 T 細胞を懸濁液として患者専用の輸注バッグに入れた状態の単回静脈内輸注用の製剤である。細胞数の実測については、Certificate of Analysis (CoA) を参照。輸注バッグの容量は 10 mL ~ 50 mL である。 成人の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 KYMRIAH は、0.6 ~ 6.0 x 10⁸ 個の CAR 陽性生 T 細胞を懸濁液として患者専用の輸注バッグに入れた状態の単回静脈内輸注用の製剤である。

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion
効能・効果	<p>KYMRIAH は、CD19 を標的とする、遺伝子改変された自家 T 細胞免疫治療製品であり、以下の患者の治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 25 歳までの難治性又は 2 回以上再発した B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病患者 2 回以上の全身治療歴を有する、詳細不明のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、高悪性度 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫から生じた DLBCL を含む成人の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者 <p>使用上の制限：KYMRIAH は中枢神経系原発悪性リンパ腫患者に対する治療の適応はない。</p>
用法・用量	<p>自家使用のみ。</p> <p>輸注のみ。</p> <p>用量</p> <p>小児・若年成人の再発又は難治性の B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病</p> <ul style="list-style-type: none"> KYMRIAH は、白血球アフェレーシス時に報告された患者の体重に基づくキメラ抗原受容体（CAR）陽性生 T 細胞を入れた単回輸注用として提供される。用量は以下のとおり： <ul style="list-style-type: none"> 体重が 50 kg 以下の患者：体重 1 kg あたり $0.2 \sim 5.0 \times 10^6$ 個の CAR 陽性生 T 細胞を輸注する。 体重が 50 kg を超える患者：$0.1 \sim 2.5 \times 10^8$ 個の CAR 陽性生 T 細胞を輸注する。 <p>成人の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none"> KYMRIAH は、キメラ抗原受容体（CAR）陽性生 T 細胞を入れた単回輸注用として提供される。用量は以下のとおり： <ul style="list-style-type: none"> 成人患者：$0.6 \sim 6.0 \times 10^8$ 個の CAR 陽性生 T 細胞を輸注する。 <p>用法</p> <p>リンパ球除去化学療法による前処置</p> <ul style="list-style-type: none"> リンパ球除去療法の開始前に KYMRIAH が投与できる状態にあるか確認すること。 <p>小児・若年成人の再発又は難治性の B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病</p> <ul style="list-style-type: none"> リンパ球除去化学療法：フルダラビン（30 mg/m^2 を 1 日 1 回、4 日間静脈投与）及びシクロホスファミド（500 mg/m^2 を 1 日 1 回、2 日間静脈投与、フルダラビンの初回投与時に開始）。リンパ球除去化学療法の完了から 2～14 日後に KYMRIAH を輸注する。 <p>成人の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none"> リンパ球除去化学療法：フルダラビン（25 mg/m^2 を 1 日 1 回、3 日間静脈投与）及びシクロホスファミド（250 mg/m^2 を 1 日 1 回、3 日間静脈投与、フルダラビンの初回投与時に開始）。 代替のリンパ球除去化学療法：シクロホスファミドによるグレード 4 の出血性膀胱炎の既往がある場合、又は、シクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性であった場合は、ベンダムスチン（90 mg/m^2 を 1 日 1 回、2 日間静脈投与） リンパ球除去化学療法の完了から 2～11 日後に KYMRIAH を輸注する。 KYMRIAH 輸注前 1 週間以内の白血球数が $1 \times 10^9/\text{L}$ 以下の場合、リンパ球除去化学療法は不要である。 <p>KYMRIAH の輸注の準備及び投与</p> <p>過去の化学療法による重篤な副作用（肺関連副作用、心臓関連副作用、又は低血圧を含む）、コントロール不良の活動性感染症、移植片対宿主病（GVHD）、又はリンパ球除去化</p>

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion
	<p>学療法後の白血病の悪化が消失していない場合には、KYMRIAH の輸注を遅延する。</p> <p>KYMRIAH の 1 回の投与につき、最大 3 つまで患者専用の凍結保存輸注バッグを使用する。Certificate of Conformance (CoC) 及び Certificate of Analysis (CoA) と照合し、KYMRIAH の輸注バッグの数を確認する。KYMRIAH の解凍及び輸注のタイミングを次のとおり調整する。患者の準備が整った時点で KYMRIAH を輸注できるように、輸注の時間を事前に確認して解凍の開始時間を調整する。複数の輸注バッグを用いる場合、バッグは 1 つずつ解凍する。1 つ目のバッグの輸注が安全に完了するまで、2 つ目のバッグの解凍/輸注は行わない。</p> <p>輸注の準備</p> <ol style="list-style-type: none"> 輸注前及び回復期間にトシリズマブ及び救急設備が使用できる状態になっていることを確認する。 KYMRIAH 輸注の約 30～60 分前に、アセトアミノフェンとジフェンヒドラミン、又は H1 抗ヒスタミン剤を前投与する。KYMRIAH の活性に影響を与えるおそれがあるため、全身性コルチコステロイドの予防的使用は避ける。 患者の識別番号を確認する：KYMRIAH の準備前に、KYMRIAH の輸注バッグの患者識別番号が患者本人のものであることを確認する。KYMRIAH は自家使用のみとする。感染症の伝播の可能性を避けるため、本製品を取り扱う際は普遍的予防策を講じること。 注：患者識別番号は、DIN 又は Aph ID が記載されている。  <p> Legend: Patient Name Patient Date of Birth Patient DIN <u>OR</u> Aph ID </p> <ol style="list-style-type: none"> 解凍前に、輸注バッグに破損がないかを点検する。輸注バッグに不具合がある場合には、内容物を輸注してはならない。Novartis に連絡する（連絡先：1-844-4KYMRIAH）。 漏出がある場合には、ポートが汚染されないように、輸注バッグを別の滅菌済みの袋に入れる。 輸注バッグは 1 つずつ、加温水槽方式又は空気加温方式を使用して、37°C で輸注バッグ内に氷結がなくなるまで解凍する。輸注バッグは解凍装置から直ちに取り出し、37°C で放置してはならない。輸注バッグを解凍して室温（20°C～25°C）に戻したら、30 分以内に輸注すること。輸注前に、KYMRIAH を洗浄したり、遠心沈殿させたり、及び／又は別の媒体で再懸濁してはならない。 目に見える細胞集塊が残っていないか、解凍した輸注バッグの内容物を点検する。目に見える細胞集塊が残っている場合には、輸注バッグの内容物をゆっくりと振り混ぜる。細胞物質の小さな集塊は、手でゆっくりと振り混ぜると分散する。集塊が分散しない場合、輸注バッグに破損や漏出がある場合、又はその他の明らかな不具合がある場合には、KYMRIAH を輸注してはならない。Novartis に連絡する（連絡先：1-844-4KYMRIAH）。 <p>投与</p>

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion								
	<p>8. 輸注バッグの患者識別番号が患者本人のものであることを確認する。</p> <p>9. KYMRIAH を点滴静注として投与する。静注速度は 10 mL～20 mL/分とし、小児患者の場合や輸注容量が少ない場合には適宜調節する。輸注バッグの容量は 10 mL ～ 50 mL である。白血球除去フィルターを使用してはならない。複数の輸注バッグを用いる場合、1 つ目のバッグの輸注が安全に完了するまで、2 つ目のバッグの解凍/輸注は行わない。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 輸注前のチューブには、生理食塩水入りバッグを取り付けておく。 - 輸注バッグのすべての内容物を輸注する。 - できるだけ多くの細胞を患者に輸注できるように、チューブを締めたまま、10 mL～30 mL の生理食塩水で輸注バッグをすすぐ。 <p>すべての輸注バッグの細胞は 1 回の投与ですべて輸注する。KYMRIAH には、レンチウイルスにより遺伝子改変されたヒト細胞が含まれる。このような製品の取扱い及び廃棄については、各地域のバイオセーフティーのガイドラインに従う。</p> <p>観察</p> <ul style="list-style-type: none"> - KYMRIAH は認定施設で投与する。 - 認定施設で KYMRIAH を輸注した最初の週は、CRS 及び神経毒性の兆候や症状がないか、患者を 2～3 回観察する。 - 輸注後少なくとも 4 週間は認定施設の近隣に滞在するよう患者に指導する。 <p>重度の副作用の管理</p> <p>サイトカイン放出症候群</p> <p>サイトカイン放出症候群（CRS）は、臨床症状に基づいて特定する。発熱、低酸素症、及び低血圧のその他の要因を評価して治療する。CRS が疑われた場合は、表 1 に示す推奨事項に従って対処する。</p> <p>表 1 CRS の治療</p> <table> <tr> <th>CRS の重症度</th><th>対処法</th></tr> <tr> <td> 前駆症状： 微熱，疲労，食欲不振 </td><td>経過観察を実施する。感染症を除外する。好中球が減少していれば、各地域のガイドラインに従って抗生物質を投与する。対症療法を実施する。</td></tr> <tr> <td> 軽度の治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> - 高熱 - 低酸素症 - 軽度の低血圧 </td><td>必要に応じて、解熱薬、酸素、輸液、及び／又は低用量の昇圧薬を投与する。</td></tr> <tr> <td> 中程度～積極的な治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> - 輸液と昇圧薬の投与にもかかわらず、血行動態が不安定 - 肺浸潤を含む呼吸窮迫の悪化、高流量酸素又は人工呼吸器を必要とする酸素要求量の増加 </td><td> 必要に応じて、高用量の昇圧薬又は複数の昇圧薬を投与する、酸素を投与するか、人工呼吸器を使用する、及び／又はその他の支持療法を実施する。 トシリズマブを投与する。 <ul style="list-style-type: none"> - 患者の体重が 30 kg 未満の場合：12 mg/kg を 1 時間かけて静注 </td></tr> </table>	CRS の重症度	対処法	前駆症状： 微熱，疲労，食欲不振	経過観察を実施する。感染症を除外する。好中球が減少していれば、各地域のガイドラインに従って抗生物質を投与する。対症療法を実施する。	軽度の治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> - 高熱 - 低酸素症 - 軽度の低血圧 	必要に応じて、解熱薬、酸素、輸液、及び／又は低用量の昇圧薬を投与する。	中程度～積極的な治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> - 輸液と昇圧薬の投与にもかかわらず、血行動態が不安定 - 肺浸潤を含む呼吸窮迫の悪化、高流量酸素又は人工呼吸器を必要とする酸素要求量の増加 	必要に応じて、高用量の昇圧薬又は複数の昇圧薬を投与する、酸素を投与するか、人工呼吸器を使用する、及び／又はその他の支持療法を実施する。 トシリズマブを投与する。 <ul style="list-style-type: none"> - 患者の体重が 30 kg 未満の場合：12 mg/kg を 1 時間かけて静注
CRS の重症度	対処法								
前駆症状： 微熱，疲労，食欲不振	経過観察を実施する。感染症を除外する。好中球が減少していれば、各地域のガイドラインに従って抗生物質を投与する。対症療法を実施する。								
軽度の治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> - 高熱 - 低酸素症 - 軽度の低血圧 	必要に応じて、解熱薬、酸素、輸液、及び／又は低用量の昇圧薬を投与する。								
中程度～積極的な治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> - 輸液と昇圧薬の投与にもかかわらず、血行動態が不安定 - 肺浸潤を含む呼吸窮迫の悪化、高流量酸素又は人工呼吸器を必要とする酸素要求量の増加 	必要に応じて、高用量の昇圧薬又は複数の昇圧薬を投与する、酸素を投与するか、人工呼吸器を使用する、及び／又はその他の支持療法を実施する。 トシリズマブを投与する。 <ul style="list-style-type: none"> - 患者の体重が 30 kg 未満の場合：12 mg/kg を 1 時間かけて静注 								

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion	
	<p>－ 急速な臨床的悪化</p>	<p>－ 患者の体重が 30 kg 以上の場合： 8 mg/kg（上限：800 mg）を 1 時間かけて静注</p> <p>臨床的改善が認められない場合、最低 8 時間あけてトシリズマブを再投与する。</p> <p>トシリズマブの 2 回目の投与に対する反応が認められない場合は、トシリズマブの 3 回目の投与を検討するか、CRS の代替治療法を模索する。</p> <p>トシリズマブは最大 4 回まで投与できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> トシリズマブの初回投与後 12～18 時間以内に臨床的改善がみられない場合、又は時期を問わずに悪化した場合、メチルプレドニゾロン 2 mg/kg を初回用量として投与した後、昇圧薬及び高流量酸素の投与が必要なくなるまで、1 日あたり 2 mg/kg の用量で投与する。その後は、漸減する。
使用上の注意	<p>禁忌 なし。</p> <p>警告及び使用上の注意 サイトカイン放出症候群</p> <p>KYMRIAH の投与患者で、致命的又は生命を脅かす反応を含むサイトカイン症候群（CRS）が発現した。KYMRIAH の輸注を受けた 25 歳までの再発又は難治性の B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病（r/r ALL）患者 68 名のうち 54 名（79%）及び成人の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者（r/r DLBCL）106 名のうち 78 名（74%）で CRS が発現し、r/r ALL 患者の 49%及び r/r DLBCL 患者の 23%でグレード 3 以上（Penn 尺度）であった。発現するまでの期間の中央値は 3 日（範囲：1～51 日）であり、Day10（投与 10 日目？）より後に発現した患者はわずか 2 名であった。CRS が消失するまでの期間の中央値は 8 日（範囲：1～36 日）であった。</p> <p>CRS が発現した r/r ALL 患者 54 名のうち、27 名（50%）にトシリズマブが投与され、そのうち 7 名（13%）にトシリズマブが 2 回、3 名（6%）にトシリズマブが 3 回投与され、14 名（26%）にコルチコステロイド（メチルプレドニゾロン等）が追加投与された。CRS が発現した r/r DLBCL 患者 78 名のうち、16 名（21%）に全身性のトシリズマブ又はコルチコステロイドが投与され、そのうち 6 名（8%）にトシリズマブが 1 回、10 名（13%）にトシリズマブが 2 回投与され、10 名（13%）にはトシリズマブに加え、コルチコステロイドが追加投与された。CRS を発現した r/r DLBCL 患者のうち 2 名は、トシリズマブを併用せずにコルチコステロイドが投与され、2 名の患者は CRS 消失後に持続性の神経毒性に対する治療目的でコルチコステロイドが投与された。</p> <p>KYMRIAH の輸注から 30 日以内に 5 名が死亡した。r/r ALL 患者のうち 1 名は CRS と白血病の進行が原因で死亡し、もう 1 名は頭蓋内出血を発現したとき回復期の CRS であったが、腹部コンパートメント症候群、凝固障害、及び腎不全を併発していた。輸注後 30 日以内に死亡した 3 名の r/r DLBCL 患者のうち、全員が安定～進行性の原疾患に伴って CRS を発現しており、そのうち 1 名は腸壊死を発症していた。CRS を発現した患者では、極めて重要な兆候として発熱（r/r ALL 及び r/r DLBCL：92%）、低血圧（r/r ALL：67%、r/r DLBCL：47%）、低酸素症（r/r ALL：20%、r/r DLBCL：35%）、頻脈（r/r ALL：30%、r/r DLBCL：14%）があった。CRS は肝機能障害や腎機能障害、心機能障害、凝血異常が伴う場合がある。</p>	

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion
	<p>過去の化学療法による重篤な副作用（肺関連副作用、心臓関連副作用、又は低血圧を含む）、コントロール不良の活動性感染症、活動性の移植片対宿主病（GVHD）、又は白血病の悪化が消失していない場合には、リンパ球除去化学療法後の KYMRIAH の輸注を遅延する。</p> <p>KYMRIAH の輸注前に、トシリズマブを 2 回投与できる状態にあることを確認する。KYMRIAH の投与後 4 週間以上にわたって、患者に CRS の徴候又は症状が生じていないかどうかを観察する。時期にかかわらず、CRS の徴候又は症状が発現した場合は、直ちに医師の診察を受けるように患者を指導する。CRS の徴候が初めて認められたとき、直ちに入院させるかどうか判断し、必要に応じて、支持療法、トシリズマブの投与、及び／又はコルチコステロイドの投与を実施する。</p> <p>25 歳以下の r/r ALL 患者における重度の CRS の危険因子は、輸注前の腫瘍量が多いこと（骨髄における芽球の割合が 50%を超える）、リンパ球除去化学療法を実施しても腫瘍量が制御不能又は加速度的に増加すること、活動性感染症、及び／又は炎症過程の発現である。成人の r/r DLBCL 患者における重度の CRS の危険因子は知られていない。</p> <p>神経毒性</p> <p>r/r ALL 患者 68 名のうち 49 名（72%）及び r/r DLBCL 患者 106 名のうち 62 名（58%）で KYMRIAH の投与後に、重度又は生命を脅かすものを含む神経毒性が発現し、r/r ALL 患者の 21%及び r/r DLBCL 患者の 18%でグレード 3 以上であった。神経毒性が発現した患者の 88%は、KYMRIAH の輸注から 8 週間以内に発現した。</p> <p>輸注から発現するまでの期間の中央値は 6 日（範囲：1～359 日）であり、発現期間の中央値は r/r ALL 患者では 6 日間、r/r DLBCL 患者では 14 日間であった。r/r ALL 患者の 79%及び r/r DLBCL 患者の 61%は、発現から 3 週間以内に神経毒性が消失した。脳症では最長 50 日間持続したのもあった。</p> <p>神経毒性は CRS と同時期に発現する場合、CRS の消失後に発現する場合、又は CRS が発現していなくても発現する場合がある。</p> <p>KYMRIAH の輸注に伴い、最も高頻度で認められる神経毒性は、頭痛（r/r ALL：37%、r/r DLBCL：21%）、脳症（r/r ALL：34%、r/r DLBCL：16%）、譫妄（r/r ALL：21%、r/r DLBCL：6%）、不安（r/r ALL：13%、r/r DLBCL：9%）、睡眠障害（r/r ALL：10%、r/r DLBCL：9%）、浮動性めまい（r/r ALL：6%、r/r DLBCL：11%）、振戦（r/r ALL：9%、r/r DLBCL：7%）、及び末梢神経障害（r/r ALL：4%、r/r DLBCL：8%）であった。神経毒性のその他の症状には、痙攣発作、無言症、及び失語症があった。</p> <p>患者に神経関連事象が生じていないかどうかを観察し、神経症状のその他の原因を排除する。KYMRIAH の投与に関連して発現した神経関連事象に対して、必要に応じて支持療法を実施する。</p> <p>サイトカイン放出症候群及び神経毒性を軽減する KYMRIAH REMS</p> <p>CRS 及び神経毒性の発症リスクがあるため、KYMRIAH は、KYMRIAH REMS と呼ばれる、Risk Evaluation and Mitigation Strategy（REMS）に基づく制限プログラムを通じてのみ投与することができる。KYMRIAH REMS に必要な構成要素は以下のとおり：</p> <ul style="list-style-type: none"> • KYMRIAH を交付及び投与する医療実施機関は登録制とし、REMS 要件を満たしていること。認定された医療実施機関では、トシリズマブが常時投与できる状態であり、CRS の治療が必要な場合には、KYMRIAH の輸注後 2 時間以内に患者 1 名につき 2 回以上のトシリズマブの投与ができること。 • 認定された医療実施機関では、KYMRIAH を処方、交付、又は投与する医療従事者が CRS 及び神経毒性の処置について訓練を受けていること。 <p>詳細情報は、www.kymriah-rems.com にアクセスするか、1-844-4KYMRIAH に電話をかけて入手できる。</p> <p>過敏性反応</p>

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion
	<p>KYMRIAH の輸注によりアレルギー反応が生じるおそれがある。アナフィラキシーをはじめとする重篤な過敏症反応は、KYMRIAH に含まれるジメチルスルホキシド (DMSO) 又はデキストラン 40 によるものと考えられる。</p> <p>重篤な感染症</p> <p>KYMRIAH の輸注後に、r/r ALL 及び r/r DLBCL 患者 174 名のうち 95 名 (55%) で致死性又は生命を脅かす感染症を含む感染症が発現した。グレード 3 以上の感染症を経験した患者は 58 名 (33%)、そのうち致死性の感染症は r/r ALL 患者で 2 名 (3%)、r/r DLBCL 患者で 1 名 (1%) であった。KYMRIAH の輸注前に、各地域のガイドラインに従って感染症予防を実施すること。活動性でコントロール不良の感染症に罹患している患者は、感染症が消失するまで KYMRIAH の輸注を開始すべきではない。KYMRIAH の輸注後に、患者に感染症の徴候及び症状が生じていないかどうかを観察し、必要に応じて処置を実施する。</p> <p>また、発熱性好中球減少症 (グレード 3 以上) は KYMRIAH を輸注した r/r ALL 患者の 37% 及び r/r DLBCL 患者の 17% に認められ、CRS と同時期に発現することがある。発熱性好中球減少症が発現した場合には、感染症の有無を評価し、適応に応じて、広域スペクトル抗生物質の投与、輸液、その他の支持療法を実施する。</p> <p>ウイルス再活性化</p> <p>B 細胞に指向性を示す薬剤を投与された患者で、B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化が生じるおそれがあり、中には劇症肝炎、肝不全、及び死亡に至る場合がある。</p> <p>製剤の製造用に細胞を採取する前に、臨床ガイドラインに従って、HBV、HCV、HIV のスクリーニング検査を実施する。</p> <p>持続性の血球減少症</p> <p>リンパ球除去化学療法及び KYMRIAH の輸注後、数週間にわたって血球減少症が生じるおそれがある。ELIANA 試験 (試験 1) では、寛解患者 52 名のうち、KYMRIAH の輸注後 28 日目に消失していないグレード 3 以上の血球減少症には、好中球減少症 (40%) 及び血小板減少症 (27%) が含まれた。KYMRIAH の輸注後 56 日目に、グレード 3 以上の好中球減少症又は血小板減少症が寛解患者のそれぞれ 17%、12% に認められた。</p> <p>JULIET 試験 (試験 2) では、106 名の投与患者のうち、KYMRIAH の輸注後 28 日目までに消失していないグレード 3 以上の血球減少症には、血小板減少症 (40%) 及び好中球減少症 (25%) が含まれた。</p> <p>持続的な好中球減少症は、感染症のリスク増大との関連性が認められている。KYMRIAH の輸注後 3 週間又は CRS が消失するまで、骨髓増殖因子、特に GM-CSF の使用は望ましくない。</p> <p>低ガンマグロブリン血症</p> <p>KYMRIAH の輸注後に完全寛解 (CR) を達成した患者で、B 細胞無形成に関連した低ガンマグロブリン血症及び無ガンマグロブリン血症 (IgG) が発現するおそれがある。低ガンマグロブリン血症は KYMRIAH を輸注された r/r ALL 患者の 43%、r/r DLBCL 患者の 14% に認められた。</p> <p>KYMRIAH の投与後、免疫グロブリン濃度を測定し、感染症に関する注意事項、抗生物質の予防投与、免疫グロブリンの補充に関する標準的なガイドラインにより対処する。</p> <p>生ワクチンによる免疫付与</p> <p>KYMRIAH の投与中又は投与後に生ウイルスワクチンを接種した場合の安全性については、検討されていない。リンパ球除去化学療法の開始前の少なくとも 6 週間、KYMRIAH の投与期間中、及び KYMRIAH の投与後に免疫が回復するまで、生ウイルスワクチンの接種は望ましくない。</p> <p>KYMRIAH を輸注した妊婦は、低ガンマグロブリン血症を発現するおそれがある。KYMRIAH を輸注した女性患者が出産した新生児の免疫グロブリン濃度を測定する。</p>

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion												
	<p>二次悪性腫瘍</p> <p>KYMRIAH を投与された患者は、二次悪性腫瘍の発症又は原疾患の再発のおそれがある。二次悪性腫瘍が発症していないかどうかを生涯観察する。二次悪性腫瘍が発症した場合には、Novartis Pharmaceuticals Corporation（連絡先： 1-844-4KYMRIAH）に連絡し、検査のために検体採取の指示を得る。</p> <p>運転及び機械操作能力に及ぼす影響</p> <p>精神状態の変化又は痙攣発作等の神経関連事象が生じるおそれがあるため、KYMRIAH を投与された患者は、KYMRIAH 輸注後 8 週間、意識又は協調運動の変容又は消失のリスクがある。この期間中、自動車の運転、及び、重機又は危険を伴う可能性のある機械の操作等、危険を伴う職業や活動に従事しないように患者に指導する。</p> <p>副作用</p> <p>以下の重篤な副作用について、添付文書の別の項で詳細に説明する：</p> <ul style="list-style-type: none">・ サイトカイン放出症候群・ 神経毒性・ 感染症及び発熱性好中球減少症・ 持続性の血球減少症・ 低ガンマグロブリン血症 <p>治験での使用</p> <p>治験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬物の臨床試験でみられる副作用の発現率は、他の薬物の臨床試験での発現率と直接的に比較することができず、実際に認められる発現率を反映しない可能性がある。</p> <p>警告及び使用上の注意及び本項に記載された安全性データは、非無作為化、単群の 2 つの臨床試験（CAR 陽性生 T 細胞を単回投与された 68 名の再発／難治性（r/r） B 細胞性 ALL の小児・若年成人患者を対象とした臨床試験（ELIANA 試験）及び CAR 陽性生 T 細胞を単回投与された 106 名の r/r びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の成人患者を対象とした臨床試験（JULIET 試験））における KYMRIAH の曝露を反映する。</p> <p>体重による推奨用量に基づき、ELIANA 試験（試験 1）に参加した 68 名の患者は全員 KYMRIAH の単回静脈内投与を受けた。最も高頻度（>20%）に報告された副作用は、サイトカイン放出症候群（79%）、低ガンマグロブリン血症（43%）、詳細不明な感染体による感染症（41%）、発熱（40%）、食欲減退（37%）、頭痛（37%）、脳症（34%）、低血圧（31%）、出血関連事象（31%）、頻脈（26%）、悪心（26%）、下痢（26%）、嘔吐（26%）、ウイルス感染症（26%）、低酸素症（24%）、疲労（25%）、急性腎障害（24%）、浮腫（21%）、咳嗽（21%）、及び譫妄（21%）である。</p> <p>グレードにかかわらず発現率が 10%以上の副作用を表 2 にまとめる。</p> <p>表 2 小児・若年成人の r/r B 細胞性 ALL 患者で KYMRIAH 輸注後のいずれかの時点で特定された副作用（発現率 10%以上）（N=68）</p> <table><tr><th>副作用</th><th>すべてのグレード（%）</th><th>グレード 3 以上（%）</th></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td></tr><tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>37</td><td>37</td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td></td></tr></table>	副作用	すべてのグレード（%）	グレード 3 以上（%）	血液及びリンパ系障害			発熱性好中球減少症	37	37	心臓障害		
副作用	すべてのグレード（%）	グレード 3 以上（%）											
血液及びリンパ系障害													
発熱性好中球減少症	37	37											
心臓障害													

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion		
	^a 頻脈	26	4
	胃腸障害		
	悪心	26	3
	下痢	26	1
	嘔吐	26	1
	便秘	18	0
	^b 腹痛	16	3
	一般・全身障害及び投与部位の状態		
	発熱	40	15
	^c 疲労	25	0
	^d 浮腫	21	1
	悪寒	10	0
	^e 疼痛	18	3
	免疫系障害		
	サイトカイン放出症候群	79	49
	^f 低ガンマグロブリン血症	43	7
	感染症及び寄生虫症		
	詳細不明な感染体による感染症	41	16
	ウイルス感染症	26	18
	細菌感染症	19	13
	真菌感染症	13	7
	臨床検査		
	国際標準比増加	13	0
	代謝及び栄養障害		
	食欲減退	37	15
	水分過負荷	10	7
	筋骨格系及び結合組織障害		
	筋肉痛	15	0
	関節痛	12	1
	背部痛	10	3
	神経系障害		
	^g 頭痛	37	3
	^h 脳症	34	10
	精神障害		
	ⁱ 譫妄	21	4
	不安	13	3
	^j 睡眠障害	10	0
	腎及び尿路障害		
	^k 急性腎障害	24	15
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion	
	低酸素症	24 18
	^l 咳嗽	21 0
	^m 呼吸困難	16 12
	肺水腫	16 10
	頻呼吸	12 6
	胸水	10 4
	鼻閉	10 0
	皮膚及び皮下組織障害	
	ⁿ 発疹	16 1
	血管障害	
	低血圧	31 22
	高血圧	19 6
	^a 頻脈には、頻脈及び洞性頻脈が含まれる。	
	^b 腹痛には、腹痛、上腹部痛が含まれる。	
	^c 疲労には、疲労及び倦怠感が含まれる。	
	^d 浮腫には、顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫及び末梢性浮腫が含まれる。 ^e 疼痛には、疼痛及び四肢痛が含まれる。	
	^f 低ガンマグロブリン血症には、低ガンマグロブリン血症、免疫グロブリン減少、血中免疫グロブリン G 減少、血中免疫グロブリン A 減少、血中免疫グロブリン M 減少が含まれる。	
	^g 頭痛には、頭痛及び片頭痛が含まれる。	
	^h 脳症には、脳症、認知障害、錯乱状態、意識レベルの低下、注意力障害、嗜眠、精神状態変化、傾眠、及び自動症が含まれる。	
	ⁱ 譫妄には、譫妄、激越、幻覚、幻視、易刺激性、及び落ち着きのなさが含まれる。	
	^j 睡眠障害には、睡眠障害、不眠症及び悪夢が含まれる。	
	^k 急性腎障害には、急性腎障害、無尿、高窒素血症、腎不全、腎尿細管機能障害、腎尿細管死、及び血中クレアチニン増加が含まれる。	
	^l 咳嗽には、咳嗽及び湿性咳嗽が含まれる。 ^m 呼吸困難には、呼吸困難、呼吸窮迫及び呼吸不全が含まれる。 ⁿ 発疹には、発疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹が含まれる。	
	表 2 の閾値基準に合致しなかった追加の重要な副作用は以下のとおり：	
	血液及びリンパ系障害：播種性血管内凝固（9%）、血球貪食性リンパ組織球症（7%）、凝固異常（6%）、グレード 3 及び 4 の CRS を伴うグレード 3 及び 4 の低フィブリノゲン血症（16%）	
	心臓障害：心停止（4%）、心不全（7%）	
	胃腸障害：腹部コンパートメント症候群（1%）	
	一般・全身障害及び投与部位の状態：多臓器機能不全症候群（3%）	
	免疫系障害：移植片対宿主病（1%）	
	臨床検査：活性化部分トロンボプラスチン時間延長（6%）	
	神経系障害：振戦（9%）、浮動性めまい（6%）、痙攣発作（3%）、会話障害 ^a （3%）、運動機能障害 ^b （1%）	
	呼吸器、胸部及び縦隔障害：呼吸窮迫（6%）、呼吸不全（6%）、急性呼吸窮迫症候群（4%）、口腔咽頭痛（6%）	
	代謝及び栄養障害：腫瘍崩壊症候群（6%）	
	血管障害：毛細血管漏出症候群（3%）、血栓症（3%）	

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion																								
	<p>眼障害：視力障害（3%）</p> <p>^a 会話障害には失語症及び構語障害が含まれる。</p> <p>^b 運動機能障害には筋痙縮が含まれる。</p> <p><u>臨床検査値異常</u></p> <p>ベースライン時のグレード 0～2 からグレード 3～4 に悪化した臨床検査値異常を表 3 に示す。</p> <p>表 3 小児・若年成人の r/r B 細胞性 ALL 患者で KYMRIAH の輸注後に CTCAE^a に基づくベースライン時のグレード 0～2 からグレード 3～4 に悪化 (> 10%) した臨床検査値異常 (N=68)</p> <table><tr><th>臨床検査値異常</th><th>グレード 3 又は 4 (%)</th></tr><tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>28</td></tr><tr><td>低カリウム血症</td><td>27</td></tr><tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>21</td></tr><tr><td>ビリルビン増加</td><td>21</td></tr><tr><td>低リン酸血症</td><td>19</td></tr></table> <p>^aCTCAE = 有害事象共通用語規準 バージョン 4.03</p> <p>すべての患者で好中球減少症、貧血、及び血小板減少症が認められた。寛解患者のグレード 3 以上の持続性の血小板減少症及び持続性の好中球減少症は、表 4 を参照。</p> <p>表 4 小児・若年成人の r/r B 細胞性 ALL 患者における KYMRIAH 輸注後の持続性の血球減少症</p> <table><tr><th>持続性の血球減少症</th><th colspan="2">N=52 (%)</th></tr><tr><th></th><th>Day 28</th><th>Day 56</th></tr><tr><td>持続性の好中球減少症 ^a</td><td>40</td><td>17</td></tr><tr><td>持続性の血小板減少症 ^a</td><td>27</td><td>12</td></tr></table> <p>^a 寛解患者において、Day 28 又は Day 56 後 14 日以内に認められたグレード 3 以上の血球減少症</p> <p>成人の r/r びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)</p> <p>JULIET 試験（試験 2）では、106 名の成人の r/r DLBCL 患者が KYMRIAH の単回静脈内投与を受けた。最も高頻度に報告された副作用（発現率 > 20%）は、サイトカイン放出症候群、詳細不明な感染体による感染症、下痢、悪心、発熱、疲労、低血圧、浮腫及び頭痛であった。</p> <p>試験対象母集団の特徴：年齢の中央値は 56 歳（範囲：22～76 歳）、79%の DLBCL 患者では、前治療歴の数の中央値は 3（範囲：1～6）、そのうち 49%は自家造血幹細胞移植歴、33%は放射線治療歴を有していた。99 名（93%）の患者は、KYMRIAH 輸注前にフルダラビン（n=77）又はベンダムスチン（n=22）を使用したリンパ球除去化学療法を受けた。</p> <p>グレードにかかわらず発現率が 10%以上の副作用を表 5 にまとめる。</p>	臨床検査値異常	グレード 3 又は 4 (%)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28	低カリウム血症	27	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21	ビリルビン増加	21	低リン酸血症	19	持続性の血球減少症	N=52 (%)			Day 28	Day 56	持続性の好中球減少症 ^a	40	17	持続性の血小板減少症 ^a	27	12
臨床検査値異常	グレード 3 又は 4 (%)																								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28																								
低カリウム血症	27																								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21																								
ビリルビン増加	21																								
低リン酸血症	19																								
持続性の血球減少症	N=52 (%)																								
	Day 28	Day 56																							
持続性の好中球減少症 ^a	40	17																							
持続性の血小板減少症 ^a	27	12																							

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion		
	表 5 成人の r/r DLBCL 患者で KYMRIAH 輸注後のいずれかの時点で特定された副作用（発現率 10%以上）（N=106）		
	副作用	すべてのグレード (%)	グレード 3 以上 (%)
	血液及びリンパ系障害		
	発熱性好中球減少症	17	17
	心臓障害		
	^a 頻脈	13	3
	胃腸障害		
	下痢	31	1
	悪心	27	1
	便秘	16	1
	一般・全身障害及び投与部位の状態		
	発熱	34	6
	^b 疲労	26	7
	^c 浮腫	23	2
	^d 疼痛	15	3
	悪寒	13	0
	免疫系障害		
	サイトカイン放出症候群	74	23
	^e 低ガンマグロブリン血症	14	4
	感染症及び寄生虫症		
	詳細不明な感染体による感染症	42	25
	臨床検査		
	体重減少	11	3
	代謝及び栄養障害		
	食欲減退	12	4
	筋骨格系及び結合組織障害		
	関節痛	10	0
	神経系障害		
	^f 頭痛	21	0
	^g 脳症	16	11
	^h 浮動性めまい	11	1
	腎及び尿路障害		
	ⁱ 急性腎障害	17	6
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
	^j 咳嗽	19	0
	^k 呼吸困難	18	6
	血管障害		
	^l 低血圧	26	8

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion
	<p>^a 頻脈には、頻脈及び洞性頻脈が含まれる。</p> <p>^b 疲労には、疲労及び倦怠感が含まれる。</p> <p>^c 浮腫には、顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫、末梢性浮腫及び末梢腫脹が含まれる。^d 疼痛には、疼痛及び四肢痛が含まれる。</p> <p>^e 低ガンマグロブリン血症には、血中免疫グロブリン G 減少、免疫グロブリン減少、低ガンマグロブリン血症が含まれる。</p> <p>^f 頭痛には、頭痛及び片頭痛が含まれる。</p> <p>^g 脳症には、脳症、認知障害、錯乱状態、注意力障害、嗜眠、精神状態変化、傾眠、記憶障害、代謝性脳症及び思考異常が含まれる。</p> <p>^h 浮動性めまいには、浮動性めまい、失神寸前の状態及び失神が含まれる。</p> <p>ⁱ 急性腎障害には、急性腎障害及び血中クレアチニン増加が含まれる。</p> <p>^j 咳嗽には、咳嗽、湿性咳嗽及び上気道咳症候群が含まれる。</p> <p>^k 呼吸困難には、呼吸困難、労作性呼吸困難、呼吸窮迫及び呼吸不全が含まれる。^l 低血圧には、低血圧及び起立性低血圧が含まれる。</p> <hr/> <p>表 5 の閾値基準に合致しなかった追加の重要な副作用は以下のとおり：</p> <p>血液及びリンパ系障害：播種性血管内凝固（3%）、汎血球減少症（2%）、貪食細胞性組織球症（1%）</p> <p>心臓障害：不整脈^a（6%）</p> <p>胃腸障害：嘔吐（9%）、腹痛^b（9%）、肛門失禁（1%）</p> <p>一般・全身障害及び投与部位の状態：無力症（7%）、多臓器機能不全症候群（3%）</p> <p>感染症及び寄生虫症：真菌感染症(9%),ウイルス感染症(9%),細菌感染症(9%)</p> <p>筋骨格系及び結合組織障害：筋肉痛（7%）、背部痛（6%）</p> <p>神経系障害：末梢性ニューロパチー^c（8%）、運動機能障害^d（6%）、会話障害^e（3%）痙攣発作^f（3%）、虚血性脳梗塞（1%）、振戦（7%）、運動失調（2%）</p> <p>精神障害：不安（9%）、譫妄^g（6%）、睡眠障害^h（9%）</p> <p>呼吸器、胸部及び縦隔障害：低酸素症（8%）、口腔咽頭痛ⁱ（8%）、胸水（5%）、肺水腫^j（3%）</p> <p>代謝及び栄養障害：水分過負荷（3%）、腫瘍崩壊症候群（1%）</p> <p>血管障害：血栓症^k（7%）、高血圧（2%）、毛細血管漏出症候群（1%）</p> <p>皮膚及び皮下組織障害：発疹^l（8%）、皮膚炎^m（4%）</p> <p>眼障害：視力障害ⁿ（7%）</p> <p>^a 不整脈には、心房細動、上室性頻脈、心室性期外収縮が含まれる。</p> <p>^b 腹痛には、腹痛及び上腹部痛が含まれる。</p> <p>^c 末梢性ニューロパチーには、錯感覚、感覚鈍麻、知覚過敏、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチーが含まれる。</p> <p>^d 運動機能障害には、筋痙縮、筋攣縮、ミオクローヌス及びミオパチーが含まれる。</p> <p>^e 会話障害には、会話障害、失語症が含まれる。</p> <p>^f 発作には、基本語の痙攣発作及びてんかん重積状態が含まれる。</p> <p>^g 譫妄には、譫妄、激越及び易刺激性が含まれる。</p> <p>^h 睡眠障害には、睡眠障害、不眠症及び悪夢が含まれる。</p> <p>ⁱ 口腔咽頭痛には、口腔内痛及び口腔咽頭痛が含まれる。</p> <p>^j 肺水腫には、急性肺水腫及び肺水腫が含まれる。</p> <p>^k 血栓症には、深部静脈血栓症、塞栓症、肺塞栓症、血栓症、大静脈血栓症及び静脈血栓症が含まれる。</p> <p>^l 発疹には、発疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹が含まれる。</p>

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion																						
	<p>^m 皮膚炎には、皮膚炎、湿疹様皮膚炎及び接触性皮膚炎が含まれる。 ⁿ 視力障害には、霧視及び視力障害が含まれる。</p> <p>臨床検査値異常 ベースライン時のグレード 0～2 からグレード 3～4 に悪化した臨床検査値異常を表 6 に示す。</p> <p>表 6 成人の r/r DLBCL 患者の 10%超で発現した KYMRIAH の輸注後に CTCAE^aに基づく グレード 3～4 の臨床検査値異常 (N=106)</p> <table> <tr> <th>臨床検査値</th><th>グレード 3 又は 4 (%)</th></tr> <tr> <td colspan="2">血液学</td></tr> <tr> <td>リンパ球減少症</td><td>94</td></tr> <tr> <td>好中球減少症</td><td>81</td></tr> <tr> <td>白血球減少症</td><td>77</td></tr> <tr> <td>貧血</td><td>58</td></tr> <tr> <td>血小板減少症</td><td>54</td></tr> <tr> <td colspan="2">生化学</td></tr> <tr> <td>低リン酸血症</td><td>24</td></tr> <tr> <td>低カリウム血症</td><td>12</td></tr> <tr> <td>低ナトリウム血症</td><td>11</td></tr> </table> <p>^aCTCAE = 有害事象共通用語規準 バージョン 4.03</p> <p>免疫原性 臨床試験では、投与前及び投与後の血清中で抗マウス CAR19 抗体（抗 mCAR19）の有無を確認することによって、KYMRIAH の液性免疫原性を評価した。患者の大半（ELIANA 試験（試験 1）では 86%，JULIET 試験（試験 2）では 91.4%）が KYMRIAH 投与前に抗 mCAR19 抗体陽性を示した。JULIET 試験の患者のうち 5%で投与により誘導された抗 mCAR19 抗体が確認された。しかし、投与前に存在していた抗体及び投与により誘導された抗体は、臨床反応に及ぼす影響との関連性が認められず、KYMRIAH の初期の増殖及び持続性に影響を及ぼさなかった。KYMRIAH の持続性は、輸注後の抗 mCAR19 抗体陽性の患者と陰性患者との間で同程度であった。輸注前に存在していた抗 mCAR19 抗体と輸注により誘導された抗 mCAR19 抗体が KYMRIAH の安全性及び有効性に影響を及ぼすエビデンスはない。 成人の r/r DLBCL 患者では、T 細胞の免疫原性応答は確認されなかった。</p> <p>薬物間相互作用 KYMRIAH の製造に使用する HIV 及びレンチウイルスは、同一の遺伝的な性質を長く保持し続けることができない（RNA）。そのため、HIV に関する市販の核酸増幅検査（NAT）の中には、KYMRIAH を輸注した患者に偽陽性の結果を生じる可能性がある。</p> <p>特定集団での使用 妊娠 <u>リスクの概要</u></p>	臨床検査値	グレード 3 又は 4 (%)	血液学		リンパ球減少症	94	好中球減少症	81	白血球減少症	77	貧血	58	血小板減少症	54	生化学		低リン酸血症	24	低カリウム血症	12	低ナトリウム血症	11
臨床検査値	グレード 3 又は 4 (%)																						
血液学																							
リンパ球減少症	94																						
好中球減少症	81																						
白血球減少症	77																						
貧血	58																						
血小板減少症	54																						
生化学																							
低リン酸血症	24																						
低カリウム血症	12																						
低ナトリウム血症	11																						

販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion
	<p>妊婦に対する KYMRIAH の使用に関する使用可能なデータはない。妊婦に KYMRIAH を投与したときに胎児に悪影響を及ぼすかどうかを評価するために、動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。胎児に KYMRIAH が移行する可能性があるかどうかは不明である。作用機序に基づき、導入細胞が胎盤を通過する場合、導入細胞は B 細胞リンパ球減少症を含む胎児毒性の原因となる可能性がある。したがって、妊婦に対する KYMRIAH の使用は望ましくない。さらに、KYMRIAH の投与後に妊娠した場合には、主治医に相談すること。妊娠した場合は、Novartis Pharmaceuticals Corporation（連絡先：1-888-669-6682）に報告する。</p> <p>米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠で主な先天性欠損及び流産の背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%と予測される。</p> <p>授乳</p> <p><u>リスクの概要</u></p> <p>ヒトの乳汁への KYMRIAH の移行、母乳を与えた乳児に及ぼす影響、乳汁産出に及ぼす影響に関する情報は無い。授乳に関する発達上、健康上のベネフィットは、臨床的に母体に KYMRIAH が必要であるかどうかということ、及び、KYMRIAH 又は母体の基礎的疾患が授乳する乳児に及ぼす有害作用とともに考慮すること。</p> <p>妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性</p> <p><u>妊娠検査</u></p> <p>妊娠可能な女性の妊娠の状況を確認すること。性行為を行う妊娠可能な女性は、KYMRIAH の投与開始前に妊娠検査を受けること。</p> <p><u>避妊</u></p> <p>リンパ球除去化学療法を受ける患者に必要な有効な避妊方法の情報は、フルダラビン及びシクロホスファミドの添付文書を参照のこと。</p> <p>KYMRIAH 投与後の望ましい避妊期間を示す十分なデータはない。</p> <p><u>不妊</u></p> <p>KYMRIAH が受胎能に及ぼす影響に関するデータはない。</p> <p>小児への投与</p> <p>小児の r/r B 前駆細胞性 ALL 患者に対する KYMRIAH の安全性及び有効性は確立されている。KYMRIAH の使用は、以下の年齢集団の r/r B 前駆細胞性 ALL の小児患者 52 名を対象とした単一群試験により、その妥当性が支持されている：小児（3 歳以上 12 歳未満）33 名及び青少年（12 歳以上 17 歳未満）19 名。この治験の年齢別の部分集団間で、又は、若年成人と比較して、安全性及び有効性に差はなかった。</p> <p>小児の r/r DLBCL 患者に対する KYMRIAH の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>高齢者への投与</p> <p>高齢者の r/r B 前駆細胞性 ALL 患者に対する KYMRIAH の安全性及び有効性は確立されていない。KYMRIAH の臨床試験では、若年被験者と異なる反応をするかどうかを判断するのに十分な数の 65 歳以上の被験者は含まれなかった。</p>
改訂年月日	2018 年 5 月

Table 2-2 欧州の添付文書の概略

販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion
剤型・含量	<p>定性的及び定量的組成</p> <p>エチレンビニルアセテート（EVA）製の KYMRIAH の輸注バッグ 1 個には、tisagenlecleucel（CD19 キメラ抗原受容体を発現した患者自身の T 細胞（CAR 陽性生 T 細胞））の細胞懸濁液がバッチに依存した濃度で含まれる。</p> <p>CAR 陽性生 T 細胞の濃度は疾患及び患者の体重（B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（ALL）の場合）に依存する。細胞組成及び最終的な細胞数は患者個人のバッチによって異なる。T 細胞に加え、NK 細胞も含まれる可能性がある。本剤に含まれる CAR 陽性生 T 細胞の濃度（cells/mL）及び合計細胞数についての定量的な情報は KYMRIAH に添付されているバッチ固有の文書に記載される。1～3 個の輸注バッグに合計 1.2×10⁶～6×10⁸ 個の CAR 陽性生 T 細胞が含まれる。</p> <p>添加物の作用は既知である。</p> <p>本剤には 1 mL あたり 2.43 mg、1 回投与あたり 24.3 mg～121.5 mg のナトリウムが含まれる。</p> <p>全添加剤のリストは添加剤のリストの項参照。</p> <p>剤型</p> <p>輸注用懸濁液</p> <p>無色～淡黄色の懸濁液</p>
効能・効果	<p>KYMRIAH は以下の患者の治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 25 歳までの小児及び若年成人の再発（移植後再発又は 2 回目以降の再発）又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（ALL）患者 2 回以上の全身治療歴を有する、成人の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者
用法・用量	<p>KYMRIAH は認定された施設で投与されなければならない。治療は血液悪性腫瘍の治療経験があり、KYMRIAH の投与及び投与された患者の管理についてトレーニングを受けた医療従事者の指示・監視の下、開始されるべきである。</p> <p>KYMRIAH は自家使用のみを目的とされている。KYMRIAH の製造及び出荷には 3～4 週間を要する。</p> <p><u>用量</u></p> <p><u>小児及び若年成人の B 細胞性 ALL 患者における用量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 体重が 50 kg 以下の患者：体重 1 kg あたり 0.2～5.0 x 10⁶ 個の CAR 陽性生 T 細胞 体重が 50 kg を超える患者：0.1～2.5 x 10⁸ 個の CAR 陽性生 T 細胞（体重によらない） <p><u>成人の DLBCL 患者における用量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 0.6～6.0 x 10⁸ 個の CAR 陽性生 T 細胞（体重によらない） <p><u>前処置（リンパ球除去化学療法）</u></p> <p>輸注前 1 週間以内の白血球数が 1,000 cells/μL を超える場合、リンパ球除去化学療法が推奨される。KYMRIAH はリンパ球除去化学療法の完了から 2～14 日後に輸注されることが推奨される。リンパ球除去化学療法の開始前に KYMRIAH が投与できる状態にあるか確認しなければならない。KYMRIAH の輸注までにリンパ球除去化学療法の完了から 4 週間を超える場合、及び白血球数が 1,000 cells/μL を超える場合は、再度リンパ球除去化学療法を実施すべきである。</p> <p><u>B 細胞性 ALL</u></p> <p>推奨されるリンパ球除去化学療法レジメン：</p> <ul style="list-style-type: none"> フルダラビン（30 mg/m² を 1 日 1 回、4 日間静脈投与）及びシクロホスファミド（500 mg/m² を 1 日 1 回、2 日間静脈投与、フルダラビンの初回投与時に開始）。

販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion
	<ul style="list-style-type: none"> - シクロホスファミドによるグレード4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又はリンパ球除去化学療法の直前に投与したシクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性であった場合は、以下のレジメンを使用すべきである：シタラビン（500 mg/m² を1日1回、2日間静脈投与）及びエトポシド（150 mg/m² を1日1回、3日間静脈投与、シタラビンの初回投与時に開始）。 <p><u>DLBCL</u></p> <p>推奨されるリンパ球除去化学療法レジメン：</p> <ul style="list-style-type: none"> - フルダラビン（25 mg/m² を1日1回、3日間静脈投与）及びシクロホスファミド（250 mg/m² を1日1回、3日間静脈投与、フルダラビンの初回投与時に開始）。 <p>シクロホスファミドによるグレード4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又はリンパ球除去化学療法の直前に投与したシクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性であった場合は、以下のレジメンを使用すべきである：</p> <ul style="list-style-type: none"> - ベンダムスチン（90 mg/m² を1日1回、2日間静脈投与）。 <p>KYMRIAH 輸注前1週間以内の白血球数が 1,000 cells/μL 以下の場合、リンパ球除去化学療法は不要である。</p> <p><u>前処置</u></p> <p>急性輸注反応の可能性を最小化するために、KYMRIAH 輸注の約 30～60 分前にパラセタモール及びジフェンヒドラミン又は他の H1 抗ヒスタミン剤を前投与することが推奨される。コルチコステロイドは、生命を脅かす緊急事態の場合を除き、いかなる時も使用すべきではない。</p> <p><u>輸注前の臨床的評価</u></p> <p>KYMRIAH の投与はリスクのある患者群では延期するべきである。</p> <p><u>輸注後の観察</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 輸注後最初の 10 日間は、サイトカイン放出症候群や神経学的事象、その他毒性の徴候や症状がないか確認するため、毎日患者を観察すべきである。輸注後最初の 10 日間又は CRS 及び/又は神経学的事象の最初の徴候/症状が認められた際は、医師は入院を検討すべきである。 - 輸注後最初の 10 日間以降は、医師の判断で患者を観察すべきである。 - 輸注後少なくとも 4 週間は認定施設の近隣に滞在するよう患者に指導すべきである。 <p><u>特定集団</u></p> <p><u>小児集団</u></p> <p>B 細胞性 ALL：3 歳未満の小児患者における試験は実施されていない。</p> <p>DLBCL：18 歳未満の小児及び青少年での KYMRIAH の有効性及び安全性は確立されていない。データはない。</p> <p><u>高齢者</u></p> <p>B 細胞性 ALL：高齢者での KYMRIAH の有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p>DLBCL：65 歳を超える患者での用量調整は不要である。</p> <p><u>B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性の患者</u></p> <p>活動性の HBV、HCV、又は HIV 陽性患者での KYMRIAH の製造の経験はない。したがって、KYMRIAH 製造のためのこれらの患者からの白血球アフェレーシス産物は受け入れられない。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>KYMRIAH は輸注のみとする。</p> <p><u>本剤の取扱い又は投与前の使用上の注意</u></p> <p>本剤は遺伝子改変されたヒト血球細胞が含まれる。KYMRIAH を取り扱う医療従事者は、感染症の伝播を避けるため、適切な予防措置（手袋及び眼鏡の着用）を講じるべきである。</p> <p><u>輸注の際の使用上の注意</u></p>

販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion
	<p>KYMRIAH の輸注前に、輸注バッグの患者固有の情報が患者本人と一致していることを確認しなければならない。</p> <p>KYMRIAH の解凍及び輸注のタイミングを調整すること。輸注バッグの点検と解凍については廃棄その他の取扱いに関する特別な使用上の注意の項を参照すること。患者の準備が整った時点で KYMRIAH を輸注できるように、輸注開始時刻を事前に確認し、解凍のタイミングを調整すべきである。輸注バッグを解凍して室温（2.0℃～25℃）に戻したら、本品中の細胞活性を最大に保つため、30 分以内に輸注すること。</p> <p><u>投与</u></p> <p>KYMRIAH は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで、注入速度は約 10～20 mL/分とし、静脈内輸注すること。輸注バッグのすべての内容物を輸注する。塩化ナトリウム水溶液 9 mg/mL（0.9%）は輸注前の点滴チューブのプライミング及び輸注後の点滴チューブの洗浄に使用する。KYMRIAH を全量輸注した後、バックプライミングにより輸注バッグを塩化ナトリウム水溶液 9 mg/mL（0.9%）10～30 mL で洗浄し、できるだけ多くの細胞を輸注する。廃棄に関する特別な使用上の注意は廃棄その他の取扱いに関する特別な使用上の注意の項を参照。</p>
使用上の注意	<p>禁忌</p> <p>有効成分又は添加剤に対する過敏性については添加剤のリストの項を参照。</p> <p>リンパ球除去化学療法の禁忌については考慮しなければならない。</p> <p>特別な警告及び使用上の注意</p> <p><u>治療延期の理由</u></p> <p>KYMRIAH 投与に関連するリスクがあるため、患者が下記の状態に該当する場合は、輸注を延期する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 過去の化学療法による消失していない重篤な副作用（特に肺関連副作用、心臓関連副作用、又は低血圧） - コントロール不良の活動性感染症 - 活動性移植片対宿主病（GVHD） - リンパ球除去化学療法後の白血病又はリンパ腫の臨床的に重要な悪化 <p><u>血液、臓器、組織及び細胞の提供</u></p> <p>KYMRIAH を投与された患者は血液、臓器、組織及び細胞の移植提供をすべきではない。</p> <p><u>活動性の中枢神経系白血病又はリンパ腫</u></p> <p>活動性の中枢神経系白血病又はリンパ腫患者に対する KYMRIAH の使用経験は限られている。したがって、これらの患者における KYMRIAH のリスク/ベネフィットは確立されていない。</p> <p><u>サイトカイン放出症候群</u></p> <p>致命的又は生命を脅かす反応を含むサイトカイン放出症候群は KYMRIAH の投与患者で、頻繁に認められた。ほぼすべてのケースで、サイトカイン放出症候群は KYMRIAH の投与後 1～10 日の間（発現までの中央値：3 日）に発現した。サイトカイン放出症候群が消失するまでの期間の中央値は 7 日であった。</p> <p>サイトカイン放出症候群の症状には高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、脳症、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症が含まれる可能性がある。さらなる臓器系副作用として、一過性の心不全、不整脈、腎不全、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇、及びビリルビン上昇が認められた。サイトカイン放出症候群を発現した症例の中には、フィブリノゲン低値、毛細血管漏出症候群（CLS）、及び血球貪食性リンパ組織球症/マクロファージ活性化症候群（HLH/MAS）を伴う播種性血管内凝固（DIC）が報告されたケースもあった。発熱を含むこれらの事象の徴候や症状を注意深く観察すること。</p>

販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion								
	<p>小児及び若年成人の B 細胞性 ALL 患者における重度のサイトカイン放出症候群の危険因子は、輸注前の腫瘍量が多いこと、リンパ球除去化学療法を実施しても腫瘍量が制御不能又は加速度的に増加すること、活動性感染症及び早期発熱又は KYMRIAH 輸注後のサイトカイン放出症候群の発現である。成人の DLBCL 患者における重度のサイトカイン放出症候群の危険因子は不明である。</p> <p>すべての適応症で適切な予防的及び治療的投与が実施され、既存感染症が完全消失していることを確認すること。感染症はサイトカイン放出症候群発現中にも発現する可能性があり、致死性のイベントとなるリスクは上昇する可能性がある。</p> <p><u>KYMRIAH に関連したサイトカイン放出症候群</u></p> <p>サイトカイン放出症候群は臨床所見及び表 1 のサイトカイン放出症候群の治療手順に基づいて管理される。トシリズマブのような抗 IL-6 抗体は KYMRIAH に関連した中等度又は重度のサイトカイン放出症候群に対して投与されており、KYMRIAH の輸注前に少なくとも 4 回投与分のトシリズマブが施設にあって投与できる状態になければならない。コルチコステロイドは致死的な緊急状況下で投与される可能性がある。Tisagenlecleucel はトシリズマブ及びコルチコステロイドの投与後も増殖・維持し続ける。医学的に重要な心機能障害のある患者は、標準的な救命救急診療及び心エコーのような治療法で管理されるべきである。腫瘍壊死因子 (TNF) 拮抗薬は KYMRIAH に関連したサイトカイン放出症候群の治療には推奨されない。</p> <p>表 1 サイトカイン放出症候群の治療手順</p> <table border="1"> <tr> <th>CRS の重症度</th><th>対処法</th></tr> <tr> <td> 前駆症状： 微熱、疲労、食欲不振 </td><td>経過観察を実施する。感染症を除外する。好中球が減少していれば、各地域のガイドラインに従って抗生物質を投与する。対症療法を実施する。</td></tr> <tr> <td> 軽度の治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> 高熱 低酸素症 軽度の低血圧 </td><td>必要に応じて、解熱薬、酸素、輸液、及び／又は低用量の昇圧薬を投与する。</td></tr> <tr> <td> 中程度～積極的な治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> 輸液と昇圧薬の投与にもかかわらず、血行動態が不安定 肺浸潤を含む呼吸窮迫の悪化、高流量酸素又は人工呼吸器を必要とする酸素要求量の増加 急速な臨床的悪化 </td><td> <ul style="list-style-type: none"> 必要に応じて、高用量の昇圧薬又は複数の昇圧薬を投与する、酸素を投与するか、人工呼吸器を使用する、及び／又はその他の支持療法を実施する。 トシリズマブを投与する。 <ul style="list-style-type: none"> 患者の体重が 30 kg 未満の場合：12 mg/kg を 1 時間かけて静注 患者の体重が 30 kg 以上の場合：8 mg/kg（上限：800 mg）を 1 時間かけて静注 <p>臨床的改善が認められない場合、最低 8 時間あけてトシリズマブを再投与する。</p> <p>トシリズマブの 2 回目の投与に対する反応が認められない場合は、トシリズマブの 3 回目の投与を検討するか、CRS の代替治療法を模索する。</p> <p>トシリズマブは最大 4 回まで投与できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> トシリズマブの初回投与後 12～18 時間以内に臨床的改善がみられない場合、又は時期を問わずに悪化した場合、メチルプレドニゾロン 2 mg/kg を初回用量として投与した後、昇圧薬及び高流量酸素の投与が必要なくなるまで、1 日あたり 2 mg/kg の用量で投与する。その後は、漸減する。 </td></tr> </table>	CRS の重症度	対処法	前駆症状： 微熱、疲労、食欲不振	経過観察を実施する。感染症を除外する。好中球が減少していれば、各地域のガイドラインに従って抗生物質を投与する。対症療法を実施する。	軽度の治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> 高熱 低酸素症 軽度の低血圧 	必要に応じて、解熱薬、酸素、輸液、及び／又は低用量の昇圧薬を投与する。	中程度～積極的な治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> 輸液と昇圧薬の投与にもかかわらず、血行動態が不安定 肺浸潤を含む呼吸窮迫の悪化、高流量酸素又は人工呼吸器を必要とする酸素要求量の増加 急速な臨床的悪化 	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じて、高用量の昇圧薬又は複数の昇圧薬を投与する、酸素を投与するか、人工呼吸器を使用する、及び／又はその他の支持療法を実施する。 トシリズマブを投与する。 <ul style="list-style-type: none"> 患者の体重が 30 kg 未満の場合：12 mg/kg を 1 時間かけて静注 患者の体重が 30 kg 以上の場合：8 mg/kg（上限：800 mg）を 1 時間かけて静注 <p>臨床的改善が認められない場合、最低 8 時間あけてトシリズマブを再投与する。</p> <p>トシリズマブの 2 回目の投与に対する反応が認められない場合は、トシリズマブの 3 回目の投与を検討するか、CRS の代替治療法を模索する。</p> <p>トシリズマブは最大 4 回まで投与できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> トシリズマブの初回投与後 12～18 時間以内に臨床的改善がみられない場合、又は時期を問わずに悪化した場合、メチルプレドニゾロン 2 mg/kg を初回用量として投与した後、昇圧薬及び高流量酸素の投与が必要なくなるまで、1 日あたり 2 mg/kg の用量で投与する。その後は、漸減する。
CRS の重症度	対処法								
前駆症状： 微熱、疲労、食欲不振	経過観察を実施する。感染症を除外する。好中球が減少していれば、各地域のガイドラインに従って抗生物質を投与する。対症療法を実施する。								
軽度の治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> 高熱 低酸素症 軽度の低血圧 	必要に応じて、解熱薬、酸素、輸液、及び／又は低用量の昇圧薬を投与する。								
中程度～積極的な治療介入を必要とする CRS（以下の 1 つ以上に該当）： <ul style="list-style-type: none"> 輸液と昇圧薬の投与にもかかわらず、血行動態が不安定 肺浸潤を含む呼吸窮迫の悪化、高流量酸素又は人工呼吸器を必要とする酸素要求量の増加 急速な臨床的悪化 	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じて、高用量の昇圧薬又は複数の昇圧薬を投与する、酸素を投与するか、人工呼吸器を使用する、及び／又はその他の支持療法を実施する。 トシリズマブを投与する。 <ul style="list-style-type: none"> 患者の体重が 30 kg 未満の場合：12 mg/kg を 1 時間かけて静注 患者の体重が 30 kg 以上の場合：8 mg/kg（上限：800 mg）を 1 時間かけて静注 <p>臨床的改善が認められない場合、最低 8 時間あけてトシリズマブを再投与する。</p> <p>トシリズマブの 2 回目の投与に対する反応が認められない場合は、トシリズマブの 3 回目の投与を検討するか、CRS の代替治療法を模索する。</p> <p>トシリズマブは最大 4 回まで投与できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> トシリズマブの初回投与後 12～18 時間以内に臨床的改善がみられない場合、又は時期を問わずに悪化した場合、メチルプレドニゾロン 2 mg/kg を初回用量として投与した後、昇圧薬及び高流量酸素の投与が必要なくなるまで、1 日あたり 2 mg/kg の用量で投与する。その後は、漸減する。 								
	神経学的副作用								

販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion
	<p>神経学的事象、特に脳症、錯乱状態、及び譫妄は、KYMRIAH の投与に伴い頻繁に認められ、致命的又は生命を脅かす可能性がある。他の症状としては、発作、失語症及び会話障害が含まれる。神経学的事象の大部分は KYMRIAH の輸注から 8 週間以内に発現し、一過性であった。B 細胞性 ALL 患者及び DLBCL 患者における、神経学的事象が発現するまでの期間の中央値は 7 日であった。神経学的事象が消失するまでの期間の中央値は、B 細胞性 ALL 患者では 7 日、DLBCL 患者では 12 日であった。神経学的事象はサイトカイン放出症候群と同時期に発現する場合、サイトカイン放出症候群の消失後に発現する場合、又はサイトカイン放出症候群が発現していても発現する場合がある。</p> <p>患者に神経学的事象が生じていないかどうかを観察すること。神経学的事象が発現した場合は、患者は診断のための精密検査を受け、基礎的な病態生理学 に応じて、また各地域の標準治療に従って管理されるべきである。</p> <p><u>感染症及び発熱性好中球減少症</u></p> <p>コントロール不良の活動性感染症を発現している患者は、感染症が消失するまで KYMRIAH による治療を開始すべきではない。KYMRIAH の輸注前に、免疫抑制の程度に基づいた標準ガイドラインに従って感染症予防を実施すること。</p> <p>生命を脅かす又は致死的なものを含む重篤な感染症は、KYMRIAH の輸注後に頻繁に認められた。患者の感染症の徴候及び症状を観察し、適切に治療すべきである。必要に応じて、抗生物質の予防投与と KYMRIAH による治療前及び治療期間中の観察を実施すること。感染症は、その後の経過や同時期に発現したサイトカイン放出症候群の管理を複雑にすることが知られている。</p> <p>発熱性好中球減少症は、KYMRIAH の輸注後に頻繁に認められ、サイトカイン放出症候群と同時期に発現する可能性がある。発熱性好中球減少症が発現した場合には、感染症の有無を評価し、適応に応じて、広域スペクトル抗生物質の投与、輸液、その他の支持療法を実施する。</p> <p>KYMRIAH の輸注後に完全寛解に至った患者では、結果として免疫グロブリン値が低くなったことにより、感染症のリスクを高める可能性がある。年齢や標準的な個別のガイドラインに従って、感染症の徴候及び症状に注意すべきである。</p> <p><u>持続性の血球減少症</u></p> <p>KYMRIAH の輸注後、数週間にわたって血球減少症が生じるおそれがあり、患者は標準的なガイドラインに従って管理されるべきである。KYMRIAH の輸注後 28 日目に血球減少症を発現していた患者の大部分は、輸注後 3 ヶ月以内にグレード 2 以下まで回復した。持続性の血球減少症は感染症のリスク増大と関連する。骨髄増殖因子、特に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) は、サイトカイン放出症候群を悪化させる恐れがあり、KYMRIAH の輸注後最初の 3 週間又はサイトカイン放出症候群が消失するまで、これらの使用は望ましくない。</p> <p><u>二次悪性腫瘍</u></p> <p>KYMRIAH を投与された患者は、二次悪性腫瘍の発症又は白血病原疾患の再発のおそれがある。二次悪性腫瘍が発症していないかどうかを生涯観察する。二次悪性腫瘍が発症した場合には、Novartis Pharmaceuticals Corporation に連絡し、検査のために検体採取の指示を得る。</p> <p><u>低ガンマグロブリン血症</u></p> <p>KYMRIAH の輸注後に完全寛解を達成した患者では、低ガンマグロブリン血症及び無ガンマグロブリン血症を発現するおそれがある。KYMRIAH の投与後、免疫グロブリン濃度を測定すべきである。免疫グロブリン低値の患者では、年齢及び標準的なガイドラインに基づいて、感染症に関する注意事項、抗生物質の予防投与、及び免疫グロブリンの補充といった対処を早期に行うべきである。</p> <p><u>生ワクチン</u></p> <p>KYMRIAH の投与中又は投与後に生ウイルスワクチンを接種した場合の安全性については、検討されていない。リンパ球除去化学療法の開始前の少なくとも 6 週間、KYMRIAH の投与期間中、及び KYMRIAH の投与後に免疫が回復するまで、生ウイルスワクチンの接種は望ましくない。</p> <p><u>腫瘍崩壊症候群 (TLS)</u></p>

販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion
	<p>重度の可能性のある TLS が時々認められた。TLS の発現リスクを最小化するため、尿酸値が上昇した、又は腫瘍量の多い患者には、KYMRIAH 輸注前にアロプリノールを投与するか代替の予防法を講じるべきである。TLS の徴候及び症状を観察し、標準的なガイドラインに従って管理すること。</p> <p><u>合併症</u></p> <p>CNS 疾患又は腎機能障害、肝機能障害、肺機能障害又は心機能障害の既往合併のある患者は臨床試験から除外された。これらの患者は以下に記載されている副作用の影響をより受けやすい可能性があり、特別な注意が必要である。</p> <p><u>骨髄移植の既往</u></p> <p>同種幹細胞移植後 4 ヶ月以内の KYMRIAH の投与は、GVHD を悪化させるリスクがあるため推奨されない。KYMRIAH 製造のための白血球アフェレーシスは、同種幹細胞移植後少なくとも 12 週間あけて行うべきである。</p> <p><u>HBV 再活性化</u></p> <p>B 細胞に指向性を示す薬剤を投与された患者では、HBV が再活性化されるおそれがあり、中には劇症肝炎、肝不全、及び死亡に至る場合がある。</p> <p>現在のところ、HBV、HCV、及び HIV 陽性患者での KYMRIAH の製造の経験はない。</p> <p>薬剤の製造用に細胞を採取する前に、臨床ガイドラインに従って、HBV、HCV、HIV のスクリーニング検査を実施しなければならない。</p> <p><u>抗 CD19 治療</u></p> <p>抗 CD19 治療の既往のある患者への KYMRIAH の使用は限られた経験しかない。抗 CD19 治療後に CD19 陰性白血病が再発した患者には KYMRIAH の使用は推奨されない。</p> <p><u>血清検査への干渉</u></p> <p>KYMRIAH の製造に使用するレンチウイルスベクターと HIV で、限られた短い部分に同一の遺伝情報が存在することにより、市販の HIV 核酸増幅検査 (NAT) の中には、偽陽性の結果を生じるものがある可能性がある。</p> <p><u>ナトリウム及びカリウムの含有量</u></p> <p>本剤は 1 回投与あたり 24.3~121.5 mg のナトリウム、すなわち WHO が推奨する成人 1 日最大摂取量 2 g の 1~6% 相当のナトリウムが含まれる。</p> <p>本剤は 1 回投与あたり 1 mmol (39 mg) 未満のカリウムが含まれており、すなわち本質的には「カリウムフリー」である。</p> <p><u>デキストラン 40 及びジメチルスルホキシド (DMSO) の含有量</u></p> <p>本剤は 1 mL あたり 10 mg のデキストラン 40 及び 82.5 mg のジメチルスルホキシド (DMSO) が含まれている。これらの添加剤はそれぞれ、非経口投与後にアナフィラキシー反応を引き起こす可能性があることが知られている。デキストラン及び DMSO を投与された経験のない患者については、輸注時の最初の数分間は注意深く観察すること。</p> <p><u>薬物間相互作用及びその他の相互作用</u></p> <p>Tisagenlecleucel の薬物動態学的又は薬力学的薬物相互作用に関する試験はこれまで実施されていない。T 細胞の機能を阻害する薬剤を同時に投与した場合の検討はされていない。サイトカイン放出症候群の治療手順にしたがった低用量ステロイドの投与は CAR-T 細胞の増殖及び維持には影響しない。T 細胞の機能を刺激する薬剤を同時に投与した場合の検討はされておらず、影響は未知である。</p> <p><u>生ワクチン</u></p> <p>KYMRIAH の投与中又は投与後に生ウイルスワクチンを接種した場合の安全性については、検討されていない。リンパ球除去化学療法の開始前の少なくとも 6 週間、KYMRIAH の投与期間中、及び KYMRIAH の投与後に免疫が回復するまで、生ウイルスワクチンの接種は望ましくない。</p> <p><u>生殖能力、妊娠及び授乳</u></p> <p><u>妊娠可能な女性/男性及び女性における避妊</u></p>

販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion
	<p>KYMRIAH の投与開始前に妊娠可能な女性の妊娠の状況を確認すること。</p> <p>リンパ球除去化学療法を受ける患者に必要な有効な避妊方法の情報は、リンパ球除去化学療法に関連する添付文書を参照のこと。</p> <p>KYMRIAH 投与後の望ましい避妊期間を示す十分な曝露データはない。</p> <p><u>妊娠</u></p> <p>妊婦に対する KYMRIAH の使用に関する使用可能なデータはない。妊婦に KYMRIAH を投与したときに胎児に悪影響を及ぼすかどうかを評価するための動物を用いた試験は実施されていない。KYMRIAH が胎盤を通じて胎児へ移行し、B 細胞性リンパ球減少症を含む胎児毒性の原因となる可能性があるかは不明である。妊婦及び避妊しない妊娠可能な女性に対する KYMRIAH の使用は望ましくない。</p> <p>妊婦には、胎児へのリスクの可能性を説明すること。KYMRIAH 投与後の妊娠については医師と相談すること。KYMRIAH を輸注した妊婦は、低ガンマグロブリン血症を発現するおそれがある。KYMRIAH を輸注した女性患者が出産した新生児の免疫グロブリン濃度を測定すること。</p> <p><u>授乳</u></p> <p>KYMRIAH の乳汁への分泌については知られていない。母乳で育てられている幼児へのリスクの可能性は排除できない。授乳婦には、母乳で育てられる幼児へのリスクの可能性を説明すること。</p> <p>KYMRIAH 投与後の授乳については医師と相談すること。</p> <p><u>生殖能力</u></p> <p>KYMRIAH の生殖能力に及ぼす影響に関するデータはない。KYMRIAH の男性及び女性の生殖能力に及ぼす影響について、動物を用いた試験では評価されていない。</p> <p>運転及び機械操作能力に及ぼす影響</p> <p>KYMRIAH は運転及び機械操作能力に大きな影響を及ぼす。</p> <p>精神状態の変化又は痙攣発作等の神経学的事象が生じるおそれがあるため、KYMRIAH を投与された患者は、KYMRIAH 輸注後 8 週間、意識又は協調運動の変容又は消失のリスクがある。</p> <p>望ましくない効果</p> <p><u>安全性プロファイルの概要</u></p> <p><u>B 細胞性 ALL</u></p> <p>最も多く認められた非出血性副作用はサイトカイン放出症候群（77%）、感染症（65%）、低ガンマグロブリン血症（47%）、発熱（40%）、及び食欲減退（39%）であった。</p> <p>88%の患者でグレード 3 及び 4 の副作用が報告された。最も多く認められたグレード 3 及び 4 の非出血性副作用はサイトカイン放出症候群（47%）であった。</p> <p>最も多く認められたグレード 3 及び 4 の血液学的臨床検査値異常は、白血球減少（99%）、好中球減少（95%）、リンパ球減少（95%）、血小板減少（77%）、及びヘモグロビン減少（53%）であった。</p> <p>グレード 3 及び 4 の副作用は、輸注後 8 週間以降（患者の 46%）と比較して、輸注後最初の 8 週間以内により多く（患者の 83%）認められた。</p> <p><u>DLBCL</u></p> <p>このセクションに記載されている副作用は、多施設共同国際共同治験、すなわち現在実施中の主要試験である CCTL019C2201 で KYMRIAH の輸注を受けた 111 名の患者で認められた。</p> <p>最も多く認められた非出血性副作用はサイトカイン放出症候群（58%）、感染症（54%）、発熱（35%）、下痢（32%）、嘔気（29%）、低血圧（26%）、及び疲労（26%）であった。</p> <p>89%の患者でグレード 3 及び 4 の副作用が認められた。最も多く認められたグレード 3 及び 4 の非出血性副作用は感染症（32%）及びサイトカイン放出症候群（22%）であった。</p>

販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion																																	
	<p>最も多く認められた (>25%) グレード 3 及び 4 の血液学的臨床検査値異常は、リンパ球減少 (95%)、好中球現象 (81%)、白血球減少 (77%)、ヘモグロビン減少 (59%)、及び血小板減少 (55%) であった。</p> <p>グレード 3 及び 4 の副作用は、輸注後 8 週間以降 (49%) と比較して、輸注後最初の 8 週間以内により多く (85%) 認められた。</p> <p><u>副作用一覧表</u></p> <p>このセクションに記載されている副作用は、現在実施中の多施設共同国際共同治験 (CCTL019B2202 及び CCTL019C2201) に参加した 75 名及び 111 名の患者で認められた。これらの試験で認められた副作用 (表 2) は、MedDRA の器官別大分類 (SOC) によってリスト化されている。SOC ごとに、最も発現頻度の高い副作用が最初になるよう、下記のルールに従って発現頻度順に記載されている: 10%以上、1%以上 10%未満、0.1%以上 1%未満、0.01%以上 0.1%未満、0.01%未満、不明 (使用可能なデータから評価不可能)。副作用は、各発現頻度のグループ内で重篤度が高い順に示されている。</p> <p>表 2 臨床試験で認められた副作用</p> <table> <tr> <th rowspan="2">副作用 (MedDRA SOC)</th><th colspan="2">B2202 試験 (N=75) + C2201 試験 (N=111)</th></tr> <tr> <th>10%以上</th><th>1%以上 10%未満</th></tr> <tr> <td>感染症及び寄生虫症 ^{a)}</td><td>詳細不明な感染体による感染症 ウイルス感染症 細菌感染症 真菌感染症</td><td></td></tr> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td><td>発熱性好中球減少症 白血球減少症 リンパ球減少症 貧血 血小板減少症</td><td>播種性血管内凝固 凝血異常 食食細胞性組織球症 汎血球減少症</td></tr> <tr> <td>免疫系障害</td><td>サイトカイン放出症候群 低ガンマグロブリン血症 ^{b)}</td><td>移植片対宿主病</td></tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td><td>食欲減退 低カリウム血症 低リン酸血症 低カルシウム血症 低マグネシウム血症 低アルブミン血症 高尿酸血症 高血糖</td><td>水分過負荷 高マグネシウム血症 低ナトリウム血症 高リン酸血症 腫瘍崩壊症候群</td></tr> <tr> <td>精神障害</td><td>譫妄 ^{c)} 不安 睡眠障害 ^{d)}</td><td></td></tr> <tr> <td>神経系障害</td><td>頭痛 ^{e)} 脳症 ^{f)} 浮動性めまい</td><td>振戦 末梢性ニューロパチー ^{g)} 会話障害 ^{h)} 痙攣発作 ⁱ⁾ 脳出血 ^{**} 神経痛虚血性脳梗塞</td></tr> <tr> <td>心臓障害</td><td>頻脈 ⁱ⁾</td><td>心不全 ^{k)} 不整脈 ^{l)} 心停止</td></tr> <tr> <td>血管障害</td><td>低血圧高血圧</td><td>毛細血管漏出症候群 紅潮</td></tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td>咳嗽 ^{m)} 低酸素血症 呼吸困難 ⁿ⁾ 肺水腫 胸水 過呼吸</td><td>鼻出血 肺浸潤</td></tr> </table>		副作用 (MedDRA SOC)	B2202 試験 (N=75) + C2201 試験 (N=111)		10%以上	1%以上 10%未満	感染症及び寄生虫症 ^{a)}	詳細不明な感染体による感染症 ウイルス感染症 細菌感染症 真菌感染症		血液及びリンパ系障害	発熱性好中球減少症 白血球減少症 リンパ球減少症 貧血 血小板減少症	播種性血管内凝固 凝血異常 食食細胞性組織球症 汎血球減少症	免疫系障害	サイトカイン放出症候群 低ガンマグロブリン血症 ^{b)}	移植片対宿主病	代謝及び栄養障害	食欲減退 低カリウム血症 低リン酸血症 低カルシウム血症 低マグネシウム血症 低アルブミン血症 高尿酸血症 高血糖	水分過負荷 高マグネシウム血症 低ナトリウム血症 高リン酸血症 腫瘍崩壊症候群	精神障害	譫妄 ^{c)} 不安 睡眠障害 ^{d)}		神経系障害	頭痛 ^{e)} 脳症 ^{f)} 浮動性めまい	振戦 末梢性ニューロパチー ^{g)} 会話障害 ^{h)} 痙攣発作 ⁱ⁾ 脳出血 ^{**} 神経痛虚血性脳梗塞	心臓障害	頻脈 ⁱ⁾	心不全 ^{k)} 不整脈 ^{l)} 心停止	血管障害	低血圧高血圧	毛細血管漏出症候群 紅潮	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽 ^{m)} 低酸素血症 呼吸困難 ⁿ⁾ 肺水腫 胸水 過呼吸	鼻出血 肺浸潤
副作用 (MedDRA SOC)	B2202 試験 (N=75) + C2201 試験 (N=111)																																	
	10%以上	1%以上 10%未満																																
感染症及び寄生虫症 ^{a)}	詳細不明な感染体による感染症 ウイルス感染症 細菌感染症 真菌感染症																																	
血液及びリンパ系障害	発熱性好中球減少症 白血球減少症 リンパ球減少症 貧血 血小板減少症	播種性血管内凝固 凝血異常 食食細胞性組織球症 汎血球減少症																																
免疫系障害	サイトカイン放出症候群 低ガンマグロブリン血症 ^{b)}	移植片対宿主病																																
代謝及び栄養障害	食欲減退 低カリウム血症 低リン酸血症 低カルシウム血症 低マグネシウム血症 低アルブミン血症 高尿酸血症 高血糖	水分過負荷 高マグネシウム血症 低ナトリウム血症 高リン酸血症 腫瘍崩壊症候群																																
精神障害	譫妄 ^{c)} 不安 睡眠障害 ^{d)}																																	
神経系障害	頭痛 ^{e)} 脳症 ^{f)} 浮動性めまい	振戦 末梢性ニューロパチー ^{g)} 会話障害 ^{h)} 痙攣発作 ⁱ⁾ 脳出血 ^{**} 神経痛虚血性脳梗塞																																
心臓障害	頻脈 ⁱ⁾	心不全 ^{k)} 不整脈 ^{l)} 心停止																																
血管障害	低血圧高血圧	毛細血管漏出症候群 紅潮																																
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽 ^{m)} 低酸素血症 呼吸困難 ⁿ⁾ 肺水腫 胸水 過呼吸	鼻出血 肺浸潤																																

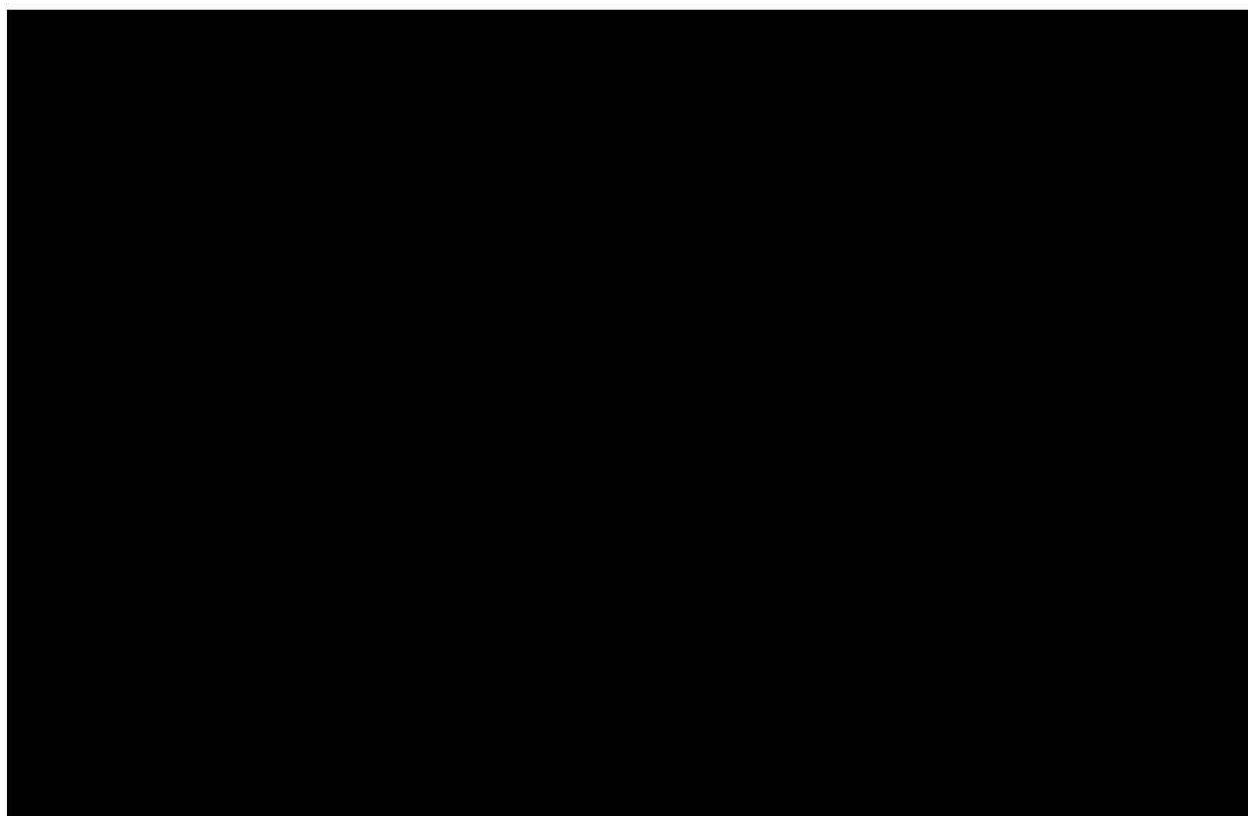
販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion		
	胃腸障害	下痢 嘔気 嘔吐 便秘 腹痛 ^{o)}	口内乾燥 口腔内出血 口内炎 腹部膨満 腹水 腹部コンパートメント症候群
	肝胆道系障害		高ビリルビン血症
	皮膚及び皮下組織障害	発疹 ^{p)}	そう痒症 紅斑 寝汗 点状出血 多汗症
	筋骨格系及び結合組織障害	背部痛 筋肉痛 関節痛	
	腎及び尿路障害	急性腎障害 ^{q)}	
	一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱 疲労 浮腫 ^{r)} 疼痛 ^{s)} 悪寒	無力症 インフルエンザ様疾患 多臓器機能不全症候群
	臨床検査	ヘモグロビン減少* リンパ球数減少* 白血球数減少* 好中球数減少* 血小板数減少* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 アラニンミノトランスフェラーゼ増加 血中ビリルビン増加 国際標準比増加 体重増加	活性化部分トロンボプラスチン時間延長 血中フィブリノゲン減少 血清フェリチン増加 血中アルカリホスファターゼ増加 フィブリン D ダイマー増加 プロトロンビン時間延長

販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion
	<p>a) 感染症及び寄生虫症は高位グループ用語（HLGT）を反映している。</p> <p>b) 低ガンマグロブリン血症には、免疫グロブリン減少、血中免疫グロブリン A 減少、血中免疫グロブリン G 減少、血中免疫グロブリン M 減少、分類不能型免疫不全症、及び低ガンマグロブリン減少が含まれる。</p> <p>c) 譫妄には、譫妄、幻覚、幻視、易刺激性、及び落ち着きのなさが含まれる。</p> <p>d) 睡眠障害には、睡眠障害、不眠症、及び悪夢が含まれる。</p> <p>e) 頭痛には、頭痛及び偏頭痛が含まれる。</p> <p>f) 脳症には、意識レベルの低下、精神状態変化、自動症、認知障害、錯乱状態、注意力障害、脳症、可逆性後白質脳症症候群、傾眠、嗜眠、記憶障害、代謝性脳症及び思考異常が含まれる。</p> <p>g) 末梢性ニューロパチーには、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、知覚過敏、及び感覚鈍麻が含まれる。</p> <p>h) 会話障害には、会話障害、構語障害、及び失語症が含まれる。</p> <p>i) 痙攣発作には、痙攣発作、全身性強直性間代性発作、及びてんかん重積状態が含まれる。</p> <p>j) 頻脈には、洞性頻脈、及び頻脈が含まれる。</p> <p>k) 心不全には、心不全、左室機能不全、うつ血性心不全及び右室機能不全が含まれる。</p> <p>l) 不整脈には、心房細動及び上室性頻脈が含まれる。</p> <p>m) 咳嗽には、咳嗽、湿性咳嗽及び上気道咳症候群が含まれる。</p> <p>n) 呼吸困難には、呼吸困難、労作性呼吸困難、呼吸窮迫及び呼吸不全が含まれる。</p> <p>o) 腹部痛には、腹部痛、上腹部痛、及び腹部不快感が含まれる。</p> <p>p) 発疹には、発疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹が含まれる。</p> <p>q) 急性腎障害には、急性腎障害、無尿、高窒素血症、血中クレアチニン増加、腎不全、腎尿細管機能障害及び腎尿細管壊死が含まれる。</p> <p>r) 浮腫には、末梢性浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫及び顔面浮腫が含まれる。</p> <p>s) 疼痛には、疼痛及び四肢痛が含まれる。</p> <p>* 発現頻度は臨床検査値に基づいており、最終観察時点までで、最も重症度が高い臨床検査値異常が認められた患者のみで集計されている。</p> <p>** 続発性脳浮腫の後遺症を伴うことが報告されている。</p> <p><u>特定の副作用に関する記述</u></p> <p><u>サイトカイン放出症候群</u></p> <p>小児及び若年成人の B 細胞性 ALL 患者（N=75）を対象とした実施中の臨床試験では、77%の患者でサイトカイン放出症候群が報告された（47%はグレード3又は4）。2名は KYMRIAH 輸注後 30 日以内に死亡した。そのうち 1 名はサイトカイン放出症候群と白血病の進行が原因で死亡し、もう 1 名は頭蓋内出血により死亡した際、回復期のサイトカイン放出症候群であったが、腹部コンパートメント症候群、凝固障害、及び腎不全を併発していた。</p> <p>DLBCL 患者（N=111）を対象とした実施中の臨床試験では、58%の患者でサイトカイン放出症候群が報告された（22%はグレード3又は4）。</p> <p>サイトカイン放出症候群は Penn スケールを使用して次のとおり、グレーディングされた。グレード1：軽度、例）対症療法が必要な事象；グレード2：中等度、例）静脈内療法が必要な事象；グレード3：重度、例）低用量の昇圧薬又は酸素の投与が必要な事象；グレード4：生命を脅かす事象、例）高用量の昇圧薬の投与又は挿管が必要な事象；グレード5：死亡</p> <p>サイトカイン放出症候群の臨床管理については特別な警告及び使用上の注意の項及び表 1 を参照。</p> <p><u>発熱性好中球減少症及び感染症</u></p> <p>重度の発熱性好中球減少症（グレード3又は4）は小児及び若年成人の B 細胞性 ALL 患者の 36%及び DLBCL 患者の 15%で認められた。KYMRIAH 輸注前後の発熱性好中球減少症の管理については特別な警告及び使用上の注意の項参照。</p> <p>B 細胞性 ALL 患者では、生命を脅かす又は致死的な重度の感染症（グレード3又は4）は、KYMRIAH の輸注後、44%の患者で発現した。グレードを問わない全体の発現率は 65%であった（詳細不明な感染体によるもの 49%、ウイルス性 32%、細菌性 24%、真菌性 15%）。患者の 43%では、KYMRIAH の輸注後 8 週間以内に各種感染症が発現した。</p>

販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion
	<p>DLBCL 患者では、生命を脅かす又は致死的な重度の感染症（グレード3以上）は、患者の32%で発現した。グレードを問わない全体の発現率は54%であった（詳細不明な感染体によるもの44%、細菌性10%、真菌性10%、ウイルス性8%）。患者の34%では、KYMRIAHの輸注後8週間以内に各種感染症が発現した。</p> <p><u>持続性の血球減少症</u></p> <p>血球減少症はKYMRIAH療法では頻繁に認められる事象である。</p> <p>小児及び若年成人のB細胞性ALL患者では、臨床所見に基づき、KYMRIAHの輸注後28日目までに消失していないグレード3又は4の血球減少症（白血球減少症（55%）、好中球減少症（53%）、リンパ球減少症（43%）、血小板減少症（41%）及び貧血（12%）を含む）が報告された。</p> <p>DLBCL 患者では、臨床所見に基づき、KYMRIAHの輸注後28日目までに消失していないグレード3又は4の血球減少症（血小板減少症（41%）、リンパ球減少症（28%）、好中球減少症（24%）、白血球減少症（21%）及び貧血（14%）を含む）が報告された。</p> <p><u>神経学的副作用</u></p> <p>神経学的事象の大部分はKIMRIHAの輸注後8週間以内に発現し、一過性であった。</p> <p>小児及び若年成人のB細胞性ALL患者では、KYMRIAHの輸注後8週間以内に40%の患者（13%はグレード3又は4）で脳症及び/又は譫妄の症状が発現した。DLBCL患者では、KYMRIAHの輸注後8週間以内に21%の患者（12%はグレード3又は4）で脳症及び/又は譫妄の症状が発現した。</p> <p><u>低ガンマグロブリン血症</u></p> <p>KYMRIAHを投与された患者のうち、r/r ALL患者の47%及びr/r DLBCL患者の14%で低ガンマグロブリン血症が報告された。</p> <p>KYMRIAHを輸注した妊婦は、低ガンマグロブリン血症を発現するおそれがある。KYMRIAHを輸注した女性患者が出産した新生児の免疫グロブリン濃度を測定すること。</p> <p><u>免疫原性</u></p> <p>臨床試験では、投与前及び投与後の血清中で抗マウスCAR19抗体（抗mCAR19）の有無を確認することによって、tisagenlecleucelの液性免疫原性を評価した。患者の大部分（小児及び若年性ALL（B2202試験及びB2205J試験で84.6%）及びDLBCL（C2201試験で91.4%））が投与前の抗mCAR19抗体陽性であった。</p> <p>投与により誘導された抗mCAR19抗体は小児及び若年性ALL患者の34.6%及びDLBCL患者の5%で認められた。投与前に存在していた抗体及び投与により誘導された抗体は、臨床反応に及ぼす影響との関連性は認められず、tisagenlecleucelの増殖及び持続性にも影響を及ぼさなかった。投与前に存在していた抗mCAR19抗体と投与により誘導された抗mCAR19抗体がKYMRIAHの安全性及び有効性に影響を及ぼすエビデンスはない。</p> <p>小児及び若年成人のB細胞性ALL患者、及び成人のr/r DLBCL患者では、T細胞免疫原性応答は確認されなかった。</p> <p><u>副作用が疑われる事象の報告</u></p> <p>本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。それによって、本剤のベネフィット/リスクのバランスを継続して監視できる。医療従事者は、Appendix Vに記載されている各国の報告システムを通して、すべての副作用が疑われる事象を報告することが求められる。</p> <p><u>過量投与</u></p> <p>該当なし</p>
改訂年月日	2018年8月

KYMRIAH^{®/TM} (tisagenlecleucel)

Core Data Sheet (CDS)



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use KYMRIA[®] safely and effectively. See full prescribing information for KYMRIA[®].

KYMRIA[®]™ (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion
Initial U.S. Approval: 2017

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND NEUROLOGICAL TOXICITIES

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Cytokine Release Syndrome (CRS), including fatal or life-threatening reactions, occurred in patients receiving KYMRIA[®]. Do not administer KYMRIA[®] to patients with active infection or inflammatory disorders. Treat severe or life-threatening CRS with tocilizumab or tocilizumab and corticosteroids. (2.3, 2.4, 5.1)**
- **Neurological toxicities, which may be severe or life-threatening, can occur following treatment with KYMRIA[®], including concurrently with CRS. Monitor for neurological events after treatment with KYMRIA[®]. Provide supportive care as needed. (5.2)**
- **KYMRIA[®] is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the KYMRIA[®] REMS. (5.3)**

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (1.2)	5/2018
Dosage and Administration, Dosage in Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL) (2.2)	5/2018
Dosage and Administration, Administration (2.3)	5/2018
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.5, 5.6, 5.7)	5/2018

INDICATIONS AND USAGE

KYMRIA[®] is a CD19-directed genetically modified autologous T-cell immunotherapy indicated for the treatment of:

- Patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse. (1.1)
- Adult patients with relapsed or refractory (r/r) large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from follicular lymphoma.

Limitation of Use: KYMRIA[®] is not indicated for treatment of patients with primary central nervous system lymphoma (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For autologous use only. For intravenous use only.

- Administer a lymphodepleting regimen if needed before infusion of KYMRIA[®] (2.3)
- Do NOT use a leukodepleting filter.
- Verify the patient's identity prior to infusion. (2)
- Premedicate with acetaminophen and an H1-antihistamine. (2.3)
- Confirm availability of tocilizumab prior to infusion. (2.3, 5.1)
- Dosing of KYMRIA[®] is based on the number of chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells.
- **Pediatric and Young Adult B-cell ALL (up to 25 years of age)**
 - For patients 50 kg or less, administer 0.2 to 5.0 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg body weight intravenously. (2.1)

- For patients above 50 kg, administer 0.1 to 2.5 x 10⁸ total CAR-positive viable T cells (non-weight based) intravenously. (2.1)
- **Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma**
 - Administer 0.6 to 6.0 x 10⁸ CAR-positive viable T cells intravenously. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- **Pediatric and Young Adult B-cell ALL (up to 25 years of age)**

A single dose of KYMRIA[®] contains 0.2 to 5.0 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg of body weight for patients 50 kg or less, or 0.1 to 2.5 x 10⁸ CAR-positive viable T cells for patients more than 50 kg, suspended in a patient-specific infusion bag for i.v. infusion. (3)

- **Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma**

A single dose of KYMRIA[®] contains 0.6 to 6.0 x 10⁸ CAR-positive viable T cells suspended in one or more patient-specific infusion bag(s) for i.v. infusion. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity Reactions: Monitor for hypersensitivity reactions during infusion. (5.4)
- Serious Infections: Monitor patients for signs and symptoms of infection; treat appropriately. (5.5)
- Prolonged Cytopenias: Patients may exhibit ≥ Grade 3 cytopenias for several weeks following KYMRIA[®] infusion. Prolonged neutropenia has been associated with increased risk of infection. (5.6)
- Hypogammaglobulinemia: Monitor and provide replacement therapy until resolution. Assess immunoglobulin levels in newborns of mothers treated with KYMRIA[®]. (5.7)
- Secondary Malignancies: In the event that a secondary malignancy occurs after treatment with KYMRIA[®], contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-844-4KYMRIA[®]. (5.8)
- Effects on Ability to Drive and Use Machines: Advise patients to refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities, such as operating heavy or potentially dangerous machinery, for at least 8 weeks after receiving KYMRIA[®]. (5.9)

ADVERSE REACTIONS

Pediatric and Young Adult B-cell ALL (up to 25 years of age): The most common adverse reactions (incidence greater than 20%) are cytokine release syndrome, hypogammaglobulinemia, infections-pathogen unspecified, pyrexia, decreased appetite, headache, encephalopathy, hypotension, bleeding episodes, tachycardia, nausea, diarrhea, vomiting, viral infectious disorders, hypoxia, fatigue, acute kidney injury, edema, cough and delirium. (6)

Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: The most common adverse reactions (incidence greater than 20%) are CRS, infections-pathogen unspecified, pyrexia, diarrhea, nausea, fatigue, hypotension, edema and headache. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 5/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*
WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND
NEUROLOGICAL TOXICITIES

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Pediatric and Young Adult Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
- 1.2 Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosage in Pediatric and Young Adult Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
- 2.2 Dosage in Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL)
- 2.3 Administration
- 2.4 Management of Severe Adverse Reactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Cytokine Release Syndrome (CRS)
- 5.2 Neurological Toxicities
- 5.3 KYMRIA® REMS to Mitigate Cytokine Release Syndrome and Neurological Toxicities
- 5.4 Hypersensitivity Reactions
- 5.5 Serious Infections
- 5.6 Prolonged Cytopenias
- 5.7 Hypogammaglobulinemia
- 5.8 Secondary Malignancies
- 5.9 Effects on Ability to Drive and Use Machines

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics/Cellular Kinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
- 14.2 Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND NEUROLOGICAL TOXICITIES

- Cytokine Release Syndrome (CRS), including fatal or life-threatening reactions, occurred in patients receiving KYMRIAH. Do not administer KYMRIAH to patients with active infection or inflammatory disorders. Treat severe or life-threatening CRS with tocilizumab or tocilizumab and corticosteroids [see *Dosage and Administration* (2.3, 2.4), *Warnings and Precautions* (5.1)].
- Neurological toxicities, which may be severe or life-threatening, can occur following treatment with KYMRIAH, including concurrently with CRS. Monitor for neurological events after treatment with KYMRIAH. Provide supportive care as needed [see *Warnings and Precautions* (5.2)].
- KYMRIAH is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the KYMRIAH REMS [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

1 INDICATIONS AND USAGE

KYMRIAH is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of:

1.1 Pediatric and Young Adult Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

Patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse.

1.2 Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)

Adult patients with relapsed or refractory (r/r) large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from follicular lymphoma.

Limitation of Use: KYMRIAH is not indicated for treatment of patients with primary central nervous system lymphoma.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For autologous use only. For intravenous use only.

2.1 Dosage in Pediatric and Young Adult Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

KYMRIAH is provided as a single-dose for infusion containing a suspension of chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells.

Based on the patient weight reported at the time of leukapheresis:

- Patients 50 kg or less: administer 0.2 to 5.0×10^6 CAR-positive viable T cells per kg body weight
- Patients above 50 kg: administer 0.1 to 2.5×10^8 CAR-positive viable T cells

2.2 Dosage in Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL)

KYMRIAH is provided as a single-dose for infusion containing a suspension of chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells.

- For adult patients: administer 0.6 to 6.0×10^8 CAR-positive viable T cells

2.3 Administration

Preparing Patient for KYMRIAH Administration with Lymphodepletion

- Confirm availability of KYMRIAH prior to starting the lymphodepleting regimen.

Pediatric and Young Adult Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

- Lymphodepleting chemotherapy: Fludarabine (30 mg/m² intravenous daily for 4 days) and cyclophosphamide (500 mg/m² intravenous daily for 2 days starting with the first dose of fludarabine). Infuse KYMRIA[®] 2 to 14 days after completion of the lymphodepleting chemotherapy.

Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL)

- Lymphodepleting chemotherapy: Fludarabine (25 mg/m² i.v. daily for 3 days) and cyclophosphamide (250 mg/m² IV daily for 3 days starting with the first dose of fludarabine).
- Alternate lymphodepleting chemotherapy: bendamustine 90 mg/m² i.v. daily for 2 days if a patient experienced a previous Grade 4 hemorrhagic cystitis with cyclophosphamide or demonstrates resistance to a previous cyclophosphamide containing regimen.
- Infuse KYMRIA[®] 2 to 11 days after completion of the lymphodepleting chemotherapy.
- Lymphodepleting chemotherapy may be omitted if a patient's white blood cell (WBC) count is less than or equal to 1 x 10⁹/L within 1 week prior to KYMRIA[®] infusion.

Preparation of KYMRIA[®] for Infusion and Administration

Delay the infusion of KYMRIA[®] if a patient has unresolved serious adverse reactions (including pulmonary reactions, cardiac reactions, or hypotension) from preceding chemotherapies, active uncontrolled infection, active graft versus host disease (GVHD), or worsening of leukemia burden following lymphodepleting chemotherapy [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

A KYMRIA[®] dose may be contained in up to three cryopreserved patient specific infusion bags. Verify the number of bags received for the dose of KYMRIA[®] with the Certificate of Conformance (CoC) and Certificate of Analysis (CoA). Coordinate the timing of thaw of KYMRIA[®] and infusion in the following manner. Confirm the infusion time in advance, and adjust the start time for thaw so that KYMRIA[®] is available for infusion when the recipient is ready. If more than one bag has been received for the treatment dose, thaw 1 bag at a time. Wait to thaw/infuse the next bag until it is determined that the previous bag is safely administered.

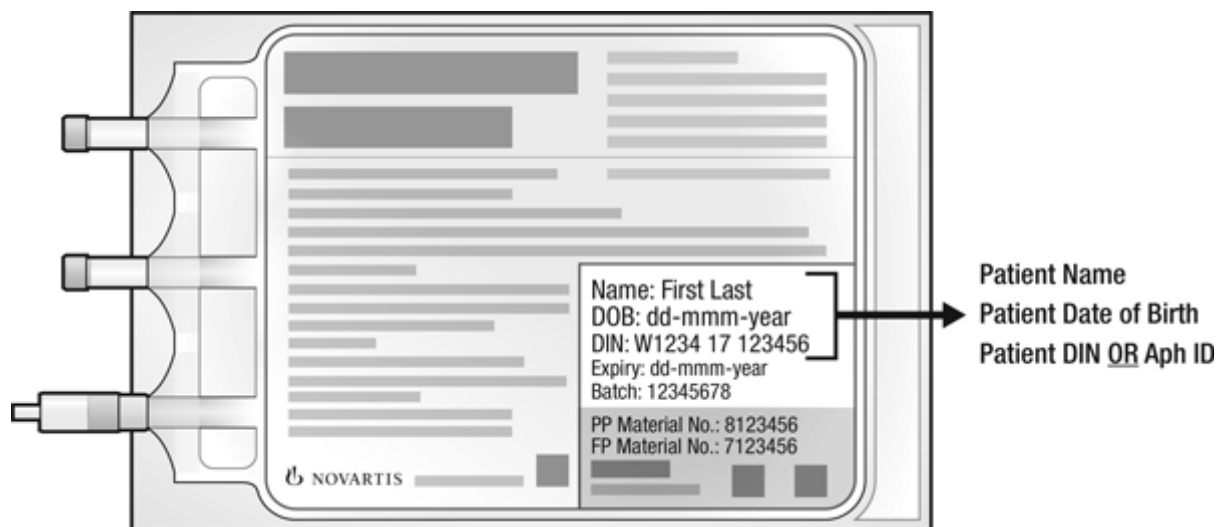
Preparation of KYMRIA[®] for Infusion

1. Ensure tocilizumab and emergency equipment are available prior to infusion and during the recovery period.
2. Premedicate patient with acetaminophen and diphenhydramine or another H1-antihistamine approximately 30 to 60 minutes prior to KYMRIA[®] infusion. Avoid prophylactic use of systemic corticosteroids, as it may interfere with the activity of KYMRIA[®].

3. Confirm patient identity: Prior to KYMRIA[®]H preparation, match the patient's identity with the patient identifiers on each KYMRIA[®]H infusion bag(s). KYMRIA[®]H is for autologous use only. Employ universal precautions to avoid potential transmission of infectious diseases when handling the product.

Note: The patient identifier number may be preceded by the letters DIN or Aph ID.

Figure 1. KYMRIA[®]H Infusion Bag



4. Inspect the infusion bag(s) for any breaks or cracks prior to thawing. If a bag is compromised, do not infuse the contents. Call Novartis at 1-844-4KYMRIA[®]H.
5. Place the infusion bag inside a second, sterile bag in case of a leak and to protect ports from contamination.
6. Thaw each infusion bag one at a time at 37°C using either a water bath or dry thaw method until there is no visible ice in the infusion bag. Remove bag from thawing device immediately; do not store product bag at 37°C. Once the infusion bag has been thawed and is at room temperature (20°C to 25°C), it should be infused within 30 minutes. Do not wash, spin down, and/or resuspend KYMRIA[®]H in new media prior to infusion.
7. Inspect the contents of the thawed infusion bag for any visible cell clumps. If visible cell clumps remain, gently mix the contents of the bag. Small clumps of cellular material should disperse with gentle manual mixing. Do not infuse KYMRIA[®]H if clumps are not dispersed, the infusion bag is damaged or leaking, or otherwise appears to be compromised. Call Novartis at 1-844-4KYMRIA[®]H.

Administration

8. Confirm the patient's identity with the patient identifiers on the infusion bag.
9. Administer KYMRIA[®]H as an intravenous infusion at 10 mL to 20 mL per minute, adjusted as appropriate for smaller children and smaller volumes. The volume in the infusion bag ranges from 10 mL to 50 mL. Do NOT use a leukocyte-depleting filter. If more than one bag is being infused for the treatment dose, wait to thaw/infuse the next bag until it is determined that the previous bag is safely administered.
 - Prime the tubing prior to infusion with normal saline.
 - Infuse all contents of the infusion bag.
 - Rinse the infusion bag with 10 mL to 30 mL normal saline while maintaining a closed tubing system to assure as many cells as possible are infused into the patient.
 - Cells from all the bag(s) must be infused to complete a single dose

KYMRIA[®]H contains human cells genetically modified with a lentivirus. Follow local biosafety guidelines applicable for handling and disposal of such products.

Monitoring

- Administer KYMRIA[®]H at a certified healthcare facility.

- Monitor patients 2-3 times during the first week following KYMRIA[®] infusion at the certified healthcare facility for signs and symptoms of CRS and neurologic toxicities [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2)].
- Instruct patients to remain within proximity of the certified healthcare facility for at least 4 weeks following infusion.

2.4 Management of Severe Adverse Reactions

Cytokine Release Syndrome

Identify cytokine release syndrome (CRS) based on clinical presentation [see *Warnings and Precautions* (5.1)]. Evaluate for and treat other causes of fever, hypoxia, and hypotension. If CRS is suspected, manage according to the recommendations in Table 1.

Table 1. Treatment of CRS

CRS Severity	Management
<i>Prodromal Syndrome:</i> Low-grade fever, fatigue, anorexia	Observe in person; exclude infection; administer antibiotics per local guidelines if neutropenic; provide symptomatic support.
<i>CRS requiring mild intervention (one or more of the following):</i> <ul style="list-style-type: none"> – High fever – Hypoxia – Mild hypotension 	Administer antipyretics, oxygen, intravenous fluids and/or low-dose vasopressors as needed.
<i>CRS requiring moderate to aggressive intervention (one or more of the following):</i> <ul style="list-style-type: none"> – Hemodynamic instability despite intravenous fluids and vasopressor support – Worsening respiratory distress, including pulmonary infiltrates increasing oxygen requirement including high-flow oxygen and/or need for mechanical ventilation – Rapid clinical deterioration 	<ul style="list-style-type: none"> • Administer high dose or multiple vasopressors, oxygen, mechanical ventilation and/or other supportive care as needed. • Administer tocilizumab <ul style="list-style-type: none"> - Patient weight less than 30 kg: 12 mg/kg intravenously over 1 hour - Patient weight greater than or equal to 30 kg: 8 mg/kg intravenously over 1 hour (maximum dose 800 mg) Repeat tocilizumab as needed at a minimum interval of 8 hours if there is no clinical improvement. If no response to second dose of tocilizumab, consider a third dose of tocilizumab or pursue alternative measures for treatment of CRS. Limit to a maximum total of 4 tocilizumab doses. • If no clinical improvement within 12 to 18 hours of the first tocilizumab dose, or worsening at any time, administer methylprednisolone 2mg/kg as an initial dose, then 2 mg/kg per day until vasopressors and high flow oxygen are no longer needed, then taper.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Pediatric and Young Adult r/r B-cell ALL (up to 25 years of age): A single dose of KYMRIA[®] contains 0.2 to 5.0 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg of body weight for patients 50 kg and below or 0.1 to 2.5 x 10⁸ CAR-positive viable T cells for patients above 50 kg, suspended in a single patient-specific infusion bag [see *How Supplied/Storage and Handling* (16)].

Adult r/r DLBCL: A single dose of KYMRIA[®] contains 0.6 to 6.0 x 10⁸ CAR-positive viable T cells, which may be suspended in one or more patient-specific infusion bag(s) [see *How Supplied/Storage and Handling* (16)].

See the CoA for actual cell count. The volume in the infusion bag ranges from 10 mL to 50 mL.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytokine Release Syndrome (CRS)

CRS, including fatal or life-threatening reactions, occurred following treatment with KYMRIA[®]H. CRS occurred in 54 (79%) of the 68 pediatric and young adult patients with r/r ALL and 78 (74%) of the 106 adult patients with r/r DLBCL receiving KYMRIA[®]H, including \geq Grade 3 (Penn grading system¹) in 49% of patients with r/r ALL and in 23% of patients with r/r DLBCL. The median time to onset was 3 days (range: 1-51), and in only two patients was onset after Day 10. The median time to resolution of CRS was 8 days (range: 1-36).

Of the 54 patients with r/r ALL who had CRS, 27 (50%) received tocilizumab. Seven (13%) patients received two doses of tocilizumab, 3 (6%) patients received three doses of tocilizumab, and 14 (26%) patients received addition of corticosteroids (e.g., methylprednisolone). Of the 78 patients with r/r DLBCL who had CRS, 16 (21%) received systemic tocilizumab or corticosteroids. Six (8%) patients received a single dose of tocilizumab, 10 (13%) patients received two doses of tocilizumab, and 10 (13%) patients received corticosteroids in addition to tocilizumab. Two patients with r/r DLBCL received corticosteroids for CRS without concomitant tocilizumab, and two patients received corticosteroids for persistent neurotoxicity after resolution of CRS.

Five deaths occurred within 30 days of KYMRIA[®]H infusion. One patient with r/r ALL died with CRS and progressive leukemia, and one patient had resolving CRS with abdominal compartment syndrome, coagulopathy, and renal failure when an intracranial hemorrhage occurred. Of the 3 r/r DLBCL patients who died within 30 days of infusion, all had CRS in the setting of stable to progressive underlying disease, one of whom developed bowel necrosis. Among patients with CRS, key manifestations include fever (92% in r/r ALL and r/r DLBCL), hypotension (67% in r/r ALL; 47% in r/r DLBCL), hypoxia (20% in r/r ALL; 35% in r/r DLBCL) and tachycardia (30% in r/r ALL; 14% in r/r DLBCL). CRS may be associated with hepatic, renal, and cardiac dysfunction, and coagulopathy.

Delay the infusion of KYMRIA[®]H after lymphodepleting chemotherapy if the patient has unresolved serious adverse reactions from preceding chemotherapies (including pulmonary toxicity, cardiac toxicity, or hypotension), active uncontrolled infection, active graft versus host disease (GVHD), or worsening of leukemia burden [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Ensure that two doses of tocilizumab are available on site prior to infusion of KYMRIA[®]H. Monitor patients for signs or symptoms of CRS for at least 4 weeks after treatment with KYMRIA[®]H. Counsel patients to seek immediate medical attention should signs or symptoms of CRS occur at any time [*see Patient Counseling Information (17)*]. At the first sign of CRS, immediately evaluate patient for hospitalization and institute treatment with supportive care, tocilizumab and/or corticosteroids as indicated [*see Dosage and Administration (2.3, 2.4)*].

Risk factors for severe CRS in the pediatric and young adult r/r B-cell ALL population are high pre-infusion tumor burden (greater than 50% blasts in bone marrow), uncontrolled or accelerating tumor burden following lymphodepleting chemotherapy, active infections, and/or inflammatory processes. Risk factors for developing severe CRS in adult r/r DLBCL are not known.

5.2 Neurological Toxicities

Neurological toxicities including severe or life-threatening reactions, occurred in 49 (72%) of the 68 patients with r/r ALL and 62 (58%) of the 106 patients with r/r DLBCL following treatment with KYMRIA[®]H, including \geq Grade 3 in 21% of patients with r/r ALL and 18% of patients with r/r DLBCL. Among patients who had a neurological toxicity, 88% occurred within 8 weeks following KYMRIA[®]H infusion.

Median time to the first event was 6 days from infusion (range: 1-359), and the median duration was 6 days for patients with r/r ALL and 14 days for patients with r/r DLBCL. Resolution occurred within 3 weeks in 79% of patients with r/r ALL and 61% of patients with r/r DLBCL. Encephalopathy lasting up to 50 days was noted.

The onset of neurological toxicity can be concurrent with CRS, following resolution of CRS or in the absence of CRS.

The most common neurological toxicities observed with KYMRIAHA include headache (37% in r/r ALL; 21% in r/r DLBCL), encephalopathy (34% in r/r ALL; 16% in r/r DLBCL), delirium (21% in r/r ALL; 6% in r/r DLBCL), anxiety (13% in r/r ALL; 9% in r/r DLBCL), sleep disorders (10% in r/r ALL; 9% in r/r DLBCL), dizziness (6% in r/r ALL; 11% in r/r DLBCL), tremor (9% in r/r ALL; 7% r/r DLBCL) and peripheral neuropathy (4% in r/r ALL; 8% in r/r DLBCL). Other manifestations included seizures, mutism and aphasia.

Monitor patients for neurological events and exclude other causes for neurological symptoms. Provide supportive care as needed for KYMRIAHA-associated neurological events.

5.3 KYMRIAHA REMS to Mitigate Cytokine Release Syndrome and Neurological Toxicities

Because of the risk of CRS and neurological toxicities, KYMRIAHA is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the KYMRIAHA REMS [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*]. The required components of the KYMRIAHA REMS are:

- Healthcare facilities that dispense and administer KYMRIAHA must be enrolled and comply with the REMS requirements. Certified healthcare facilities must have on-site, immediate access to tocilizumab, and ensure that a minimum of two doses of tocilizumab are available for each patient for administration within 2 hours after KYMRIAHA infusion, if needed for treatment of CRS.
- Certified healthcare facilities must ensure that healthcare providers who prescribe, dispense or administer KYMRIAHA are trained about the management of CRS and neurological toxicities.

Further information is available at www.kymriah-rems.com or 1-844-4KYMRIAHA.

5.4 Hypersensitivity Reactions

Allergic reactions may occur with infusion of KYMRIAHA. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may be due to the dimethyl sulfoxide (DMSO) or dextran 40 in KYMRIAHA.

5.5 Serious Infections

Infections, including life-threatening or fatal infections, occurred in 95 (55%) of 174 patients with r/r ALL or r/r DLBCL after KYMRIAHA infusion. Fifty eight patients (33%) experienced Grade ≥ 3 infections, including fatal infections in 2 patients (3%) with r/r ALL and 1 patient (1%) with r/r DLBCL. Prior to KYMRIAHA infusion, infection prophylaxis should follow local guidelines. Patients with active uncontrolled infection should not start KYMRIAHA treatment until the infection is resolved. Monitor patients for signs and symptoms of infection after treatment with KYMRIAHA and treat appropriately [see *Dosage and Administration (2.3)*].

Febrile neutropenia (\geq Grade 3) was also observed in 37% of patients with r/r ALL and 17% of patients with r/r DLBCL after KYMRIAHA infusion and may be concurrent with CRS. In the event of febrile neutropenia, evaluate for infection and manage with broad spectrum antibiotics, fluids and other supportive care as medically indicated.

Viral Reactivation

Hepatitis B virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure and death, can occur in patients treated with drugs directed against B cells.

Perform screening for HBV, HCV, and HIV in accordance with clinical guidelines before collection of cells for manufacturing.

5.6 Prolonged Cytopenias

Patients may exhibit cytopenias for several weeks following lymphodepleting chemotherapy and KYMRIAHA infusion.

In the ELIANA study (Study 1), \geq Grade 3 cytopenias not resolved by Day 28 following KYMRIAHA treatment included neutropenia (40%), and thrombocytopenia (27%) among 52 responding patients. At 56 days following KYMRIAHA, 17% and 12% of responding patients had \geq Grade 3 neutropenia or thrombocytopenia respectively.

In the JULIET study (Study 2), \geq Grade 3 cytopenias not resolved by Day 28 following KYMRIAHA treatment included thrombocytopenia (40%) and neutropenia (25%) among 106 treated patients.

Prolonged neutropenia has been associated with increased risk of infection. Myeloid growth factors, particularly GM-CSF, are not recommended during the first 3 weeks after KYMRIAHA infusion or until CRS has resolved.

5.7 Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemia and agammaglobulinemia (IgG) related to B-cell aplasia can occur in patients with a complete remission (CR) after KYMRIA[®] infusion.

Hypogammaglobulinemia was reported in 43% of patients treated with KYMRIA[®] for r/r ALL and 14% of patients with r/r DLBCL [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Monitor immunoglobulin levels after treatment with KYMRIA[®] and manage using infection precautions, antibiotic prophylaxis and immunoglobulin replacement standard guidelines.

Immunization with Live Vaccine

The safety of immunization with live viral vaccines during or following KYMRIA[®] treatment has not been studied. Vaccination with live virus vaccines is not recommended for at least 6 weeks prior to the start of lymphodepleting chemotherapy, during KYMRIA[®] treatment, and until immune recovery following treatment with KYMRIA[®].

Pregnant women who have received KYMRIA[®] may have hypogammaglobulinemia. Assess immunoglobulin levels in newborns of mothers treated with KYMRIA[®].

5.8 Secondary Malignancies

Patients treated with KYMRIA[®] may develop secondary malignancies or recurrence of their cancer. Monitor life-long for secondary malignancies. In the event that a secondary malignancy occurs, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-844-4KYMRIA[®] to obtain instructions on patient samples to collect for testing.

5.9 Effects on Ability to Drive and Use Machines

Due to the potential for neurological events, including altered mental status or seizures, patients receiving KYMRIA[®] are at risk for altered or decreased consciousness or coordination in the 8 weeks following KYMRIA[®] infusion. Advise patients to refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities, such as operating heavy or potentially dangerous machinery, during this initial period.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in another section of the label:

- Cytokine Release Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Neurological Toxicities [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Infections and Febrile Neutropenia [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Prolonged Cytopenias [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Hypogammaglobulinemia [see *Warnings and Precautions* (5.7)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS and in this section reflect exposure to KYMRIA[®] in two non-randomized, single-arm studies in which 68 pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (r/r) B-cell ALL (ELIANA Study) and 106 adults with r/r diffuse large B-cell lymphoma (JULIET Study) received a single dose of CAR-positive viable T cells.

Pediatric and Young Adult r/r B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (up to 25 years of age)

Based on a recommended dose which was weight-based, all 68 patients in the ELIANA study (Study 1) received a single intravenous dose of KYMRIA[®] [see *Clinical Studies* (14.1)]. The most common adverse reactions (> 20%) were cytokine release syndrome (79%), hypogammaglobulinemia (43%), infections-pathogen unspecified (41%), pyrexia (40%), decreased appetite (37%), headache (37%), encephalopathy (34%), hypotension (31%), bleeding episodes (31%),

tachycardia (26%), nausea (26%), diarrhea (26%), vomiting (26%), viral infectious disorders (26%), hypoxia (24%), fatigue (25%), acute kidney injury (24%), edema (21%), cough (21%), and delirium (21%).

The adverse reactions with greater or equal to 10% incidence for any Grade are summarized in Table 2.

Table 2. Selected Adverse Reactions Anytime After Infusion ($\geq 10\%$) Following Treatment with KYMRIAH in Pediatric and Young Adult r/r B-cell ALL (N = 68)

Adverse Reaction	All Grades (%)	Grades 3 or Higher (%)
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>		
Febrile Neutropenia	37	37
<i>Cardiac disorders</i>		
^a Tachycardia	26	4
<i>Gastrointestinal disorders</i>		
Nausea	26	3
Diarrhea	26	1
Vomiting	26	1
Constipation	18	0
^b Abdominal pain	16	3
<i>General disorders and administration site conditions</i>		
Pyrexia	40	15
^c Fatigue	25	0
^d Edema	21	1
Chills	10	0
^e Pain	18	3
<i>Immune system disorders</i>		
Cytokine release syndrome	79	49
^f Hypogammaglobulinemia	43	7
<i>Infections and infestations</i>		
Infections-pathogen unspecified	41	16
Viral infectious disorders	26	18
Bacterial infectious disorders	19	13
Fungal infectious disorders	13	7
<i>Investigations</i>		
International normalized ratio increased	13	0
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>		
Decreased appetite	37	15
Fluid overload	10	7
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>		
Myalgia	15	0
Arthralgia	12	1
Back pain	10	3
<i>Nervous system disorders</i>		
^g Headache	37	3
^h Encephalopathy	34	10
<i>Psychiatric disorders</i>		

Adverse Reaction	All Grades (%)	Grades 3 or Higher (%)
ⁱ Delirium	21	4
Anxiety	13	3
ⁱ Sleep disorders	10	0
<i>Renal and urinary disorders</i>		
^k Acute kidney injury	24	15
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>		
Hypoxia	24	18
^l Cough	21	0
^m Dyspnea	16	12
Pulmonary edema	16	10
Tachypnea	12	6
Pleural effusion	10	4
Nasal congestion	10	0
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		
ⁿ Rash	16	1
<i>Vascular disorders</i>		
Hypotension	31	22
Hypertension	19	6

^aTachycardia includes tachycardia and sinus tachycardia.

^bAbdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper.

^cFatigue includes fatigue and malaise.

^dEdema includes face edema, generalised edema, localised edema, edema peripheral.

^ePain includes pain and pain in the extremity.

^fHypogammaglobulinemia includes hypogammaglobulinemia, immunoglobulins decreased, blood immunoglobulin G decreased, blood immunoglobulin A decreased, blood immunoglobulin M decreased.

^gHeadache includes headache and migraine.

^hEncephalopathy includes encephalopathy, cognitive disorder, confusional state, depressed level of consciousness, disturbance in attention, lethargy, mental status changes, somnolence, and automatism.

ⁱDelirium includes delirium, agitation, hallucination, hallucination visual, irritability, restlessness.

^jSleep disorders includes sleep disorder, insomnia and nightmare.

^kAcute kidney injury includes acute kidney injury, anuria, azotemia, renal failure, renal tubular dysfunction, renal tubular necrosis, and blood creatinine increased.

^lCough includes cough and productive cough.

^mDyspnea includes dyspnea and respiratory distress, respiratory failure.

ⁿRash includes rash, rash maculo-papular, rash papular, and rash pruritic.

Additional important adverse reactions that did not meet the threshold criteria for inclusion in Table 2 were:

Blood and lymphatic system disorders: disseminated intravascular coagulation (9%), histiocytosis lymphocytic hemophagocytosis (7%), coagulopathy (6%), Grade 3 and Grade 4 hypofibrinogenemia with Grade 3 and 4 CRS (16%)

Cardiac Disorders: cardiac arrest (4%), cardiac failure (7%)

Gastrointestinal disorders: abdominal compartment syndrome (1%)

General disorders and administration site conditions: multiple organ dysfunction syndrome (3%)

Immune system disorders: graft versus host disease (1%)

Investigations: activated partial thromboplastin time prolonged (6%)

Nervous System: tremor (9%), dizziness (6%), seizure (3%), speech disorder^a (3%), motor dysfunction^b (1%)

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: respiratory distress (6%), respiratory failure (6%), acute respiratory distress syndrome (4%), oropharyngeal pain (6%)

Metabolism and nutrition disorders: tumor lysis syndrome (6%)

Vascular disorders: capillary leak syndrome (3%), thrombosis (3%)

Eye disorders: Visual impairment (3%)

^a*Speech disorder includes aphasia and dysarthria.*

^b*Motor dysfunction includes muscle spasms.*

Laboratory Abnormalities

Selected laboratory abnormalities worsening from baseline Grade 0-2 to Grade 3-4 are shown in Table 3.

Table 3. Selected Other Laboratory Abnormalities Worsening (> 10%) from Baseline Grade 0-2 to Grade 3-4 Following Treatment with KYMRIA[®] in Pediatric and Young Adult r/r B-cell ALL based on CTCAE^a (N = 68)

Laboratory Abnormality	Grade 3 or 4 (%)
Increased Aspartate Aminotransferase	28
Hypokalemia	27
Increased Alanine Aminotransferase	21
Increased bilirubin	21
Hypophosphatemia	19

^aCTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03

All patients experienced neutropenia, anemia and thrombocytopenia. See Table 4 for the incidences of \geq Grade 3 prolonged thrombocytopenia and prolonged neutropenia in responding patients.

Table 4. Prolonged Cytopenias Following Treatment with KYMRIA[®] in Pediatric and Young Adult r/r B-cell ALL

Prolonged Cytopenia	N = 52 (%)	N=52 (%)
	Day 28	Day 56
Prolonged neutropenia ^a	40	17
Prolonged thrombocytopenia ^a	27	12

^a \geq Grade 3 observed within 14 days after Day 28 or Day 56 in responding patients

Adult r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)

In the JULIET study (Study 2) 106 adults with r/r DLBCL received a single intravenous dose of KYMRIA[®] [see *Clinical Studies* (14.2)]. The most common adverse reactions (incidence > 20%) were cytokine release syndrome, infections-pathogen unspecified, diarrhea, nausea, pyrexia, fatigue, hypotension, edema and headache.

The study population characteristics were: median age of 56 years (range: 22 to 76 years), 79% DLBCL; a median of 3 prior lines of therapy (range: 1-6), 49% had a prior autologous hematopoietic stem cell transplantation, and 33% had received prior radiation therapy. Ninety-nine patients (93%) received lymphodepleting chemotherapy prior to KYMRIA[®], that included fludarabine (n = 77) or bendamustine (n = 22).

The adverse reactions with greater than or equal to 10% incidence for any Grade are summarized in Table 5 below.

Table 5. Selected Adverse Reactions Anytime After Infusion Reported in \geq 10% Following Treatment with KYMRIA[®] in Adult r/r DLBCL (N = 106)

Adverse Reaction	All Grades (%)	Grades 3 or Higher (%)
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>		
Febrile Neutropenia	17	17
<i>Cardiac disorders</i>		
^a Tachycardia	13	3
<i>Gastrointestinal disorders</i>		
Diarrhea	31	1
Nausea	27	1
Constipation	16	1
<i>General disorders and administration site conditions</i>		
Pyrexia	34	6
^b Fatigue	26	7
^c Edema	23	2

Adverse Reaction	All Grades (%)	Grades 3 or Higher (%)
^d Pain	15	3
Chills	13	0
<i>Immune system disorders</i>		
Cytokine release syndrome	74	23
^e Hypogammaglobulinemia	14	4
<i>Infections and infestations</i>		
Infections-pathogen unspecified	42	25
<i>Investigations</i>		
Weight decreased	11	3
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>		
Decreased appetite	12	4
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>		
Arthralgia	10	0
<i>Nervous system disorders</i>		
^f Headache	21	0
^g Encephalopathy	16	11
^h Dizziness	11	1
<i>Renal and Urinary Disorders</i>		
ⁱ Acute kidney injury	17	6
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>		
^j Cough	19	0
^k Dyspnea	18	6
<i>Vascular disorders</i>		
^l Hypotension	26	8

^aTachycardia includes tachycardia and sinus tachycardia.

^bFatigue includes fatigue and malaise.

^cEdema includes face edema, generalised edema, localized edema, edema peripheral, peripheral swelling.

^dPain includes pain and pain in the extremity.

^eHypogammaglobulinemia includes blood immunoglobulin G decreased, immunoglobulins decreased and hypogammaglobulinemia.

^fHeadache includes headache and migraine.

^gEncephalopathy includes encephalopathy, cognitive disorder, confusional state, disturbance in attention, lethargy, mental status changes, somnolence, memory impairment, metabolic encephalopathy and thinking abnormal.

^hDizziness includes dizziness, presyncope, and syncope.

ⁱAcute kidney injury includes acute kidney injury and blood creatinine increased.

^jCough includes cough, productive cough, and upper-airway cough syndrome.

^kDyspnea includes dyspnea, dyspnea exertional, respiratory distress, and respiratory failure.

^lHypotension includes hypotension and orthostatic hypotension.

Additional important adverse reactions that did not meet the threshold criteria for inclusion in Table 5 were:

Blood and lymphatic system disorders: disseminated intravascular coagulation (3%), pancytopenia (2%), histiocytosis hematomphagic (1%)

Cardiac Disorders: arrhythmia^a (6%)

Gastrointestinal disorders: vomiting (9%), abdominal pain^b (9%), anal incontinence (1%)

General disorders and administration site conditions: asthenia (7%), multiple organ dysfunction syndrome (3%)

Infections and infestations: fungal infectious disorders (9%), viral infectious disorders (9%), bacterial infectious disorders (9%)

Musculoskeletal and connective tissue disorders: myalgia (7%), back pain (6%)

Nervous System: peripheral neuropathy^c (8%), motor dysfunction^d (6%), speech disorder^e (3%), seizure^f (3%), ischemic cerebral infarction (1%), tremor (7%), ataxia (2%)

Psychiatric disorders: anxiety (9%), delirium^g (6%), sleep disorders^h (9%)

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: hypoxia (8%), oropharyngeal painⁱ (8%), pleural effusion (5%) pulmonary edema^j (3%)

Metabolism and nutrition disorders: fluid overload (3%), tumor lysis syndrome (1%)

Vascular disorders: thrombosis^k (7%), hypertension (2%), capillary leak syndrome (1%)

Skin and subcutaneous tissue disorders: rash^l (8%), dermatitis^m (4%)

Eye disorders: visual impairmentⁿ (7%)

^aArrhythmia includes atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, ventricular extrasystoles.

^bAbdominal pain includes abdominal pain and abdominal pain upper.

^cPeripheral Neuropathy includes paraesthesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, peripheral sensory neuropathy, and neuropathy peripheral.

^dMotor dysfunction includes muscle spasms, muscle twitching, myoclonus and myopathy.

^eSpeech disorder includes speech disorder, aphasia.

^fSeizure includes PTs seizure and status epilepticus.

^gDelirium includes delirium, agitation, and irritability.

^hSleep disorders includes sleep disorder, insomnia and nightmare.

ⁱOropharyngeal pain includes oral pain and oropharyngeal pain.

^jPulmonary edema includes acute pulmonary edema and pulmonary edema.

^kThrombosis includes deep vein thrombosis, embolism, pulmonary embolism, thrombosis, vena cava thrombosis, and venous thrombosis.

^lRash includes rash, rash maculo-papular, rash papular and rash pruritic.

^mDermatitis includes dermatitis, dermatitis acneiform and dermatitis contact.

ⁿVisual impairment includes vision blurred and visual impairment.

Laboratory Abnormalities

Selected laboratory abnormalities worsening from baseline Grade 0-2 to Grade 3-4 are shown in Table 6.

Table 6. Grade 3 or 4 Laboratory Abnormalities occurring in > 10% of Patients Following KYMRIA[®] Infusion in Adult r/r DLBCL Patients Based on CTCAE^a N = 106

Laboratory Parameter	Grade 3 or 4 (%)
Hematology	
Lymphopenia	94
Neutropenia	81
Leukopenia	77
Anemia	58
Thrombocytopenia	54
Biochemistry	
Hypophosphatemia	24
Hypokalemia	12
Hyponatremia	11

^aCTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03

6.2 Immunogenicity

In clinical studies, humoral immunogenicity of KYMRIA[®] was measured by determination of anti-murine CAR19 antibodies (anti-mCAR19) in serum pre- and post-administration. The majority of patients, 86% in ELIANA (Study 1) and 91.4% in JULIET (Study 2) tested positive for pre-dose anti-mCAR19 antibodies prior to KYMRIA[®] infusion;

Treatment induced anti-mCAR19 antibodies were detected in 5% of the patients in JULIET. However, the preexisting and treatment-induced antibodies were not associated with an impact on clinical response and did not have an impact on the initial expansion and persistence of KYMRIA. Persistence of KYMRIA was similar between patients with positive post-infusion anti-mCAR19 antibodies compared with patients with negative post-infusion anti-mCAR19 antibodies. There is no evidence that the presence of preexisting and treatment-induced anti-mCAR19 antibodies impact the safety or effectiveness of KYMRIA.

T cell immunogenicity responses were not observed in adult r/r DLBCL patients.

7 DRUG INTERACTIONS

HIV and the lentivirus used to make KYMRIA have limited, short spans of identical genetic material (RNA). Therefore, some commercial HIV nucleic acid test (NATs) tests may yield false-positive results in patients who have received KYMRIA.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data with KYMRIA use in pregnant women. No animal reproductive and developmental toxicity studies have been conducted with KYMRIA to assess whether it can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. It is not known if KYMRIA has the potential to be transferred to the fetus. Based on the mechanism of action, if the transduced cells cross the placenta, they may cause fetal toxicity, including B-cell lymphocytopenia. Therefore, KYMRIA is not recommended for women who are pregnant, and pregnancy after KYMRIA administration should be discussed with the treating physician. Report pregnancies to Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of KYMRIA in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KYMRIA and any potential adverse effects on the breastfed infant from KYMRIA or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Pregnancy status of females with reproductive potential should be verified. Sexually-active females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with KYMRIA.

Contraception

See the prescribing information for fludarabine and cyclophosphamide for information on the need for effective contraception in patients who receive the lymphodepleting chemotherapy.

There are insufficient exposure data to provide a recommendation concerning duration of contraception following treatment with KYMRIA.

Infertility

There are no data on the effect of KYMRIA on fertility.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of KYMRIA have been established in pediatric patients with r/r B-cell ALL. Use of KYMRIA is supported by a single-arm trial [*see Clinical Studies (14.1)*] that included 52 pediatric patients with r/r B-cell precursor ALL in the following age groups: 33 children (age 3 years to less than 12 years) and 19 adolescents (age 12 years to less

than 17 years). No differences in efficacy or safety were observed between the different age subgroups or in comparison to the young adults in the trial.

The safety and efficacy of KYMRIATM in pediatric patients with relapsed or refractory DLBCL has not been established.

8.5 Geriatric Use

The safety and effectiveness of KYMRIATM have not been established in geriatric patients with r/r B-cell ALL. Clinical studies of KYMRIATM did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

11 DESCRIPTION

KYMRIATM (tisagenlecleucel) is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy comprised of autologous T cells that are genetically modified using a lentiviral vector to encode an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR). The CAR is comprised of a murine single-chain antibody fragment (scFv) specific for CD19, followed by a CD8 hinge and transmembrane region that is fused to the intracellular signaling domains for 4-1BB (CD137) and CD3 zeta.

KYMRIATM is prepared from the patient's peripheral blood mononuclear cells, which are obtained via a standard leukapheresis procedure. The mononuclear cells are enriched for T cells, then transduced with the lentiviral vector containing the anti-CD19 CAR transgene, and activated with anti-CD3/CD28 antibody coated beads. The transduced T cells are expanded in cell culture, washed, and formulated into a suspension, which then is cryopreserved. The product must pass a sterility test before release for shipping as a frozen suspension in a patient-specific infusion bag(s). The product is thawed prior to administration [see *Dosage and Administration* (2.3), *How Supplied/Storage and Handling* (16)]. The thawed product is a colorless to slightly yellow suspension of cells.

In addition to T cells, other cell populations, including monocytes, NK cells, and B cells, may be present. The formulation contains 31.25% (v/v) of Plasma-Lyte A, 31.25% (v/v) of 5% Dextrose/0.45% sodium chloride, 10 % Dextran 40 (LMD)/5% Dextrose, 20% (v/v) of 25% Human Serum Albumin (HSA), and 7.5% (v/v) Cryoserv[®] dimethylsulfoxide (DMSO).

Pediatric and Young Adult r/r B-cell ALL: A single dose of KYMRIATM may contain up to 2.5×10^8 CAR-positive viable T cells provided in a patient-specific infusion bag. Based on the patient's weight reported at the time of leukapheresis, one of two possible dose ranges will be prepared for the patient:

- For patients 50 kg or less: 0.2 to 5.0×10^6 CAR-positive viable T cells per kg body weight
- For patients above 50 kg: 0.1 to 2.5×10^8 CAR-positive viable T cells

Adult r/r DLBCL: A single dose of KYMRIATM may contain 0.6 to 6.0×10^8 CAR-positive viable T cells provided in one or more patient-specific infusion bag(s).

The actual number of CAR-positive T cells in the product is reported on the Certificate of Analysis (CoA) that is shipped with KYMRIATM. The volume of CAR-positive viable T cells in an infusion bag ranges from 10 mL to 50 mL.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

KYMRIATM is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy which involves reprogramming a patient's own T cells with a transgene encoding a chimeric antigen receptor (CAR) to identify and eliminate CD19-expressing malignant and normal cells. The CAR is comprised of a murine single-chain antibody fragment which recognizes CD19 and is fused to intracellular signaling domains from 4-1BB (CD137) and CD3 zeta. The CD3 zeta component is critical for initiating T-cell activation and antitumor activity, while 4-1BB enhances the expansion and persistence of KYMRIATM. Upon binding to CD19-expressing cells, the CAR transmits a signal to promote T-cell expansion, activation, target cell elimination, and persistence of the KYMRIATM cells.

12.3 Pharmacokinetics/Cellular Kinetics

Following infusion, KYMRIATM exhibited an initial rapid expansion followed by a bi-exponential decline in both pediatric and young adult relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients, and adult relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients.

A summary of pharmacokinetic parameters of KYMRIATM is provided in Table 7 below.

Table 7. Pharmacokinetic Parameters of KYMRIA[®] in Pediatric and Young Adult r/r B-cell ALL and Adult r/r DLBCL

Parameter	Summary Statistics	Pediatric ALL Responding Patients N = 62	Pediatric ALL Non-Responding Patients N = 8	r/r DLBCL Responding Patients (CR and PR) N = 34	r/r DLBCL Non- Responding Patients (SD/PD/Unknown) N = 34
C _{max} (copies/mcg)	Geometric mean (CV%), n	34,700 (155.4), 61	20,000 (71.6%), 7	5210 (256.5), 33	6450 (408.2), 32
T _{max} (day)	Median [min; max], n	9.91 [0.008; 27], 61	20.0 [0.03; 62.7], 7	9.83 [5.73, 16.8], 33	8.39 [3.04, 27.7], 32
AUC _{0-28d} (copies/mcg*day)	Geometric mean (CV%), n	318,000 (177.8), 61	156,000 (99.4), 6	58200 (165.1), 30	75800 (292.3), 25
T _{1/2} (day)	Geometric mean (CV%), n	16.8 (155.9), 54	2.52 (171.9), 3	45.3 (157.7), 21	13.6 (167.0), 22

*A total of 7 patients had an early T_{max} (< 0.03 days), the next lowest T_{max} occurred at 5.7 days. Early T_{max} may not be representative of the true maximal expansion, but rather representative of the amount of transgene present in the catheter from which sample was collected.

Description of Pharmacokinetics in Pediatric and Young Adult r/r B-cell ALL (up to 25 years of age)

The C_{max} and AUC_{0-28d} were approximately 2-fold higher in CR/CRi patients compared with non-responding (NR) patients.

KYMRIA[®] was present in the blood as well as bone marrow and was measurable beyond 2 years. Blood to bone marrow partitioning suggested that KYMRIA[®] distribution in bone marrow was 44% of that present in blood at Day 28 while at Months 3 and 6 KYMRIA[®] distributed at 67% and 69%, respectively, indicating high distribution to bone marrow. Children < 10 years and between 10-18 years of age had 1.5- to 2-fold higher C_{max} and AUC_{0-28d} than adults. Due to small sample size and high variability, it is difficult to assess the impact of age on the pharmacokinetics of KYMRIA[®].

Description of Pharmacokinetics in Adult r/r DLBCL

The C_{max} and AUC_{0-28d} were similar between responding and non-responding (NR) patients.

KYMRIA[®] was present in adult r/r DLBCL patients up to 18 months in peripheral blood and up to 9 months in the bone marrow for patients having a complete response. The median time of maximal expansion of transgene levels (T_{max}) in peripheral blood occurred at 9-10 days in both responding and non-responding patients.

Tocilizumab and Corticosteroid use

Some patients required tocilizumab and corticosteroids for the management of CRS. KYMRIA[®] continues to expand and persist following tocilizumab administration. Patients who have higher expansion tended to have higher CRS Grades [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Pediatric and young adult r/r B-cell ALL patients (n = 18) treated with tocilizumab had 265% and 183% higher KYMRIA[®] AUC_{0-28d} and C_{max}, respectively, as compared to patients (n = 44) who did not receive tocilizumab. In addition, patients who received corticosteroids had 89% higher AUC_{0-28d} compared with patients who did not receive corticosteroids.

Adult r/r DLBCL patients treated with tocilizumab (N = 15) had 199% (n = 11) and 257% (n = 13) higher KYMRIA[®] AUC_{0-28d} and C_{max}, respectively, as compared to patients (N = 90) who did not receive tocilizumab. In addition, patients who received corticosteroids (N = 11) had 122% and 161% higher AUC_{0-28d} and C_{max}, respectively, as compared with patients who did not receive corticosteroids (N = 94). Hepatic and renal impairment studies of KYMRIA[®] were not conducted.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Genotoxicity assays and carcinogenicity assessment in rodent models were not performed for KYMRIA. *In vitro* expansion studies with transduced T cells (KYMRIA) from healthy donors and patients showed no evidence for transformation and/or immortalization of T cells. *In vivo* studies in immunocompromised mice did not show signs of abnormal cell growth or signs of clonal cell expansion for up to 7 months after cell injection. A genomic insertion site analysis was performed on KYMRIA products from 14 individual donors (12 patients and 2 healthy volunteers). There was no evidence for preferential integration near genes of concern, or preferential outgrowth of cells harboring integration sites of concern

No studies on the effects of KYMRIA on fertility have been conducted.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

The efficacy of KYMRIA in pediatric and young adults with r/r B-cell precursor ALL was evaluated in an open-label, multicenter single-arm trial (ELIANA, NCT02228096). In total, 107 patients were screened, 88 were enrolled, 68 were treated, and 63 were evaluable for efficacy. Nine percent of the enrolled patients did not receive the product due to manufacturing failure. The 63 evaluable patients included 35 males and 28 females of median age 12 years (range: 3-23 years). Seventy-three percent of patients were White, 10% were Asian, and 17% were of other races. Six (10%) had primary refractory disease, 30 (48%) had one prior stem cell transplantation, 5 patients (8%) had two stem cell transplantations. Treatment consisted of lymphodepleting chemotherapy (fludarabine 30 mg/m² daily for 4 days and cyclophosphamide 500 mg/m² daily for 2 days) followed by a single dose of KYMRIA. Of the 22 patients who had a WBC count < 1000/μL, 20 received lymphodepleting chemotherapy prior to KYMRIA while 2 received KYMRIA infusion without lymphodepleting chemotherapy. Fifty-three patients received bridging chemotherapy between time of enrollment and lymphodepleting chemotherapy.

The efficacy of KYMRIA was established on the basis of complete remission (CR) within 3 months after infusion, the duration of CR, and proportion of patients with CR and minimal residual disease (MRD) < 0.01% by flow cytometry (MRD-negative) (Table 8). Among the 63 infused patients, 52 (83%) achieved CR/CRi, all of which were MRD-negative. With a median follow-up of 4.8 months from response, the median duration of CR/CRi was not reached (range: 1.2 to 14.1+ months). Median time to onset of CR/CRi was 29 days with onset of CR/CRi between 26 and 31 days for 50/52 (96%) responders. The stem cell transplantation rate among those who achieved CR/CRi was 12% (6/52). Table 8 shows the efficacy results from this study.

Table 8. Efficacy Results in Pediatric and Young Adult Patients with r/r B-cell ALL

Results	N = 63
CR/CRi ^{1,2}	52 (83%)
95% CI	(71%, 91%)
CR ³	40 (63%)
CRi ⁴	12 (19%)
CR or CRi with MRD-negative bone marrow ^{5,6}	52 (83%)
95% CI	(71%, 91%)
	p < 0.0001
Duration of Remission ⁷	N = 52
Median (months)	Not reached
95% CI	(7.5, NE ⁸)

¹CR/CRi was calculated based on all patients who received KYMRIA and completed at least 3 months follow-up, or discontinued earlier prior to the data cut-off. Requires remission status to be maintained for at least 28 days without clinical evidence of relapse.

² The null hypothesis of CR/CRi less than or equal to 20% was rejected.

³CR (complete remission) was defined as less than 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of extramedullary disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets greater than 100,000/microliter and absolute neutrophil counts [ANC] greater than 1,000/microliter) without blood transfusion.

⁴CRi (complete remission with incomplete blood count recovery) was defined as less than 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of extramedullary disease, and without full recovery of peripheral blood counts with or without blood transfusion.

⁵MRD (minimal residual disease) negative was defined as MRD by flow cytometry less than 0.01%.

⁶The null hypothesis of MRD-negative remission rate less than or equal to 15% was rejected.

⁷DOR (duration of remission) was defined as time since onset of CR or CRi to relapse or death due to underlying cancer, whichever is earlier, censoring for new cancer therapy including stem cell transplantation (N = 52).

⁸Not Estimable.

14.2 Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)

The efficacy and safety of KYMRIA was evaluated in an open-label, multicenter, single-arm trial (JULIET; NCT02445248). Eligible patients were ≥ 18 years of age with relapsed or refractory DLBCL, who received ≥ 2 lines of chemotherapy, including rituximab and anthracycline, or relapsed following autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The study excluded patients with active central nervous system malignancy, prior allogeneic HSCT, an ECOG performance status ≥ 2 , a creatinine clearance < 60 , alanine aminotransferase > 5 times normal, cardiac ejection fraction $< 45\%$, or absolute lymphocyte concentration less than 300/ μL .

Following 2 to 11 days after completion of lymphodepleting (LD) chemotherapy consisting of either fludarabine (25 mg/ m^2 i.v. daily for 3 days) and cyclophosphamide (250 mg/ m^2 i.v. daily for 3 days starting with the first dose of fludarabine) or bendamustine (90 mg/ m^2 i.v. daily for 2 days), KYMRIA was administered as a single intravenous infusion. Bridging chemotherapy between leukapheresis and LD chemotherapy was permitted to control disease burden. LD chemotherapy could be omitted if the white blood cell count was < 1000 cells/ μL . The major efficacy outcome measures were objective response rate per Lugano criteria [2014] as assessed by an independent review committee and duration of response.

Of the 160 patients enrolled, 106 patients received tisagenlecleucel, including 92 patients who received product manufactured in the U.S. and were followed for at least 3 months or discontinued earlier. Eleven out of 160 patients enrolled did not receive tisagenlecleucel due to manufacturing failure. Thirty-eight other patients did not receive tisagenlecleucel, primarily due to death (n = 16), physician decision (n = 16), and adverse events (n = 3).

Of the 92 patients receiving KYMRIA, 90% received physician's choice of bridging chemotherapy in the interval between start of screening and KYMRIA infusion, among whom the median number of bridging chemotherapy regimens was 1 (range: 1 to 5) with 83% of patients receiving ≤ 2 regimens. A retrospectively identified sub-group of 68 patients was evaluable for the major efficacy outcome measures. Patients included in this sub-group had either had no bridging chemotherapy, or had imaging that showed measurable disease after completion of bridging chemotherapy, prior to KYMRIA infusion. Of the 24 patients not included, 8 had no evidence of disease at baseline prior to KYMRIA infusion, 15 did not have baseline imaging following bridging chemotherapy, and 1 was excluded because of initial misclassification of a neuroendocrine tumor as DLBCL.

Among the efficacy evaluable population of 68 patients, the baseline characteristics were: median age 56 years (range: 22 to 74 years); 71% male; 90% White, 4% Asian, and 3% Black or African American; 78% had primary DLBCL not otherwise specified (NOS) and 22% had DLBCL following transformation from follicular lymphoma, of whom 17% were identified as high grade; and 44% had undergone prior autologous HSCT. The median number of prior therapies was 3 (range: 1 to 6), 56% had refractory disease and 44% relapsed after their last therapy. Ninety percent of patients received lymphodepleting chemotherapy (66% of patients received fludarabine and 24% received bendamustine) and 10% did not receive any LD chemotherapy. The median time from leukapheresis and cryopreservation to KYMRIA infusion was 113 days (range: 47 to 196 days). The median dose was 3.5×10^8 CAR-positive viable T cells (range: 1.0 to 5.2×10^8 cells). Seventy-three percent of patients received KYMRIA in the inpatient setting.

Efficacy was established on the basis of complete response (CR) rate and duration of response (DOR), as determined by an independent review committee (Table 9 and Table 10). The median time to first response to KYMRIA (CR or PR) was 0.9 months (range: 0.7 to 3.3 months). The median duration of response was not reached. Response durations were longer in patients who achieved CR, as compared to patients with a best response of partial response (PR) (Table 12). Of

the 22 patients who experienced a CR, 9 achieved this status by 1 month, 12 more by month 3, and the last by month 6 after KYMRIA[®] infusion.

Table 9. Response Rates in Relapsed or Refractory DLBCL in the JULIET Study

Response Rate	N = 68
Overall Response Rate (ORR) (CR+PR), n (%)	34 (50 %)
(95% CI)	(37.6%, 62.4%)
Complete Response Rate n (%)	22 (32%)
(95% CI)	(21.5%, 44.8%)
Partial Response Rate n (%)	12 (18%)
(95% CI)	(9.5%, 28.8%)

Table 10. Duration of Response^a (Months) in Relapsed or Refractory DLBCL in the JULIET Study

Duration of Response	Results
Overall DOR for responders (months)	N = 34
Median DOR ^{a,b}	NE
(95% CI)	(5.1, NE)
Range ^c	(0.03+ – 11.3+)
Median Follow-up (95% CI) ^b	9.4 (7.9, 10.8)
DOR if BOR is CR	N = 22
Median DOR ^{a,b}	NE
(95% CI)	(10.0, NE)
Range ^c	(1.5+ – 11.3+)
DOR if BOR is PR	N = 12
Median DOR ^{a,b}	3.4
(95% CI)	(1.0, NE)
Range ^c	(0.03+ – 11.3+)

CR, Complete Response; DOR, Duration of Response; NE, not estimable, PR, partial response

^aAmong all responders. DOR measured from date of first objective response to date of progression or death from relapse.

^bKaplan-Meier estimate in months

^cA + sign indicates a censored value

15 REFERENCES

1. Porter, D. et al (2015). Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia (Table S4A). *Sci. Transl. Med.*, 303ra139. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5415

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

KYMRIA[®] is supplied as a frozen suspension of genetically modified autologous T cells in an infusion bag(s) labeled for the specific recipient. KYMRIA[®] is shipped directly to the cell lab associated with the infusion center in a liquid nitrogen Dewar. Product and patient-specific labels are located inside the Dewar.

Ped ALL: NDC 0078-0846-19

DLBCL: NDC 0078-0958-19

- Confirm patient identity upon receipt.
- Store infusion bag(s) in the vapor phase of liquid nitrogen (less than or equal to minus 120°C) in a temperature-monitored system.
- Use closed, break-proof, leak-proof containers when transporting infusion bags within the facility.
- Thaw KYMRIA[®] prior to infusion [*see Dosage and Administration (2)*].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Ensure that patients understand the risk of manufacturing failure. This has been reported in up to 9% of manufacturing attempts. In case of a manufacturing failure, a second manufacturing of KYMRIA[®] may be attempted. In addition, while the patient awaits the product, additional chemotherapy (not the lymphodepletion) may be necessary and may increase the risk of adverse events during the pre-infusion period.

Prior to infusion, advise patients of the following risks:

- Cytokine Release Syndrome (CRS) -- Report signs and symptoms of CRS (high fever, difficulty breathing, chills/shaking chills, severe nausea, severe vomiting, severe diarrhea, severe muscle pain, severe joint pain, very low blood pressure, or dizziness/lightheadedness) to their healthcare professional [*see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1)*].
- Neurological Toxicities -- Report altered or decreased consciousness, delirium, confusion, agitation, seizures, difficulty speaking and understanding, or loss of balance to their healthcare professional [*see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.1)*].
- Serious Infections -- KYMRIA[®] may cause serious infections. Advise patients that they will be screened for HBV, HCV, and HIV before collection of cells [*see Warnings and Precautions (5.5), Adverse Reactions (6.1)*].
- Hypogammaglobulinemia -- Patients may need to receive immunoglobulin replacement for an indefinite amount of time following treatment with KYMRIA[®]. Patients should tell their physician about their treatment with KYMRIA[®] before receiving a live virus vaccine [*see Warnings and Precautions (5.7), Adverse Reactions (6.1)*].
- Driving and Engaging in Hazardous Occupations -- Patients should refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities, such as operating heavy or potentially dangerous machinery, for at least 8 weeks after treatment [*see Warnings and Precautions (5.9)*].
- Prolonged Cytopenia -- Patient may exhibit signs or symptoms associated with bone marrow suppression (i.e., neutropenia, thrombocytopenia and anemia) for several weeks following lymphodepleting chemotherapy and KYMRIA[®].

Patients should be instructed to contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-844-4KYMRIA[®] if they get secondary malignancies [*see Warnings and Precautions (5.8)*].

Distributed by:

Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

T2018-

MEDICATION GUIDE
KYMRIAH™ (pronounced *KIM-RYE-AH*)
(tisagenlecleucel)

Read this Medication Guide before you start your KYMRIAH treatment. The more you know about your treatment, the more active you can be in your care. Talk with your healthcare provider if you have questions about your health condition or treatment. Reading this Medication Guide does not take the place of talking with your healthcare provider about your treatment.

What is the most important information I should know about KYMRIAH?

KYMRIAH may cause side effects that are severe or life-threatening. Call your healthcare provider or get emergency help right away if you get any of the following:

- difficulty breathing
- fever (100.4°F/38°C or higher)
- chills/shaking chills
- confusion
- severe nausea, vomiting, diarrhea
- severe muscle or joint pain
- very low blood pressure
- dizziness/lightheadedness

It is important that you tell your health care providers that you have received KYMRIAH. Your healthcare providers may give you other medicines to treat your side effects.

What is KYMRIAH?

KYMRIAH is made from your own white blood cells and is a prescription cancer treatment used in patients up to 25 years old who have acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is either relapsing (went into remission, then came back) or refractory (did not go into remission after receiving other leukemia treatments). It is also used in patients with non-Hodgkin lymphoma that has relapsed or is refractory after having at least two other kinds of treatment.

How will I get KYMRIAH?

Since KYMRIAH is made from your own white blood cells, your healthcare provider has to take some of your blood. This is called "leukapheresis." It takes 3 to 6 hours and may need to be repeated. A tube (intravenous catheter) will be placed in your vein to collect your blood.

Your blood cells are frozen and sent to the manufacturing site to make KYMRIAH. It takes about 3-4 weeks from the time your cells are received at the manufacturing site and shipped back to your health care provider, but the time may vary.

Before you get KYMRIAH, your healthcare provider may give you chemotherapy for a few days to prepare your body.

When your body is ready, your healthcare provider will give you KYMRIAH through a tube (intravenous catheter) in your vein. This usually takes less than one hour.

You should plan to stay within 2 hours of the location where you received your treatment for at least 4 weeks after getting KYMRIAH. Your healthcare provider will check to see if your treatment is working and help you with any side effects that occur.

What should I avoid after receiving KYMRIAH?

- Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous things for 8 weeks after you get KYMRIAH because the treatment can cause temporary memory and coordination problems, including sleepiness, confusion, weakness, dizziness, and seizures.
- Do not donate blood, organs, tissues and cells for transplantation.

What are the possible or reasonably likely side effects of KYMRIAH?

The most common side effects of KYMRIAH are:

- difficulty breathing
- fever (100.4°F/38°C or higher)
- chills/shaking chills
- confusion
- severe nausea, vomiting, diarrhea
- severe muscle or joint pain
- very low blood pressure
- dizziness/lightheadedness
- headache

KYMRIAH can increase the risk of life-threatening infections that may lead to death. Tell your healthcare provider right away if you develop fever, chills, or any signs or symptoms of an infection.

KYMRIAH can lower one or more types of your blood cells (red blood cells, white blood cells, or platelets). After treatment, your healthcare provider will test your blood to check for this. Tell your healthcare provider right away if you get a fever, are feeling tired, or have bruising or bleeding.

Having KYMRIA[®]H in your blood may cause a false-positive HIV test result by some commercial tests.

These are not all the possible side effects of KYMRIA[®]H. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of KYMRIA[®]H.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide.

Do not use KYMRIA[®]H for a condition for which it was not prescribed.

Talk to your healthcare provider about any concerns. You can ask your healthcare provider for information about KYMRIA[®]H that is written for healthcare professionals.

For more information, go to [KYMRIA[®]H.com](http://KYMRIA[®]H.com) or call 1-844-NVS-CART (1-844-687-2278).

Manufactured and Distributed by: **Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936.**

© Novartis

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: May 2018

T2018-

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kymriah $1.2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cells dispersion for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

2.1 General description

Kymriah is an immunocellular therapy containing tisagenlecleucel, autologous T cells genetically modified *ex vivo* using a lentiviral vector encoding an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR).

2.2 Qualitative and quantitative composition

Each ethylene vinyl acetate (EVA) infusion bag of Kymriah contains tisagenlecleucel cell dispersion at a batch-dependent concentration of autologous T cells genetically modified to express an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR-positive viable T cells) (see section 4.2).

The concentration of CAR-positive viable T cells is dependent on indication and patient body weight (for B-cell acute lymphoblastic leukaemia [ALL]). The cellular composition and the final cell number varies between individual patient batches. In addition to T cells, NK cells may be present. The quantitative information regarding CAR-positive viable T cells/mL and total cells in the product is presented in the batch-specific documentation accompanying Kymriah.

1-3 infusion bags containing a total of 1.2×10^6 to 6×10^8 CAR-positive viable T cells.

Excipient with known effect

This medicinal product contains 2.43 mg sodium per mL and 24.3 to 121.5 mg sodium per dose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Dispersion for infusion.

A colourless to slightly yellow dispersion.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Kymriah is indicated for the treatment of:

- Paediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse.
- Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy.

4.2 Posology and method of administration

Kymriah must be administered in a qualified treatment centre. Therapy should be initiated under the direction of and supervised by a healthcare professional experienced in the treatment of haematological malignancies and trained for administration and management of patients treated with Kymriah. A minimum of four doses of tocilizumab for use in the event of cytokine release syndrome and emergency equipment must be available prior to infusion.

Kymriah is intended for autologous use only (see section 4.4). Manufacture and release of Kymriah usually takes about 3-4 weeks.

Posology

Dosage in paediatric and young adult B-cell ALL patients

- For patients 50 kg and below: 0.2 to 5×10^6 CAR-positive viable T cells/kg body weight.
- For patients above 50 kg: 0.1 to 2.5×10^8 CAR-positive viable T cells (non-weight based).

Dosage in adult DLBCL patients

- 0.6 to 6×10^8 CAR-positive viable T cells (non-weight based).

Pre-treatment conditioning (lymphodepleting chemotherapy)

Lymphodepleting chemotherapy is recommended to be administered before Kymriah infusion unless the white blood cell (WBC) count within one week prior to infusion is $\leq 1,000$ cells/ μ L.

Kymriah is recommended to be infused 2 to 14 days after completion of the lymphodepleting chemotherapy. The availability of Kymriah must be confirmed prior to starting the lymphodepleting regimen. If there is a delay of more than 4 weeks between completing lymphodepleting chemotherapy and the infusion and the WBC count is $>1,000$ cells/ μ L, then the patient should be re-treated with lymphodepleting chemotherapy prior to receiving Kymriah.

B-cell ALL

The recommended lymphodepleting chemotherapy regimen is:

- Fludarabine (30 mg/m^2 intravenous daily for 4 days) and cyclophosphamide (500 mg/m^2 intravenous daily for 2 days starting with the first dose of fludarabine).

If the patient experienced a previous Grade 4 haemorrhagic cystitis with cyclophosphamide, or demonstrated a chemorefractory state to a cyclophosphamide-containing regimen administered shortly before lymphodepleting chemotherapy, then the following should be used:

- Cytarabine (500 mg/m^2 intravenous daily for 2 days) and etoposide (150 mg/m^2 intravenous daily for 3 days starting with the first dose of cytarabine).

DLBCL

The recommended lymphodepleting chemotherapy regimen is:

- Fludarabine (25 mg/m² intravenous daily for 3 days) and cyclophosphamide (250 mg/m² intravenous daily for 3 days starting with the first dose of fludarabine).

If the patient experienced a previous Grade 4 haemorrhagic cystitis with cyclophosphamide, or demonstrated a chemorefractory state to a cyclophosphamide-containing regimen administered shortly before lymphodepleting chemotherapy, then the following should be used:

- Bendamustine (90 mg/m² intravenous daily for 2 days).

Lymphodepleting chemotherapy may be omitted if a patient's white blood cell (WBC) count is $\leq 1,000$ cells/ μ L within 1 week prior to Kymriah infusion.

Pre-medication

To minimise potential acute infusion reactions, it is recommended that patients be pre-medicated with paracetamol and diphenhydramine or another H1 antihistamine within approximately 30 to 60 minutes prior to Kymriah infusion. Corticosteroids should not be used at any time except in the case of a life-threatening emergency (see section 4.4).

Clinical assessment prior to infusion

Kymriah treatment should be delayed in some patient groups at risk (see section 4.4).

Monitoring after infusion

- Patients should be monitored daily for the first 10 days following infusion for signs and symptoms of potential cytokine release syndrome, neurological events and other toxicities. Physicians should consider hospitalisation for the first 10 days post infusion or at the first signs/symptoms of cytokine release syndrome and/or neurological events.
- After the first 10 days following the infusion, the patient should be monitored at the physician's discretion.
- Patients should be instructed to remain within proximity of a qualified clinical facility for at least 4 weeks following infusion.

Special populations

Paediatric population

B-cell ALL: No formal studies have been performed in paediatric patients below 3 years of age.

DLBCL: The safety and efficacy of Kymriah in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Elderly

B-cell ALL: The safety and efficacy of Kymriah in this population have not been established.

DLBCL: No dose adjustment is required in patients over 65 years of age.

Patients seropositive for hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), or human immunodeficiency virus (HIV)

There is no experience with manufacturing Kymriah for patients with a positive test for active HBV, HCV or HIV. Therefore, leukapheresis material from these patients will not be accepted for Kymriah manufacturing.

Method of administration

Kymriah is for intravenous use only.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

This medicinal product contains genetically modified human blood cells. Healthcare professionals handling Kymriah should therefore take appropriate precautions (wearing gloves and glasses) to avoid potential transmission of infectious diseases.

Preparation for infusion

Prior to Kymriah infusion, it must be confirmed that the patient's identity matches the essential unique patient information on the infusion bag(s).

The timing of thaw of Kymriah and infusion should be coordinated. Please refer to section 6.6 for details on inspection and thawing of the infusion bag. The infusion start time should be confirmed in advance and adjusted for thaw so that Kymriah is available for infusion when the recipient is ready. Once Kymriah has been thawed and is at room temperature (20°C -25°C), it should be infused within 30 minutes to maintain maximum product viability, including any interruption during the infusion.

Administration

Kymriah should be administered as an intravenous infusion through latex-free intravenous tubing without a leukocyte depleting filter, at approximately 10 to 20 mL per minute by gravity flow. All contents of the infusion bag(s) should be infused. Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection should be used to prime the tubing prior to infusion and to rinse it after infusion. When the full volume of Kymriah has been infused, the infusion bag should be rinsed with 10 to 30 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection by back priming to ensure as many cells as possible are infused into the patient.

For special precautions for disposal see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Contraindications of the lymphodepleting chemotherapy must be considered.

4.4 Special warnings and precautions for use

Reasons to delay treatment

Due to the risks associated with Kymriah treatment, infusion should be delayed if a patient has any of the following conditions:

- Unresolved serious adverse reactions (especially pulmonary reactions, cardiac reactions or hypotension) from preceding chemotherapies.
- Active uncontrolled infection.
- Active graft-versus-host disease (GVHD).
- Significant clinical worsening of leukaemia burden or lymphoma following lymphodepleting chemotherapy.

Blood, organ, tissue and cell donation

Patients treated with Kymriah should not donate blood, organs, tissues and cells for transplantation.

Active central nervous system (CNS) leukaemia or lymphoma

There is limited experience of use of Kymriah in patients with active CNS leukaemia and active CNS lymphoma. Therefore the risk/benefit of Kymriah has not been established in these populations.

Cytokine release syndrome

Cytokine release syndrome, including fatal or life-threatening events, has been frequently observed after Kymriah infusion (see section 4.8). In almost all cases, development of cytokine release syndrome occurred between 1 to 10 days (median onset 3 days) after Kymriah infusion. The median time to resolution of cytokine release syndrome was 7 days.

Symptoms of cytokine release syndrome may include high fever, rigors, myalgia, arthralgia, nausea, vomiting, diarrhoea, diaphoresis, rash, anorexia, fatigue, headache, hypotension, encephalopathy, dyspnoea, tachypnoea, and hypoxia. Additional organ system adverse reactions, including transient cardiac insufficiency and arrhythmia, renal insufficiency, elevated aspartate aminotransferase (AST), elevated alanine aminotransferase (ALT) and elevated bilirubin have been observed. In some cases, disseminated intravascular coagulation (DIC), with low fibrinogen levels, capillary leak syndrome (CLS), and haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS) have been reported in the setting of cytokine release syndrome. Patients should be closely monitored for signs or symptoms of these events, including fever.

Risk factors for severe cytokine release syndrome in paediatric and young adult B-cell ALL patients are: high pre-infusion tumour burden, uncontrolled or accelerating tumour burden following lymphodepleting chemotherapy, active infection and early onset of fever or cytokine release syndrome following Kymriah infusion. Risk factors for developing severe cytokine release syndrome in adult DLBCL patients are not known.

In all indications, appropriate prophylactic and therapeutic treatment for infections should be provided, and complete resolution of any existing infections should be ensured. Infections may also occur during cytokine release syndrome and may increase the risk of a fatal event.

Management of cytokine release syndrome associated with Kymriah

Cytokine release syndrome is managed solely based on clinical presentation and according to the cytokine release syndrome management algorithm provided in Table 1. Anti-IL-6 based therapy such as tocilizumab has been administered for moderate or severe cytokine release syndrome associated with Kymriah and a minimum of four doses of tocilizumab must be on site and available for administration prior to Kymriah infusion. Corticosteroids may be administered in cases of life-threatening emergencies. Tisagenlecleucel continues to expand and persist following administration of tocilizumab and corticosteroids. Patients with medically significant cardiac dysfunction should be managed by standards of critical care and measures such as echocardiography should be considered. Tumour necrosis factor (TNF) antagonists are not recommended for management of Kymriah-associated cytokine release syndrome.

Table 1 Cytokine release syndrome management algorithm

Cytokine release syndrome severity	Management
<i>Prodromal syndrome:</i> Low-grade fever, fatigue, anorexia	Observe in person; exclude infection; administer antibiotics per local guidelines if neutropenic; provide symptomatic support.
<i>Cytokine release syndrome requiring mild intervention - one or more of the following:</i> <ul style="list-style-type: none">– High fever– Hypoxia– Mild hypotension	Administer antipyretics, oxygen, intravenous fluids and/or low-dose vasopressors as needed.
<i>Cytokine release syndrome requiring moderate to aggressive intervention - one or more of the following:</i> <ul style="list-style-type: none">– Haemodynamic instability despite intravenous fluids and vasopressor support– Worsening respiratory distress, including pulmonary infiltrates, increasing oxygen requirement including high-flow oxygen and/or need for mechanical ventilation– Rapid clinical deterioration	<ul style="list-style-type: none">• Administer high-dose or multiple vasopressors, oxygen, mechanical ventilation and/or other supportive care as needed.• Administer tocilizumab.<ul style="list-style-type: none">- Patient weight less than 30 kg: 12 mg/kg intravenously over 1 hour- Patient weight ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenously over 1 hour (maximum dose 800 mg) <p>Repeat tocilizumab as needed at a minimum interval of 8 hours if there is no clinical improvement.</p> <p>If no response to second dose of tocilizumab, consider a third dose of tocilizumab or pursue alternative measures for treatment of cytokine release syndrome.</p> <p>Limit to a maximum total of 4 tocilizumab doses.</p> <ul style="list-style-type: none">• If no clinical improvement within 12 to 18 hours of the first tocilizumab dose, or worsening at any time, administer methylprednisolone 2 mg/kg as an initial dose, then 2 mg/kg per day until vasopressors and high-flow oxygen are no longer needed, then taper.

Neurological adverse reactions

Neurological events, in particular encephalopathy, confusional state or delirium, occur frequently with Kymriah and can be severe or life-threatening (see section 4.8). Other manifestations included seizures, aphasia and speech disorder. The majority of neurological events occurred within 8 weeks following Kymriah infusion and were transient. The median time to onset of neurological events was 7 days in B-cell ALL and DLBCL. The median time to resolution was 7 days for B-cell ALL and 12 days for DLBCL. Neurological events can be concurrent with cytokine release syndrome, following resolution of cytokine release syndrome or in the absence of cytokine release syndrome.

Patients should be monitored for neurological events. In case of neurological events, patients should be diagnostically worked up and managed depending on the underlying pathophysiology and in accordance with local standard of care.

Infections and febrile neutropenia

Patients with active, uncontrolled infection should not start Kymriah treatment until the infection is resolved. Prior to Kymriah infusion, infection prophylaxis should follow standard guidelines based on the degree of preceding immunosuppression.

Serious infections, including life-threatening or fatal infections, occurred frequently in patients after Kymriah infusion (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of infection and treated appropriately. As appropriate, prophylactic antibiotics should be administered and surveillance testing should be employed prior to and during treatment with Kymriah. Infections are known to complicate the course and management of concurrent cytokine release syndrome.

Febrile neutropenia was frequently observed in patients after Kymriah infusion (see section 4.8) and may be concurrent with cytokine release syndrome. In the event of febrile neutropenia, infection should be evaluated and managed appropriately with broad-spectrum antibiotics, fluids and other supportive care, as medically indicated.

In patients achieving complete remission following Kymriah, resulting low immunoglobulin levels can increase the risk for infections. Attention to signs and symptoms of infection should be implemented according to age and standard specific guidelines.

Prolonged cytopenias

Patients may continue to exhibit cytopenias for several weeks following Kymriah infusion and should be managed according to standard guidelines. The majority of patients who had cytopenias at day 28 following Kymriah treatment resolved to Grade 2 or below within three months after treatment. Prolonged neutropenia has been associated with increased risk of infection. Myeloid growth factors, particularly granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), have the potential to worsen cytokine release syndrome symptoms and are not recommended during the first 3 weeks after Kymriah infusion or until cytokine release syndrome has resolved.

Secondary malignancies

Patients treated with Kymriah may develop secondary malignancies or recurrence of their cancer. They should be monitored life-long for secondary malignancies. In the event that a secondary malignancy occurs, the company should be contacted to obtain instructions on patient samples to collect for testing.

Hypogammaglobulinaemia

Hypogammaglobulinaemia and agammaglobulinaemia can occur in patients with a complete remission after Kymriah infusion. Immunoglobulin levels should be monitored after treatment with Kymriah. In patients with low immunoglobulin levels pre-emptive measures such as infection precautions, antibiotic prophylaxis and immunoglobulin replacement should be taken according to age and standard guidelines.

Live vaccines

The safety of immunisation with live viral vaccines during or following Kymriah treatment has not been studied. Vaccination with live virus vaccines is not recommended for at least 6 weeks prior to the start of lymphodepleting chemotherapy, during Kymriah treatment, and until immune recovery following treatment with Kymriah (see section 4.5).

Tumour lysis syndrome (TLS)

TLS, which may be severe, has occasionally been observed. To minimise risk of TLS, patients with elevated uric acid or high tumour burden should receive allopurinol, or an alternative prophylaxis, prior to Kymriah infusion. Signs and symptoms of TLS should be monitored and events managed according to standard guidelines.

Concomitant disease

Patients with a history of active CNS disorder or inadequate renal, hepatic, pulmonary or cardiac function were excluded from the studies. These patient are likely to be more vulnerable to the consequences of the adverse reactions described below and require special attention.

Prior bone marrow transplant

It is not recommended that patients receive Kymriah within 4 months of undergoing an allogeneic stem cell transplant (SCT) because of the potential risk of Kymriah worsening GVHD. Leukapheresis for Kymriah manufacturing should be performed at least 12 weeks after allogeneic SCT.

HBV reactivation

HBV reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure and death, can occur in patients treated with medicinal products directed against B cells.

There is currently no experience with manufacturing Kymriah for patients testing positive for HBV, HCV and HIV.

Screening for HBV, HCV and HIV must be performed in accordance with clinical guidelines before collection of cells for manufacturing.

Prior treatment with anti-CD19 therapy

There is limited experience with Kymriah in patients exposed to prior CD19-directed therapy. Kymriah is not recommended if the patient has relapsed with CD19-negative leukaemia after prior anti-CD19 therapy.

Interference with serological testing

Due to limited short spans of identical genetic information between the lentiviral vector used to create Kymriah and HIV, some commercial HIV nucleic acid tests (NAT) may give a false positive result.

Sodium and potassium content

This medicinal product contains 24.3 to 121.5 mg sodium per dose, equivalent to 1 to 6% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

This medicinal product contains potassium, less than 1 mmol (39 mg) per dose, i.e. essentially “potassium-free”.

Content of dextran 40 and dimethyl sulfoxide (DMSO)

This medicinal product contains 10 mg dextran 40 and 82.5 mg dimethyl sulfoxide (DMSO) per mL. Each of these excipients are known to possibly cause anaphylactic reaction following parenteral administration. Patients not previously exposed to dextran and DMSO should be observed closely during the first minutes of the infusion period.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No pharmacokinetic or pharmacodynamic drug interaction studies with tisagenlecleucel have been performed. The co-administration of agents known to inhibit T-cell function has not been formally studied. Administration of low-dose steroids as per the cytokine release syndrome treatment algorithm does not impact the expansion and persistence of CAR-T cells. The co-administration of agents known to stimulate T-cell function has not been investigated and the effects are unknown.

Live vaccines

The safety of immunisation with live viral vaccines during or following Kymriah treatment has not been studied. Vaccination with live virus vaccines is not recommended for at least 6 weeks prior to the start of lymphodepleting chemotherapy, during Kymriah treatment, and until immune recovery following treatment with Kymriah.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Pregnancy status for females of child-bearing age should be verified prior to starting treatment with Kymriah.

See the prescribing information for lymphodepleting chemotherapy for information on the need for effective contraception in patients who receive the lymphodepleting chemotherapy.

There are insufficient exposure data to provide a recommendation concerning duration of contraception following treatment with Kymriah.

Pregnancy

There are no data from the use of Kymriah in pregnant women. No animal studies have been conducted with Kymriah to assess whether it can cause foetal harm when administered to a pregnant woman (see section 5.3). It is not known whether Kymriah has the potential to be transferred to the foetus via the placenta and could cause foetal toxicity, including B-cell lymphocytopenia. Kymriah is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Pregnant women should be advised on the potential risks to the foetus. Pregnancy after Kymriah therapy should be discussed with the treating physician. Pregnant women who have received Kymriah may have hypogammaglobulinaemia. Assessment of immunoglobulin levels is indicated in newborns of mothers treated with Kymriah.

Breast-feeding

It is unknown whether Kymriah cells are excreted in human milk. A risk to the breast-fed infant cannot be excluded. Women who are breast-feeding should be advised of the potential risk to the breast-fed infant.

Following administration of Kymriah, breast-feeding should be discussed with the treating physician.

Fertility

There are no data on the effect of Kymriah on fertility. Effects of Kymriah on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Kymriah has major influence on the ability to drive and use machines.

Due to the potential for neurological events, including altered mental status or seizures, patients receiving Kymriah are at risk for altered or decreased consciousness or coordination in the 8 weeks following infusion.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

B-cell ALL

The most common non-haematological adverse reactions were cytokine release syndrome (77%), infections (65%), hypogammaglobulinaemia (47%), pyrexia (40%) and decreased appetite (39%).

Grade 3 and 4 adverse reactions were reported in 88% of patients. The most common Grade 3 and 4 non-haematological adverse reaction was cytokine release syndrome (47%).

The most common Grade 3 and 4 haematological laboratory abnormalities were white blood cells decreased (99%), neutrophils decreased (95%), lymphocytes decreased (95%), platelets decreased (77%) and haemoglobin decreased (53%).

Grade 3 and 4 adverse reactions were more often observed within the initial 8 weeks post-infusion (83% of patients) compared to after 8 weeks post-infusion (46% of patients).

DLBCL

The adverse reactions described in this section were identified in 111 patients infused with Kymriah in one global multicentre international study, i.e. the ongoing pivotal clinical study CCTL019C2201.

The most common non-haematological adverse reactions were cytokine release syndrome (58%), infections (54%), pyrexia (35%), diarrhoea (32%), nausea (29%), hypotension (26%) and fatigue (26%).

Grade 3 and 4 adverse reactions were reported in 89% of patients. The most common Grade 3 and 4 non-haematological adverse reactions were infections (32%) and cytokine release syndrome (22%).

The most common (>25%) Grade 3 and 4 haematological laboratory abnormalities were lymphocyte count decreased (95%), neutrophil count decreased (81%), white blood cell count decreased (77%), haemoglobin decreased (59%) and platelet count decreased (55%).

Grade 3 and 4 adverse reactions were more often observed within the initial 8 weeks post-infusion (85%) compared to after 8 weeks post-infusion (49%).

Tabulated list of adverse drug reactions

The adverse reactions described in this section were identified in 75 and 111 patients in the ongoing multicentre pivotal clinical studies (CCTL019B2202 and CCTL019C2201). Adverse drug reactions from these clinical studies (Table 2) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first, using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2 Adverse drug reactions observed in clinical studies

Adverse drug reaction (MedDRA system organ class)	Studies B2202 (N=75) + C2201 (N=111)	
	Very common ($\geq 1/10$)	Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Infections and infestations ^{a)}	Infections - pathogen unspecified Viral infections Bacterial infections Fungal infections	
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia Leukopenia Lymphopenia Anaemia Thrombocytopenia	Disseminated intravascular coagulation Coagulopathy Histiocytosis haematophagic Pancytopenia
Immune system disorders	Cytokine release syndrome Hypogammaglobulinaemia ^{b)}	Graft-versus-host disease
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite Hypokalaemia Hypophosphataemia Hypocalcaemia Hypomagnesaemia Hypoalbuminaemia Hyperuricaemia Hyperglycaemia	Fluid overload Hypermagnesaemia Hyponatraemia Hyperphosphataemia Tumour lysis syndrome
Psychiatric disorders	Delirium ^{c)} Anxiety Sleep disorder ^{d)}	
Nervous system disorders	Headache ^{e)} Encephalopathy ^{f)} Dizziness	Tremor Peripheral neuropathy ^{g)} Speech disorders ^{h)} Seizure ⁱ⁾ Cerebral haemorrhage** Neuralgia Ischaemic cerebral infarction
Cardiac disorders	Tachycardia ^{j)}	Cardiac failure ^{k)} Arrhythmia ^{l)} Cardiac arrest

Vascular disorders	Hypotension Hypertension	Capillary leak syndrome Flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough ^{m)} Hypoxia Dyspnoea ⁿ⁾ Pulmonary oedema Pleural effusion Tachypnoea	Epistaxis Lung infiltration
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Nausea Vomiting Constipation Abdominal pain ^{o)}	Dry mouth Mouth haemorrhage Stomatitis Abdominal distension Ascites Abdominal compartment syndrome
Hepatobiliary disorders		Hyperbilirubinaemia
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^{p)}	Pruritus Erythema Night sweats Petechiae Hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain Myalgia Arthralgia	
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury ^{q)}	
General disorders and administration site conditions	Pyrexia Fatigue Oedema ^{r)} Pain ^{s)} Chills	Asthenia Influenza-like illness Multiple organ dysfunction syndrome
Investigations	Haemoglobin decreased* Lymphocyte count decreased* White blood cell count decreased* Neutrophil count decreased* Platelet count decreased* Aspartate aminotransferase increased Alanine aminotransferase increased Blood bilirubin increased International normalised ratio increased Weight decreased	Activated partial thromboplastin time prolonged Blood fibrinogen decreased Serum ferritin increased Blood alkaline phosphatase increased Fibrin D dimer increased Prothrombin time prolonged
<p>a) Infections and infestations presented reflect high-level group terms.</p> <p>b) Hypogammaglobulinaemia includes immunoglobulins decreased, blood immunoglobulin A decreased, blood immunoglobulin G decreased, blood immunoglobulin M decreased, immunodeficiency common variable and hypogammaglobulinaemia.</p> <p>c) Delirium includes agitation, delirium, hallucination, hallucination visual, irritability and restlessness.</p> <p>d) Sleep disorder includes sleep disorder, insomnia and nightmare.</p> <p>e) Headache includes headache and migraine.</p> <p>f) Encephalopathy includes depressed level of consciousness, mental status changes, automatism, cognitive disorder, confusional state, disturbance in attention, encephalopathy, posterior reversible encephalopathy syndrome, somnolence, lethargy, memory impairment, metabolic encephalopathy and thinking abnormal.</p> <p>g) Peripheral neuropathy includes paraesthesia, peripheral sensory neuropathy, neuropathy peripheral, hyperaesthesia and hypoaesthesia.</p>		

h)	Speech disorders includes speech disorders, dysarthria and aphasia.
i)	Seizure includes seizure, generalised tonic-clonic seizures and status epilepticus.
j)	Tachycardia includes sinus tachycardia and tachycardia.
k)	Cardiac failure includes cardiac failure, left ventricular dysfunction, cardiac failure congestive and right ventricular dysfunction.
l)	Arrhythmia includes atrial fibrillation and supraventricular tachycardia.
m)	Cough includes cough, productive cough and upper-airway cough syndrome.
n)	Dyspnoea includes dyspnoea, dyspnoea exertional, respiratory distress and respiratory failure.
o)	Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper and abdominal discomfort.
p)	Rash includes rash, rash maculo-papular, rash papular and rash pruritic.
q)	Acute kidney injury includes acute kidney injury, anuria, azotaemia, blood creatinine increased, renal failure, renal tubular dysfunction and renal tubular necrosis.
r)	Oedema includes oedema peripheral, generalised oedema, localised oedema and face oedema.
s)	Pain includes pain and pain in extremity.
*	Frequency is based on laboratory values. Patients are counted only for the worst grade observed post baseline.
**	With reported sequelae of secondary cerebral oedema.

Description of selected adverse drug reactions

Cytokine release syndrome

In the ongoing clinical studies in paediatric and young adult B-cell ALL (N=75), cytokine release syndrome was reported in 77% of patients (47% with Grade 3 or 4). Two deaths occurred within 30 days of Kymriah infusion: one patient died with cytokine release syndrome and progressive leukaemia and the second patient had resolving cytokine release syndrome with abdominal compartment syndrome, coagulopathy and renal failure when death occurred due to an intracranial haemorrhage.

In the ongoing clinical study in DLBCL (N=111), cytokine release syndrome was reported in 58% of patients, (22% with Grade 3 or 4).

Cytokine release syndrome was graded with the Penn scale as follows: Grade 1: mild reactions, e.g. reactions requiring supportive care; Grade 2: moderate reactions, e.g. reactions requiring intravenous therapies; Grade 3: severe reactions, e.g. reactions requiring low-dose vasopressors or supplemental oxygen; Grade 4: life-threatening reactions, e.g. those requiring high-dose vasopressors or intubation; Grade 5: death.

For clinical management of cytokine release syndrome, see section 4.4 and Table 1.

Febrile neutropenia and infections

Severe febrile neutropenia (Grade 3 or 4) was observed in 36% of paediatric and young adult B-cell ALL patients and 15% of DLBCL patients. See section 4.4 for the management of febrile neutropenia before and after Kymriah infusion.

In B-cell ALL patients severe infections (Grade 3 and higher), which can be life-threatening or fatal, occurred in 44% of patients after Kymriah infusion. The overall incidence (all grades) was 65% (unspecified 49%, viral 32%, bacterial 24% and fungal 15%) (see section 4.4). 43% of the patients experienced an infection of any type within 8 weeks after Kymriah infusion.

In DLBCL patients severe infections (Grade 3 and higher), which can be life-threatening or fatal, occurred in 32% of patients. The overall incidence (all grades) was 54% (unspecified 44%, bacterial 10%, fungal 10% and viral 8%) (see section 4.4). 34% of the patients experienced an infection of any type within 8 weeks.

Prolonged cytopenias

Cytopenias are very common with Kymriah therapy.

In paediatric and young adult B-cell ALL patients, Grade 3 and 4 cytopenias not resolved by day 28 were reported based on laboratory findings and included leukopenia (55%), neutropenia (53%), lymphopenia (43%), thrombocytopenia (41%) and anaemia (12%).

In adult DLBCL, patients, Grade 3 and 4 cytopenias not resolved by day 28 were reported based on laboratory findings and included thrombocytopenia (41%), lymphopenia (28%), neutropenia (24%), leukopenia (21%) and anaemia (14%).

Neurological adverse reactions

The majority of neurological events occurred within 8 weeks following infusion and were transient.

In paediatric and young adult B-cell ALL patients, manifestations of encephalopathy and/or delirium occurred in 40% of patients (13% were Grade 3 or 4) within 8 weeks after Kymriah infusion. In DLBCL patients, manifestations of encephalopathy and/or delirium occurred in 21% of patients (12% were Grade 3 or 4) within 8 weeks after Kymriah infusion.

Hypogammaglobulinaemia

Hypogammaglobulinaemia was reported in 47% of patients treated with Kymriah for r/r ALL and 14% of patients with r/r DLBCL.

Pregnant women who have received Kymriah may have hypogammaglobulinaemia. Immunoglobulin levels should be assessed in newborns of mothers treated with Kymriah.

Immunogenicity

In clinical studies, humoral immunogenicity of tisagenlecleucel was measured by determination of anti-murine CAR19 antibodies (anti-mCAR19) in serum pre- and post-administration. The majority of patients tested positive for pre-dose anti-mCAR19 antibodies in paediatric and young adult ALL (B2202 and B2205J, 84.6%) and adult DLBCL (C2201, 91.4%).

Treatment-induced anti-mCAR19 antibodies were shown in 34.6% of paediatric and young adult ALL and 5% of adult DLBCL patients. Pre-existing and treatment-induced antibodies were not associated with an impact on clinical response nor did they have an impact on the expansion and persistence of tisagenlecleucel. There is no evidence that the presence of pre-existing and treatment-induced anti-mCAR19 antibodies impacts the safety or effectiveness of Kymriah.

T-cell immunogenicity responses were not observed in paediatric and young adult B-cell ALL and adult r/r DLBCL patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Not applicable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antineoplastic agents, ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Tisagenlecleucel is an autologous, immunocellular cancer therapy which involves reprogramming a patient's own T cells with a transgene encoding a chimeric antigen receptor (CAR) to identify and eliminate CD19 expressing cells. The CAR is comprised of a murine single chain antibody fragment which recognises CD19 and is fused to intracellular signalling domains from 4-1BB (CD137) and CD3 zeta. The CD3 zeta component is critical for initiating T-cell activation and antitumour activity, while 4-1BB enhances the expansion and persistence of tisagenlecleucel. Upon binding to CD19-expressing cells, the CAR transmits a signal promoting T-cell expansion and persistence of tisagenlecleucel.

Clinical efficacy and safety

Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)

The safety and efficacy of Kymriah treatment in paediatric and young adult patients with relapsed or refractory (r/r) B-cell ALL were evaluated in one pivotal (B2202) and two supportive (B2205J and B2101J) open-label, single-arm studies (160 patients in total, up to 25 years of age). All patients had leukapheresis products collected and cryopreserved prior to or during study entry.

The pivotal study (B2202) is a multicentre, single-arm phase II study in paediatric and young adult patients with r/r B-cell acute lymphoblastic leukaemia. Of 92 patients enrolled, 75 received infusion with Kymriah; for 7 patients (8%) Kymriah could not be manufactured; reasons for discontinuation prior to Kymriah infusion included death (n=7; 8%) or adverse events (n=3; 3%) while awaiting Kymriah manufacturing in the clinical study.

Key baseline information for enrolled and infused patients is presented in Table 3. A total of 72 out of 75 patients who received Kymriah infusion also received lymphodepleting chemotherapy after enrolment and prior to infusion of a single dose of Kymriah (see section 4.2 for condition of lymphodepleting chemotherapy).

Table 3 Study B2202: Baseline information across the enrolled and the infused patient population

	Enrolled N=92 n (%)	Infused N=75 n (%)
Age (years)		
Mean (standard deviation)	12.0 (5.43)	12.0 (5.28)
Median (minimum – maximum)	11.0 (3 – 27)	11.0 (3 – 23)
Age category (years) - n (%)		
<10 years	39 (42.4)	31 (41.3)
≥10 years and <18 years	37 (40.2)	31 (41.3)
≥18 years	16 (17.4)	13 (17.3)
Sex - n (%)		
Male	52 (56.5)	43 (57.3)
Female	40 (43.5)	32 (42.7)
Disease status (%)		
Primary refractory ¹	8 (8.7)	6 (8.0)
Relapsed disease ²	84 (91.3)	69 (92.0)
Prior stem-cell transplantation - n (%)		
0	37 (40.2)	29 (38.7)
1	48 (52.2)	40 (53.3)
2	7 (7.6)	6 (8.0)
¹ Primary refractory: Never had a morphologic complete remission (CR) prior to the study;		
² Relapsed disease: Had at least one relapse prior to the study		

Efficacy was established through the primary endpoint of overall remission rate (ORR) within 3 months post infusion, as determined by Independent Review Committee (IRC) assessment, duration of remission (DOR) and the proportion of patients who achieved complete remission (CR) or complete remission with incomplete blood count recovery (CRi) with minimal residual disease (MRD) <0.01% by flow cytometry (MRD-negative). ORR included CR and CRi. See Table 4 for efficacy results from this study. ORR was consistent across all subgroups. Seven patients who achieved CR/CRi after Kymriah infusion went to transplant while in remission. Kymriah was administered in a qualified Kymriah treatment centre in an inpatient and outpatient setting.

Health-related quality of life (HRQoL) was evaluated by PedsQL™ and EQ-5D questionnaires completed by patients aged 8 years and above (n=58). Among patients responding (n=48), the mean (SD) change from baseline in the PedsQL total score was 13.5 (13.5) at month 3, 16.9 (17.6) at month 6 and 27.2 (21.7) at month 12, and the mean (SD) change from baseline in the EQ-5D VAS score was 16.5 (17.5) at month 3, 15.9 (20.1) at month 6 and 24.7 (18.6) at month 12, indicating overall clinically meaningful improvement in HRQoL following Kymriah infusion.

Special populations

No differences in efficacy or safety were observed between different age subgroups.

Patients with active CNS leukaemia

Of four patients with active CNS leukaemia (i.e. CNS-3) included in study B2101J, three experienced cytokine release syndrome (Grade 2-4) and transient neurological abnormalities (Grade 1-3) that resolved within 1-3 months of infusion. One patient died due to disease progression and the remaining three patients achieved a CR or CRi and remain alive 1.5-2 years after infusion.

Table 4 Study B2202: Efficacy results in paediatric and young adult patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL)

Primary endpoint	Enrolled patients N=92	Infused patients N=75
Overall remission rate (ORR)^{1,2}, n (%) 95% CI	61 (66.3) (55.7, 75.8) p<0.0001	61 (81.3) (70.7, 89.4) p<0.0001
CR ³ , n (%)	45 (48.9)	45 (60.0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (17.4)	16 (21.3)
Key secondary endpoint	N=92	N=75
CR or CRi with MRD negative bone marrow ^{5,6} , n (%) 95% CI	61 (66.3) (55.7, 75.8) p<0.0001	61 (81.3) (70.7, 89.4) p<0.0001
Duration of remission (DOR)⁷	N=61	N=61
% event free probability at 6 months	79.5	79.5
Median (months) (95% CI)	Not reached (8.6, NE ⁹)	Not reached (8.6, NE)
Other secondary endpoint	N=92	N=75
Overall survival (OS)⁸		
% survival probability at 6 months	77.4	90.3
% survival probability at 12 months	70.3	76.4
Median (months) (95% CI)	19.4 (14.8, NE)	19.1 (15.2, NE)
¹ Requires remission status to be maintained for at least 28 days without clinical evidence of relapse. ² Nominal one-sided exact p-value based on H0: ORR ≤20% vs. Ha: ORR >20% ³ CR (complete remission) was defined as <5% of blasts in the bone marrow, circulating blasts in blood should be <1%, no evidence of extramedullary disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets >100,000/μL and absolute neutrophil counts [ANC] >1,000/μL) without blood transfusion. ⁴ CRi (complete remission with incomplete blood count recovery) was defined as <5% of blasts in the bone marrow, circulating blasts in blood should be <1%, no evidence of extramedullary disease, and without full recovery of peripheral blood counts with or without blood transfusion. ⁵ MRD (minimal residual disease) negative was defined as MRD by flow cytometry <0.01%. ⁶ Nominal one-sided exact p-value based on H0: Rate of MRD negative remission ≤15% vs. Ha: >15%. ⁷ DOR was defined as time since onset of CR or CRi to relapse or death due to underlying indication, whichever is earlier (N=61). ⁸ OS was defined as time from date of Kymriah infusion to the date of death due to any cause for infused patients and from time of date of enrolment to the date of death due to any cause for enrolled patients. ⁹ Not estimable		

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

The safety and efficacy of Kymriah treatment in adult patients with relapsed or refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who received ≥ 2 lines of chemotherapy, including rituximab and anthracycline, or relapsed following autologous haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), was evaluated in an open-label, pivotal, single-arm study. Patients with T-cell rich/histiocyte-rich large B-cell lymphoma (THRBCL), primary cutaneous large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL), EBV-positive DLBCL of the elderly, Richter's transformation, and Burkitt lymphoma were not enrolled in study C2201.

The pivotal study (C2201) is a multicentre, single-arm phase II study in adult patients with relapsed or refractory DLBCL. Of 165 patients enrolled, 111 patients received infusion with Kymriah (4 infusions were pending at the time of analysis); for 12 patients (7%) Kymriah could not be manufactured. Approximately 30% of patients discontinued the study prior to Kymriah administration. Reasons for discontinuation prior to Kymriah infusion included death (n=16; 10%), physician decision/primary disease progression (n=16; 10%), patient decision (n=3; 2%) or adverse events (n=2; 1%) while awaiting Kymriah manufacturing in the clinical study.

Key baseline information for enrolled and infused patients is presented in Table 5. All patients had leukapheresis starting material collected and cryopreserved prior to or during study entry. The majority of patients (101/111, 91%) received bridging therapy for disease stabilisation. The type and duration of bridging therapy was left to the discretion of the physician. 103/111 patients (93%) received lymphodepleting chemotherapy prior to Kymriah infusion. Kymriah was given as a single-dose ($0.6\text{--}6.0 \times 10^8$ CAR-positive viable T cells) intravenous infusion in a qualified Kymriah treatment centre in an inpatient and outpatient setting.

Table 5 Study C2201: Baseline information across the enrolled and the infused patient populations

	Enrolled N=165 n (%)	Infused N=111 n (%)
Age (years)		
Mean (standard deviation)	56 (12.9)	54 (13.0)
Median (minimum – maximum)	59 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Age category (years) - n (%)		
<65 years	118 (71.5)	86 (77.5)
≥ 65 years	47 (28.5)	25 (22.5)
Sex - n (%)		
Male	103 (62.4)	68 (61.3)
Female	62 (37.6)	43 (38.7)
Prior haematopoietic stem cell transplant (SCT) - n (%)		
No	93 (56.4)	57 (51.4)
Yes	72 (43.6)	54 (48.6)
Stage III/IV disease at study entry - n (%)		
No	36 (21.8)	27 (24.3)
Yes	129 (78.2)	84 (75.7)
Number of prior lines of antineoplastic therapy – n (%)		
1	6 (3.6)	5 (4.5)
2	72 (43.6)	49 (44.1)
3	51 (30.9)	34 (30.6)
≥ 4	36 (21.8)	23 (20.7)
Disease status (%)		
Refractory to last line of therapy	96 (58.2)	61 (55.0)
Relapse to last line of therapy	69 (41.8)	50 (45.0)

The efficacy of Kymriah was evaluated through the primary endpoint of best overall response rate (ORR), which includes complete response (CR) and partial response (PR) as determined by Independent Review Committee (IRC) assessment as well as secondary endpoints including duration of response (Table 6). ORR was consistent across subgroups.

Table 6 Study C2201: Efficacy results in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy

	Enrolled patients	Infused patients
Primary endpoint	N=165	EAS⁵ N=93⁶
Overall response rate (ORR) (CR+PR)¹, n (%) 95% CI	56 (33.9) (26.8, 41.7)	48 (51.6) (41.0, 62.1)
CR, n (%)	40 (24.2)	37 (39.8)
PR, n (%)	16 (9.7)	11 (11.8)
Response at month 3	N=165	N=93
ORR (%)	39 (23.6)	35 (37.6)
CR (%)	33 (20.0)	30 (32.3)
Response at month 6	N=165	N=92
ORR (%)	34 (20.6)	30 (32.6)
CR (%)	30 (18.2)	27 (29.3)
Duration of response (DOR)²	N=56	N=48
Median (months) (95% CI)	Not reached (10.0, NE ⁴)	Not reached (10.0, NE ⁴)
% relapse free probability at 6 months	66.7	68.2
% relapse free probability at 12 months	63.7	65.1
Other secondary endpoints	N=165	FAS⁷ N=111
Overall survival (OS) ³		
% survival probability at 6 months	56.2	62.1
% survival probability at 12 months	40.2	49.0
Median (months) (95% CI)	8.2 (5.8, 11.7)	11.7 (6.6, NE)
¹ ORR is the proportion of patients with best overall response (BOR) of CR or PR based on the Lugano response criteria (Cheson 2014); non-infused patients were assigned BOR=Unknown (i.e. non-responders). ² DOR was defined as time from achievement of CR or PR, whichever occurs first, to relapse or death due to DLBCL. ³ OS was defined as time from date of Kymriah infusion to the date of death due to any cause on FAS (N=111) and time from date of enrolment to the date of death due to any cause for enrolled patients (N=165). ⁴ Not estimable. ⁵ Efficacy analysis set (EAS) includes patients infused with Kymriah at least 3 months prior to data cutoff date. ⁶ The primary endpoint was analysed on all patients whose Kymriah was manufactured at the Novartis US facility. ⁷ The full analysis set (FAS) includes all patients infused with Kymriah.		

Special populations

There are not enough data to determine whether there are any differences in efficacy or safety between different age subgroups, although the clinical benefit and safety experience in elderly patients with DLBCL above the age of 65 years (23% of the study population) were comparable to the overall population.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Kymriah in one or more subsets of the paediatric population in the following conditions: a) treatment of B-cell lymphoblastic lymphoma, and b) treatment of mature B-cell neoplasms (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Following infusion of Kymriah into paediatric and young adult r/r B-cell ALL and r/r DLBCL patients, Kymriah typically exhibited an initial rapid expansion followed by a slower bi-exponential decline.

Cellular kinetics in paediatric and young adult B-cell ALL patients

A summary of cellular kinetic parameters of tisagenlecleucel in paediatric and young adult B-cell ALL patients is provided in Table 7 below. The maximal expansion (C_{\max}) was approximately 2-fold higher in CR/CRi patients (n=79) compared with non-responding (NR) patients (n=10) as measured by qPCR.

Table 7 Cellular kinetic parameters of tisagenlecleucel in paediatric and young adult r/r B-cell ALL (Studies B2202 and B2205J)

Parameter	Summary statistics	Responding patients (CR/CRi) N=80	Non-responding patients (NR) N=11
C_{\max} (copies/ μ g)	Geometric mean (CV%), n	32,700 (163.4), 79	19,500 (123.7), 10
T_{\max}^{\ddagger} (day)	Median [min;max], n	9.83 [0.0111;27.8], 79	20.0 [0.0278;62.7], 10
AUC_{0-28d} (copies/ μ g*day)	Geometric mean (CV%), n	300,000 (193.4), 78	210,000 (111.7), 8
$T_{1/2}$ (day)	Geometric mean (CV%), n	21.7 (196.8), 65	2.70 (154.4), 3
T_{last}	Median [min;max], n	170 [17.8; 617], 80	28.8 [13.9; 376], 11
[‡] A total of 5 patients had an early T_{\max} (<1 days), the next lowest T_{\max} occurs at 5.7 days. Early T_{\max} may not be representative of the true maximal expansion, rather the amount of transgene present in the catheter from which sample was collected.			

Cellular kinetics in adult DLBCL patients

A summary of cellular kinetic parameters of tisagenlecleucel in DLBCL patients is provided in Table 8 below.

Table 8 Cellular kinetic parameters of tisagenlecleucel in r/r DLBCL patients by clinical response at month 3

Parameter	Summary statistics	Responding patients (CR and PR) N=35	Non-responding patients (SD/PD/Unknown) N=58
C _{max} (copies/μg)	Geometric mean (CV%), n	6210 (226.1), 35	5100 (372.6), 51
T _{max} (day)	Median [min;max], n	9.83 [5.78; 16.8], 35	8.86 [3.04; 27.7], 51
AUC _{0-28d} (copies/μg*day)	Geometric mean (CV%), n	64300 (156.1), 33	64800 (301.1), 42
T _{1/2} (day)	Geometric mean (CV%), n	91.3 (200.7), 22	15.4 (156.0), 34
T _{last}	Median [min;max], n	289 [18.0; 693], 35	57.0 [16.0; 374], 48

Distribution

In paediatric and young adult B-cell ALL patients, tisagenlecleucel has been shown to be present in the blood and bone marrow beyond 2 years (study B2101J). The blood to bone marrow partitioning of tisagenlecleucel in bone marrow was 47.2% of that present in blood at day 28 while at months 3 and 6 it distributes at 68.3% and 69%, respectively (Studies B2202 and B2205J). Tisagenlecleucel also traffics and persists in cerebrospinal fluid in paediatric and young adult B-cell ALL patients (Study B2101J) for up to 1 year.

In adult DLBCL patients (Study C2201), tisagenlecleucel has been detected for up to 2 years in peripheral blood and up to month 9 in bone marrow for complete responder patients. The blood to bone marrow partitioning in bone marrow was nearly 70% of that present in blood at day 28 and 50% at month 3 in both responder and non-responder patients.

Elimination

The elimination profile of Kymriah includes a bi-exponential decline in peripheral blood and bone marrow.

Linearity/non-linearity

There is no apparent relationship between dose and AUC_{0-28d} or C_{max}.

Special populations

Elderly

The scatter plots of cellular kinetic parameters versus age (22-76 years) revealed no relevant relationship between cellular kinetic parameters (AUC_{0-28d} and C_{max}) with age.

Gender

Gender is not a significant characteristic influencing tisagenlecleucel expansion in B-cell ALL and DLBCL patients. In Study B2202, 43% female and 57% male patients and in Study C2201 39% female and 61% male patients received Kymriah.

Race/ethnicity

There is limited evidence that race/ethnicity impact the expansion of Kymriah in paediatric and young adult ALL and DLBCL patients. In Studies B2202 and B2205J there were 79.8% Caucasian, 7.7% Asian and 12.5% other ethnic patients. In Study C2201 there were 88% Caucasian, 5% Asian, 4% Black or African American patients, and 3 patients (3%) of unknown race.

Body weight

In DLBCL patients, across the weight ranges (38.4 to 186.7 kg), the scatter plots of qPCR cellular kinetic parameters versus weight revealed no apparent relationship between cellular kinetic parameters with weight.

Prior transplantation

Prior transplantation did not impact the expansion/persistence of Kymriah in paediatric and young adult B-Cell ALL patients or DLBCL patients.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical safety assessment of Kymriah addressed the safety concerns of potential uncontrolled cell growth of transduced T cells *in vitro* and *in vivo* as well as dose-related toxicity, biodistribution and persistence. No such risks were identified based on these studies.

Carcinogenicity and mutagenicity

Genotoxicity assays and carcinogenicity studies in rodents are not appropriate to assess the risk of insertional mutagenesis for genetically-modified cell therapy products. No alternative adequate animal models are available.

In vitro expansion studies with CAR-positive T cells (Kymriah) from healthy donors and patients showed no evidence for transformation and/or immortalisation of T cells. *In vivo* studies in immunocompromised mice did not show signs of abnormal cell growth or signs of clonal cell expansion for up to 7 months, which represents the longest meaningful observation period for immunocompromised mouse models. A genomic insertion site analysis of the lentiviral vector was performed on Kymriah products from 14 individual donors (12 patients and 2 healthy volunteers). There was no evidence for preferential integration near genes of concern or preferential outgrowth of cells harbouring integration sites of concern.

Reproductive toxicity

No non-clinical reproductive safety studies were conducted as no adequate animal model is available.

Juvenile animal studies

Juvenile toxicity studies were not conducted.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glucose
Sodium chloride
Human albumin solution
Dextran 40 for injection
Dimethylsulfoxide
Sodium gluconate
Sodium acetate
Potassium chloride
Magnesium chloride
Sodium-N-acetyltryptophanate
Sodium caprylate
Aluminium
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

9 months.

The product should be administered immediately after thawing. After thawing, the product should be kept at room temperature (20°C-25°C) and infused within 30 minutes to maintain maximum product viability, including any interruption during the infusion.

6.4 Special precautions for storage

Store and transport below -120°C, e.g. in a container for cryogenic storage (Dewar) in the vapour phase of liquid nitrogen.

Store in the original protective envelope (Tyvek) containing the cassette protecting the infusion bag.

For storage conditions after thawing of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container and special equipment for use, administration or implantation

Ethylene vinyl acetate (EVA) infusion bag with polyvinyl chloride (PVC) tubing and a luer spike interconnector closed by a luer-lock cap containing either 10–30 mL (50 mL bags) or 30–50 mL (250 mL bags) cell dispersion.

Each infusion bag is placed into an aluminum cassette, then put in a plastic overwrap bag with absorbent sheets and sealed in a protective envelope (Tyvek).

One individual treatment dose comprises 1 to 3 infusion bags.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Inspection and thawing of the infusion bag(s)

Do not thaw the product until it is ready to be used.

The infusion bag should be placed inside a second, sterile bag during thawing to protect ports from contamination and avoid spills in the unlikely event of the bag leaking. Kymriah should be thawed at 37°C using either a water bath or dry thaw method until there is no visible ice in the infusion bag. The bag should be removed immediately from the thawing device and kept at room temperature (20°C-25°C) until infusion. If more than one infusion bag has been received for the treatment dose, the next bag should only be thawed after the contents of the preceding bag have been infused.

Kymriah should not be manipulated. For example, Kymriah should not be washed (spun down and resuspended in new media) prior to infusion.

The infusion bag(s) should be examined for any breaks or cracks prior to thawing. If the infusion bag appears to have been damaged or to be leaking, it should not be infused and should be disposed of according to local biosafety procedures (see section 4.2.).

Precautions to be taken for transport and disposal of the medicinal product

Kymriah should be transported within the facility in closed, break-proof, leak-proof containers.

Kymriah contains genetically-modified human blood cells. Local biosafety guidelines should be followed for unused medicinal product or waste material. All material that has been in contact with Kymriah (solid and liquid waste) should be handled and disposed of as potentially infectious waste in accordance with local biosafety guidelines.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1297/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

**A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie
Perlickstrasse 1
Hauptgebäude und Erweiterungsbau 1
D-04103 Leipzig
Germany

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
United States

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

• **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

• Additional risk minimisation measures

Key elements:

Availability of tocilizumab and site qualification

To minimise the risks associated with KYMRIAH treatment, the MAH must ensure that hospitals and their associated centres that dispense KYMRIAH are specially qualified in accordance with the agreed control distribution programme.

The MAH must ensure on-site, immediate access to 4 doses of tocilizumab for each patient as CRS management medication prior to treating patients.

KYMRIAH will only be supplied to hospitals and associated centres that are qualified and only if the healthcare professionals involved in the treatment of a patient have completed the educational programme.

The availability of tocilizumab at all hospitals and associated centres must be ensured by the MAH until an authorised treatment for CRS is available in the EU.

Educational programme

Prior to the launch of KYMRIAH in each Member State, the MAH must agree about the content and format of the educational materials with the National Competent Authority.

HCP educational programme

The MAH shall ensure that in each Member State where KYMRIAH is marketed, all HCPs who are expected to prescribe, dispense and administer KYMRIAH shall be provided with a guidance document to:

- facilitate identification of CRS and serious neurological adverse reactions
- facilitate management of the CRS and serious neurological adverse reactions
- ensure adequate monitoring of CRS and serious neurological adverse reactions
- facilitate provision of all relevant information to patients
- ensure that adverse reactions are adequately and appropriately reported
- ensure that detailed instructions about the thawing procedure are provided
- before treating a patient, ensure that 4 doses of tocilizumab for each patient are available on site

Patient educational programme

To inform and explain to patients:

- the risks of CRS and serious neurological adverse reactions associated with KYMRIA
- the need to report the symptoms to their treating doctor immediately
- the need to remain in the proximity of the location where KYMRIA was received for at least 4 weeks following KYMRIA infusion
- the need to carry the patient alert card at all times

• **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): In order to further characterise the safety – including long-term safety – of Kymria, the applicant should conduct and submit a study based on data from a disease registry in ALL and DLBCL patients.	Update reports: Annual safety reports and 5-yearly interim reports Final report of study results: December 2038
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to further evaluate the efficacy and safety of Kymria in ALL patients below the age of 3 years, the applicant should conduct and submit a study based on data from a disease registry in ALL patients.	Update reports: Included as part of the annual reports of the non-interventional PASS Final report: December 2023
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to further evaluate the efficacy of Kymria in patients with relapsed/refractory DLBCL, the applicant should conduct and submit a prospective, observational study in patients with r/r DLBCL based on data from registry with efficacy outcome measures in line with study C2201, including details of the manufacturing turnaround time (i.e. time from last relapse or confirmed refractory status, time from decision to treat, and time from leukapheresis to infusion).	June 2022
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to further characterise the long-term efficacy and safety of Kymria in relapsed/refractory DLBCL, the applicant should submit the 24 months follow-up for patients in the main Cohort and 24 months follow-up of all infused patients from study C2201. In addition the applicant should submit the final CSR including 5 years of follow-up.	Updated reports: September 2019, November 2020 Final CSR: August 2023
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to further characterise the long-term efficacy and safety of Kymria in relapsed/refractory DLBCL, the applicant should submit the results of study CCT019H2301 – open-label, Phase III study of Kymria versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma.	June 2022

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**INFUSION BAG LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Kymriah $1.2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cells dispersion for infusion
tisagenlecleucel (CAR+ viable T cells)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Autologous human T cells genetically modified *ex vivo* using a lentiviral vector encoding an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR).
Contains 1.2×10^6 to 6×10^8 CAR+ viable T cells.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: glucose, sodium chloride, human albumin solution, dextran 40 for injection, dimethylsulfoxide, sodium gluconate, sodium acetate, potassium chloride, magnesium chloride, sodium-N-acetyltryptophanate, sodium caprylate, aluminium, water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Dispersion for infusion
10 mL - 50 mL per bag.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use
Do not use leukocyte depleting filter.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

For autologous use only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store and transport below -120°C; do not thaw the product until use.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Contains genetically-modified cells.
Dispose of as per local biosafety guideline.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. BATCH NUMBER, DONATION AND PRODUCT CODES

Name:
Date of birth: {DD MMM YYYY}
SEC:
Batch:
Bag x of y

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE**

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Not applicable

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

Not applicable

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient or carer

Kymriah 1.2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cells dispersion for infusion tisagenlecleucel (CAR+ viable T cells)

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you (or your child) are given this medicine because it contains important information.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.
- Your doctor will give you a Patient Alert Card. Read it carefully and follow the instructions on it.
- Always show the Patient Alert Card to the doctor or nurse when you see them or if you go to hospital.
- The information in this leaflet is for you or your child – but in the leaflet it will just say “you”.

What is in this leaflet

1. What Kymriah is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Kymriah
3. How Kymriah is given
4. Possible side effects
5. How to store Kymriah
6. Contents of the pack and other information

1. What Kymriah is and what it is used for

What Kymriah is

Kymriah, also known as tisagenlecleucel, is made from some of your own white blood cells called T cells. T cells are important for your immune system (the body's defences) to work properly.

How does Kymriah work?

The T cells are taken from your blood and a new gene is put into the T cells so that they can then find the cells causing your cancer. When Kymriah is infused into your blood, the modified T cells will find the cancer cells and destroy them.

What Kymriah is used for

Kymriah is used to treat:

- **B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-cell ALL)** - a form of cancer that affects some other types of white blood cells. The medicine can be used in children and young adults up to 25 years of age with this cancer.
- **Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)** - another form of cancer that affects some types of white blood cells, mostly in the lymph nodes. The medicine can be used in adults (18 years of age or older) with this cancer.

If you have any questions about how Kymriah works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor.

2. What you need to know before you are given Kymriah

You should not be given Kymriah:

- if you are allergic to any of the ingredients of this medicine (listed in section 6). If you think you may be allergic, ask your doctor for advice.

Warnings and precautions

Kymriah is made from your own white blood cells and should only be given to you.

Before you are given Kymriah you should tell your doctor if:

- You have had a stem cell transplant in the last 4 months. Your doctor will check if you have signs or symptoms of graft-versus-host disease. This happens when transplanted cells attack your body, causing symptoms such as rash, nausea, vomiting, diarrhoea and bloody stools.
- You have any lung, heart or blood pressure (low or raised) problems.
- You notice the symptoms of your cancer are getting worse. If you have leukaemia this might include fever, feeling weak, bleeding gums, bruising. If you have lymphoma, this might include unexplained fever, feeling weak, night sweats, sudden weight loss.
- You have an infection. The infection will be treated before the Kymriah infusion.
- You have had hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus (HIV) infection.
- You are pregnant, think you may be pregnant, or plan to become pregnant (see sections “Pregnancy and breast-feeding” and “Contraception for women and men” below).
- You had a vaccination in the previous 6 weeks or are planning to have one in the next few months.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor before being given Kymriah.

Test and checks

Before you are given Kymriah your doctor will:

- Check your lungs, heart and blood pressure.
- Look for signs of infection; any infection will be treated before you are given Kymriah.
- Check if your cancer is getting worse.
- Look for signs of graft-versus-host disease that can happen after a transplant.
- Check your blood for uric acid and for how many cancer cells there are in your blood. This will show if you are likely to develop a condition called tumour lysis syndrome. You may be given medicines to help prevent the condition.
- Check for hepatitis B, hepatitis C or HIV infection.

Talk to your doctor or nurse before you are given Kymriah if you have a history of:

- Fever, which may be a symptom of an infection. Your doctor will regularly check your blood counts as the number of blood cells and other blood components may decrease.
- Take your temperature twice a day for 3-4 weeks after treatment with Kymriah. If your temperature is high, see your doctor immediately.
- Extreme tiredness, weakness and shortness of breath, which may be symptoms of a lack of red blood cells.
- Bleeding or bruising more easily, which may be symptoms of low levels of cells in the blood known as platelets.
- Do not donate blood, organs, tissues or cells for transplants.
- There may be an effect on the results of some types of HIV test – ask your doctor about this.

Children and adolescents

- No formal studies have been performed in paediatric patients below 3 years of age in B-cell ALL. Kymriah should not be used in children and adolescents below 18 years of age to treat DLBCL. This is because Kymriah has not been studied in this age group.

Other medicines and Kymriah

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, including medicines obtained without a prescription. This is because other medicines can affect the way Kymriah works.

In particular, you must not be given certain vaccines called live vaccines:

- in the 6 weeks before you are given the short course of chemotherapy (called lymphodepleting chemotherapy) to prepare your body for the Kymriah cells.
- during Kymriah treatment.
- after treatment while the immune system is recovering.

Talk to your doctor if you need to have any vaccinations.

Before you are given Kymriah tell your doctor or nurse if you are taking any medicines that weaken your immune system such as corticosteroids, since these medicines may interfere with the effect of Kymriah.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before being given this medicine. This is because the effects of Kymriah in pregnant or breast-feeding women are not known, and it may harm your unborn baby or your newborn/infant.

- If you become pregnant or think you may be pregnant after treatment with Kymriah, talk your doctor immediately.
- You will be given a pregnancy test before treatment starts. Kymriah should only be given if the result shows you are not pregnant.

Contraception for women and men

Discuss pregnancy with your doctor if you have received Kymriah.

Driving and using machines

Do not drive, use machines, or take part in activities that need you to be alert for. Kymriah can cause problems such as altered or decreased consciousness, confusion and seizures (fits) in the 8 weeks following infusion.

Kymriah contains sodium, dimethylsulfoxide (DMSO) and dextran 40.

This medicine contains 24.3 to 121.5 mg sodium per dose. This is equivalent to 1 to 6% of the recommended maximum daily dietary intake of 2 g sodium for an adult. If you have not been previously exposed to dextran or DMSO you should be observed closely during the first minutes of the infusion period.

3. How Kymriah is given

Kymriah will always be given to you by a doctor.

Kymriah contains human blood cells. Your doctor handling Kymriah will therefore take appropriate precautions (wearing gloves and glasses) to avoid potential transmission of infectious diseases.

Giving blood to make Kymriah

Kymriah is made from your own white blood cells.

- Your doctor will take some of your blood using a catheter placed in your vein (a procedure called leukapheresis). Some of your white blood cells are separated from your blood and the rest of your blood is returned to your vein. This can take 3 to 6 hours and may need to be repeated.
- Your white blood cells are frozen and sent away to make Kymriah. It usually takes about 3 to 4 weeks to make Kymriah but the time may vary.
- Before you are given Kymriah, your doctor may give you a type of treatment called lymphodepleting chemotherapy for a few days to prepare your body.

Medicines given before Kymriah treatment

During the 30 to 60 minutes before you are given Kymriah you may be given other medicines. This is to help prevent infusion reactions and fever. These other medicines may include:

- Paracetamol
- An antihistamine such as diphenhydramine.

How you are given Kymriah

- Your doctor will check that the individual patient identifiers on the Kymriah infusion bag match up to you.
- Your doctor will give you Kymriah by infusion, which means it will be given as a drip through a tube in your vein. This usually takes less than 1 hour.
- Kymriah is a one-time treatment. It will not be given to you again.

After you are given Kymriah

- Plan to stay within 2 hours' travel from the hospital where you were treated for at least 4 weeks after you have been given Kymriah. Your doctor will recommend that you return to the hospital daily for at least 10 days and will consider whether you need to stay at the hospital as an in-patient for the first 10 days after infusion. This is so your doctor can check if your treatment is working and help you if you have any side effects.

If you miss an appointment, call your doctor or the hospital as soon as possible to reschedule.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor immediately if you get any of the following side effects after the Kymriah infusion. They usually happen in the first 8 weeks after the infusion, but can also develop later:

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- high fever and chills. These may be symptoms of a serious condition called cytokine release syndrome. Other symptoms of cytokine release syndrome are difficulty breathing, nausea, vomiting, diarrhoea, muscle pain, joint pain, low blood pressure, or dizziness/light-headedness. These symptoms almost always occur within the first 10 days after infusion.
- problems such as altered or decreased consciousness, delirium, confusion, agitation, seizures, difficulty speaking and understanding speech, loss of balance.
- feeling warm, fever, chills or shivering, sore throat or mouth ulcers may be signs of an infection.

Common: may affect up to 1 in every 10 people

- Rapid breakdown of tumour cells causing release of their contents into the bloodstream. This can interfere with the workings of various body organs, especially the kidneys, heart and nervous system (tumour lysis syndrome).

Other possible side effects

Other side effects are listed below. If these side effects become severe or serious, tell your doctor immediately.

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- Pale skin, weakness, breathlessness
- Excessive or prolonged bleeding or bruising
- Reduced levels of one or more blood cell types
- Loss of appetite, weight loss
- Abnormal blood test results (high level of: uric acid, glucose; low level of: phosphorus, calcium, potassium, magnesium)
- Changes in blood test results that report on how the liver and kidneys are working (high levels of: liver enzymes, bilirubin, creatinine)
- Thirst
- Anxiety, irritability
- Confusion
- Headache
- Dizziness
- Fast heart beat
- Low or raised blood pressure
- Shortness of breath, laboured breathing, rapid breathing, fluid in the lungs
- Blue lips, hands and feet
- Cough
- Nausea, vomiting
- Abdominal pain, constipation, diarrhoea
- Skin rash
- Muscle and joint aches, muscle spasms, back pain
- Low urine output, dark urine
- Tiredness
- Difficulty sleeping
- Swollen ankles, limbs and face

Common: may affect up to 1 in every 10 people

- Signs and symptoms of blood clots
- Red or purple spots under the skin
- Very severe inflammation around the body (due to syndrome of immune activation)
- Stroke causing, for example, weakness, loss of balance, difficulty with speech, visual disturbance, difficulty swallowing
- Abnormal blood test results (high level of: phosphorus, magnesium, an enzyme called alkaline phosphatase to help detect liver disease, fibrin d-dimer, serum ferritin; low level of: sodium)
- Convulsion, fits (seizures)
- Involuntary tremor
- Tingling or numbness, also in fingers and toes
- Nerve pain
- Heart failure, stopped heart beat
- Irregular heart beat
- Hot flushes
- Nosebleeds
- Bloating (abdominal distension), accumulation of fluid in the abdomen

- Dry mouth, sore mouth, bleeding in the mouth, inflammation in the gums
- Jaundice
- Itching
- Excessive sweating, night sweats
- Flu-like illness
- Failure of multiple organs
- Leakage of fluids from blood vessels into surrounding tissue. This can lead to weight gain and difficulty breathing

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Kymriah

The following information is intended for doctors only.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the infusion bag label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store and transport below -120°C. Do not thaw the product until it is ready to be used.

Do not use this medicine if the infusion bag is damaged or leaking.

This medicine contains genetically-modified blood cells. Local biosafety guidelines should be followed for unused medicine or waste material.

6. Contents of the pack and other information

What Kymriah contains

- The active substance of Kymriah is called tisagenlecleucel. Each infusion bag of Kymriah contains tisagenlecleucel cell dispersion at a batch-dependent concentration of autologous T cells genetically modified to express an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR-positive viable T cells). 1-3 bags contain a total of $1.2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR+ viable T cells.
- The other ingredients are glucose, sodium chloride, human albumin solution, dextran 40 for injection, dimethylsulfoxide, sodium gluconate, sodium acetate, potassium chloride, magnesium chloride, sodium-N-acetyltryptophanate, sodium caprylate, aluminium, and water for injections. See section 2, “Kymriah contains sodium, dimethylsulfoxide (DMSO) and dextran 40”.

What Kymriah looks like and contents of the pack

Kymriah is a cell dispersion for infusion. It is supplied as an infusion bag containing a cloudy to clear, colourless to slightly yellow dispersion of cells. Each bag contains 10 mL to 50 mL of dispersion.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

SIA „Novartis Baltics” Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA “Novartis Baltics”
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

The following information is intended for healthcare professionals only:

Preparation of the infusion bag

The timing of thaw of Kymriah and of infusion should be coordinated. Confirm the infusion time in advance, and adjust the start time for thaw so that Kymriah is available for infusion when the recipient is ready. Once Kymriah has been thawed and is at room temperature (20°C-25°C), it should be infused within 30 minutes to maintain maximum product viability, including any interruption during the infusion.

The infusion bag should be placed inside a second, sterile bag during thawing to protect ports from contamination and avoid spills in the unlikely event of the bag leaking. Kymriah should be thawed at 37°C using either a water bath or dry thaw method until there is no visible ice in the infusion bag. The bag should be removed immediately from the thawing device and kept at room temperature (20°C-25°C) until infusion. If more than one infusion bag has been received for the treatment dose, the next bag should only be thawed after the contents of the preceding bag have been infused.

Kymriah should not be manipulated. For example, Kymriah should not be washed (spun down and resuspended in new media) prior to infusion.

The infusion bag(s) should be examined for any breaks or cracks prior to thawing. If the infusion bag appears to have been damaged or to be leaking, it should not be infused and should be disposed of according to local biosafety procedures.

Administration

Kymriah intravenous infusion should be administered by a healthcare professional experienced with immunosuppressed patients and prepared to manage anaphylaxis. Ensure that a minimum of four doses of tocilizumab and emergency equipment are available prior to infusion and during the recovery period.

The patient's identity should be matched with the patient identifiers on the infusion bag. Kymriah is for autologous use only. Kymriah should be administered as an intravenous infusion using latex-free intravenous tubing without a leukocyte depleting filter, at approximately 10 to 20 mL per minute by gravity flow. All contents of the infusion bags should be infused. Sterile sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection should be used to prime the tubing prior to infusion as well as rinse it afterwards. When the full volume of Kymriah has been infused, the infusion bag should be rinsed with 10 to 30 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection by back priming to ensure as many cells as possible are infused into the patient.

Precautions to be taken before handling or administering Kymriah

Kymriah contains genetically-modified human blood cells. Local biosafety guidelines should be followed for disposal.

All material that has been in contact with Kymriah (solid and liquid waste) should be handled and disposed of as potentially infectious waste in accordance with local biosafety guidelines.

Kymriah should be transported within the facility in closed, break-proof, leak-proof containers.

Kymriah is prepared from autologous blood of the patient collected by leukapheresis. Patient leukapheresis material and Kymriah may carry a risk of transmitting infectious viruses to healthcare professionals handling the product. Accordingly, healthcare professionals should employ appropriate precautions (wearing gloves and glasses) when handling leukapheresis material or Kymriah to avoid potential transmission of infectious diseases.

1.7 同種同効品一覽表

本製品は、B 細胞表面の CD19 を標的とするように遺伝子改変された CD19 キメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor, CAR）発現遺伝子を患者自身の T 細胞に導入した CAR 発現生 T 細胞を主成分とする細胞加工製品であり、CD19 陽性 B 細胞に特異的に結合して細胞障害活性を示し、B 細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を発揮する。そして、25 歳以下の「CD19 陽性再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病」並びに成人の「CD19 陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」を予定申請効能、効果又は性能としている。

本製品の製造販売承認申請時点で、本製品の薬理学的特性、並びに効能、効果又は性能の観点から、本製品に類似していると考えられる同種同効品はない。

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

ヒト体細胞加工製品
チサゲンレクルユーセル再生医療等製品 **キムリア**® 点滴静注

NOVARTIS

再使用禁止

【警告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
3. 脳症等の重篤な神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

【形状・構造、成分、分量及び本質】

本品は下記成分を含有する。

成分	含量	備考
構成細胞	CAR発現生T細胞	$0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/体重kg（患者体重50kg以下）又は $0.1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^6$ 個（患者体重50kg超）
		再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合
副成分	複合電解質液	31.25vol%
	5%デキストロース・0.45%塩化ナトリウム液	31.25vol%
	25%ヒト血清アルブミン液	20vol%
	10%デキストラン40・5%デキストロース液	10vol%
	ジメチルスルホキシド	7.5vol%

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ胎児血清、ウシ乳由来カゼイン加水分解物、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国等、採血方法：非献血）、ヒト血漿／血清由来ヒトトランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシ乳由来カザミノ酸、ヒトオフロクト

血清（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

【効能、効果又は性能】

1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合に限る。
 - ・初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合
 - ・再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合
 - ・同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合
2. 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
 - ・初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
 - ・濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算2回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を1回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病
 - (1) 25歳以下（投与時）の患者に使用すること。
 - (2) フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。
 - (3) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
 - (1) フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。
 - (2) 臨床試験に組み入れられた患者の組織型及び前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量又は使用方法】

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

1. 白血球アフェレーシス

十分量のTリンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。

製造販売業者が提供するマニュアル等を必ずご参照ください。



2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存

採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下で凍結保存する。

3. 白血球アフェレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～投与＞

4. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が1,000/ μ Lを超える場合、本品投与の2日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽細胞性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法

1) シクロホスファミド水和物500mg/ m^2 を1日1回2日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル30mg/ m^2 を1日1回4日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) シクロホスファミド水和物によるGrade 4^(注)の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、シタラビン500mg/ m^2 を1日1回2日間点滴静注及びエトポシド150mg/ m^2 を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法

1) シクロホスファミド水和物250mg/ m^2 を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル25mg/ m^2 を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) シクロホスファミド水和物によるGrade 4^(注)の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩90mg/ m^2 を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注) GradeはCTCAE v.4.03に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽細胞性白血病に用いる場合

通常、25歳以下（投与時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。

- 体重50kg以下の場合には、CAR発現生T細胞として $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg
- 体重50kg超の場合には、CAR発現生T細胞として $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（体重問わず）

(2) 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に用いる場合

通常、成人には、CAR発現生T細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞

患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

前処置

1. 末梢血中の白血球数が1,000/ μ L超の場合、移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与し、本品の投与を行う。臨床試験で用いら

れた化学療法剤については、【臨床成績】の項を参照すること。

投与

2. 投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。

3. 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。

- 前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害、心障害、低血圧）が認められ、回復していない場合
- 活動性の感染症が認められた場合
- 急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病（GVHD）が認められた場合
- 原疾患の臨床的意義のある悪化が認められた場合（前処置の化学療法後の原疾患の悪化を含む）

4. 本品投与時に発現するinfusion reaction（発熱、悪寒、悪心等）を軽減するため、本品投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に対する重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。特にサイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫を本品投与前に確保すること。

5. 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。複数の静注用バッグを用いる場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。

6. 本品中の細胞生存率を最大に保つため、解凍してから30分以内に静脈内投与を完了すること。

7. 本品（静注用バッグ）に損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。

8. 本品解凍後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。

9. 本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。注入速度は約10～20mL/分とし、投与量や体重に応じて調節すること。

10. 本品の投与前に、生理食塩水にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩水10～30mLで洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- (1) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者〔ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
- (2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。

- (3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の用途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。
- (4) サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状（高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、脳症、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症等）、一過性の心不全及び不整脈、腎不全、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加の確認等、観察を十分に行うこと。緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫を本品投与前に確保すること。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (5) 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状（脳症、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦、意識障害、失見当識、頭痛、錯乱、激越、痙攣発作、無言症、失語症等）の確認等、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (6) 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状の確認等、観察を十分に行うこと。また、本品の投与前に活動性の感染症が認められた場合は、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本品を投与すること。さらに、低γグロブリン血症又は無γグロブリン血症があらわれることがある。免疫グロブリンが減少した結果、重篤な感染症があらわれることがあるため、異常が認められた場合は、免疫グロブリン補充療法を定期的に行い、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (7) 本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、発熱性好中球減少等の骨髄抑制があらわれ、死亡に至る例が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (8) B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (9) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (10) 意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	生ワクチン接種に対する反応が不明であり、病原性をあらわす可能性がある。

4. 不具合・副作用

再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本

品が投与された75例中（日本人患者2例を含む）71例（95％）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群（77％）、低γグロブリン血症（39％）、発熱性好中球減少症（27％）、発熱、低血圧（各25％）、頻脈（24％）、脳症（21％）、食欲減退（20％）等であった。

（承認時までの集計）

再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された111例中（日本人患者5例を含む）99例（89％）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群（58％）、発熱（25％）、低血圧（21％）等であった。

（承認時までの集計）

重大な副作用の発現頻度（発現割合）は、再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象とした臨床試験、再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験の順に記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) サイトカイン放出症候群**（77％、58％）：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適宜、血液検査等を実施すること。高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、脳症、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、臓器障害（一過性の心不全及び不整脈、腎不全、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加を含む）等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、サイトカイン放出症候群を発現した患者で播種性血管内凝固症候群、毛細血管漏出症候群、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群が報告されている。
- 2) 神経系事象**：脳症（21％、12％）等の神経系事象があらわれることがあるので、頭痛、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦等の症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症**（28％、15％）：細菌、真菌、あるいはウイルス等による重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) 低γグロブリン血症**（39％、12％）：低γグロブリン血症又は無γグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 血球減少**：本品投与後28日目までに回復しない重度の好中球減少症（53％、24％）、白血球減少症（55％、21％）、リンパ球減少症（43％、28％）、血小板減少症（41％、41％）及び貧血（12％、14％）が本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) 腫瘍崩壊症候群**（4％、1％）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) その他の副作用

1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病病患者

	20%以上	10～20%未満	10%未満	頻度不明
血液及びリンパ球障害	発熱性好中球減少症	白血球数減少、貧血、血小板数減少、好中球数減少、リンパ球数減少	好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、播種性血管内凝固、凝血異常、食細胞性組織球症、汎血球減少症	白血球減少症
免疫系障害	-	-	-	移植片対宿主病
代謝及び栄養障害	食欲減退	低カリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症	低アルブミン血症、水分過負荷、高血糖、高リン酸塩血症、高尿酸血症	低マグネシウム血症
精神障害	-	せん妄	不安	-
神経系障害	-	頭痛	振戦、痙攣発作、脳出血	浮動性めまい、失語症
心臓障害	頻脈	-	心不全	心停止
血管障害	低血圧	-	高血圧、毛細血管漏出症候群	潮紅
呼吸器系障害	-	低酸素症、肺水腫、胸水	咳嗽、頻呼吸	鼻出血、間質性肺疾患
胃腸障害	-	悪心、嘔吐、下痢、腹痛	便秘、腹部膨満、腹水、腹部コンパートメント症候群	口腔内出血
肝胆道系障害	-	-	高ビリルビン血症	-
皮膚及び皮下組織障害	-	-	発疹、そう痒症、紅斑、多汗症、点状出血、丘疹性皮疹	斑状丘疹状皮疹
筋骨格系障害	-	-	四肢痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、筋骨格痛	-
腎及び尿路障害	-	急性腎障害	血尿、排尿困難	-
全身障害	発熱	疲労	悪寒、顔面浮腫、末梢性浮腫、全身性浮腫、多臓器機能不全症候群	-
臨床検査	-	AST増加、ALT増加、血中ビリルビン増加	国際標準比増加、血中クレアチニン増加、プロトロンビン時間延長、血中フィブリノゲン減少、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	-

2) 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者

	20%以上	10～20%未満	10%未満	頻度不明
血液及びリンパ球障害	-	発熱性好中球減少症、好中球数減少、貧血、血小板数減少、白血球数減少	白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、播種性血管内凝固、食細胞性組織球症	リンパ球減少症、リンパ球数減少
免疫系障害	-	-	免疫不全症	-
代謝及び栄養障害	-	-	低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、食欲減退、低ナトリウム血症、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症	-
精神障害	-	-	不安、せん妄	-
神経系障害	-	-	頭痛、浮動性めまい、失語症、錯感覚、振戦、痙攣発作、虚血性脳梗塞	神経痛
心臓障害	-	頻脈	心房細動、心不全	-
血管障害	低血圧	-	高血圧、毛細血管漏出症候群	-
呼吸器系障害	-	-	呼吸困難、咳嗽、低酸素症、胸水	-
胃腸障害	-	-	下痢、悪心、嘔吐、腹痛、口内乾燥、口内炎	便秘、腹部膨満
肝胆道系障害	-	-	-	高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害	-	-	寝汗、多汗症、点状出血、そう痒症、発疹	紅斑、丘疹性皮疹
筋骨格系障害	-	-	関節痛、四肢痛、筋肉痛	背部痛
腎及び尿路障害	-	-	急性腎障害	-
全身障害	発熱	疲労	末梢性浮腫、悪寒、無力症、インフルエンザ様疾患	多臓器機能不全症候群
臨床検査	-	-	体重減少、血中クレアチニン増加、AST増加、ALP増加、フィブリンDダイマー増加、血清フェリチン増加	-



5. 高齢者への適用

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
- (2) 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- (3) B細胞性急性リンパ芽球性白血病については、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫については、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清学的検査への影響

本品はHIV-1を基に開発されたレンチウイルスベクターを使用して製造されるため、HIV核酸増幅検査（NAT）で偽陽性になるおそれがある。

8. その他の注意

本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。

【臨床成績】

1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

3歳（スクリーニング時）～21歳以下（B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）の初回診断時）の再発又は難治性のB-ALL患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験を実施した。

再発又は難治性のB-ALL患者として、以下の①～⑤のいずれかに該当する患者が組み入れられた。

①2回以上の骨髄再発が認められた、②同種造血幹細胞移植（以下、「HSCT」という）後に骨髄再発し、本品投与時点で同種HSCTから6カ月以上経過している、③同種HSCTの適応がない、④標準の化学療法レジメンを2サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される初発難治性、又は再発した白血病に対して標準の化学療法を1サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される化学療法難治性、⑤フィラデルフィア染色体陽性の患者の場合には、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）不耐又は禁忌、2種類以上のTKIを受けても奏効が得られない。なお、髄外単独病変の再発は除外された。

本品の用法及び用量又は使用法は、体重50kg以下の場合には目標用量 $2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg（許容用量： $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg）、体重50kg超の場合には目標用量 $1.0 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（許容用量： $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個）を単回静脈内投与することとされた。

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた（ただし、本品投与前の1週間以内の白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以下の場合には不要とした）。化学療法の

完了から本品投与までに2～14日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。

・フルダラビンリン酸エステル（ $30\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回、計4日静注）、及びシクロホスファミド水和物（ $500\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回、計2日静注。シクロホスファミド水和物の投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。）

シクロホスファミド水和物によるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又はシクロホスファミド水和物を含むレジメンに対して化学療法抵抗性であった場合は、以下のレジメンを使用した。

・シタラビン（ $500\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回、計2日静注）及びエトポシド（ $150\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回、計3日静注。エトポシドの投与は最初のシタラビン投与と同時に開始する。）

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた全寛解率（完全寛解（CR）又は血球数回復が不十分な完全寛解（CRi））[98.9%信頼区間]は、82.0% [64.5%, 93.3%]であった。¹⁾

2. 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

18歳以上の再発又は難治性の成人びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験を実施した。

再発又は難治性のCD19陽性のDLBCLとして、主に以下の①又は②のいずれかに該当し、かつ自家造血幹細胞移植施行後に再発した又は自家造血幹細胞移植の適応とならない患者が組み入れられた。

①2つ以上の化学療法歴（リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む）がある患者、②濾胞性リンパ腫がDLBCLに組織学的形質転換した患者で、濾胞性リンパ腫に対する化学療法から通算して2つ以上かつ形質転換してから少なくとも1つ以上の化学療法歴（リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む）がある患者

本品の用法及び用量又は使用法は、目標用量 5.0×10^6 個（許容用量： $1.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個）を単回静脈内投与することとされた。

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた（ただし、本品投与前の1週間以内の白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以下の場合には不要とした）。化学療法の完了から本品投与までに2～14日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。

・フルダラビンリン酸エステル（ $25\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回、計3日静注）、及びシクロホスファミド水和物（ $250\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回、計3日静注。シクロホスファミド水和物の投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。）

シクロホスファミド水和物によるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又は、シクロホスファミド水和物を含むレジメンに対して化学療法抵抗性の場合には、以下のレジメンを使用した。

・ベンダムスチン塩酸塩 $90\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回、計2日静注

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた奏効率（完全奏効（CR）又は部分奏効（PR））[99.06%信頼区間]は、58.8% [39.8%, 76.1%]であった。²⁾

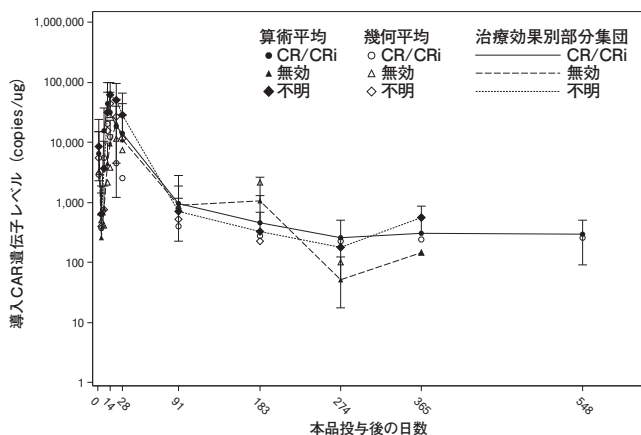
【原理・メカニズム】

本品は、CD19キメラ抗原受容体（CAR）をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入したCAR発現生T細胞を構成細胞とする。本品に遺伝子導入されるCARは、CD19を発現した細胞を認識すると、導入T細胞に対して増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。本品のこれらの作用により、B細胞性急性リンパ芽球性白血病及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。^{3~5)}

【体内動態】

1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者

CR/CRi患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して10日目付近で最大増殖（Cmax）を示した後、緩やかな二相性の低下を示した。⁶⁾



再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移（併合データ）

再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

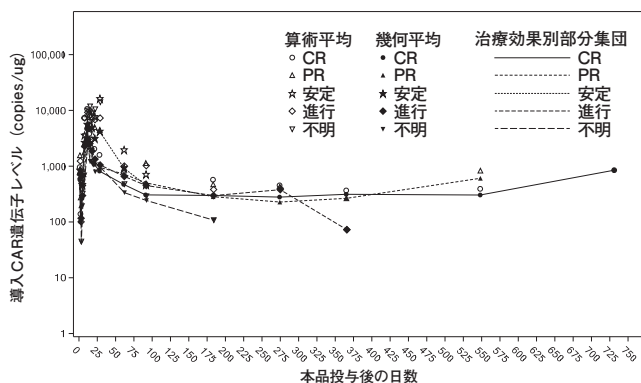
	Cmax (copies/μg DNA)	AUC _{0-28d} (copies/μg DNA × day)	Tmax (day)	T _{1/2} (day)
CR/CRi (n=79)	32,700 (163)	300,000 (193) ^{a)}	9.83 [0.0111~27.8]	21.7 (197) ^{c)}
無効 (n=10)	19,500 (124)	210,000 (112) ^{b)}	20.0 [0.0278~62.7]	2.70 (154) ^{d)}

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値〔最小値～最大値〕

a) n=78, b) n=8, c) n=65, d) n=3

2. 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者

CR患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して9日目付近でCmaxを示した後、緩やかな二相性の低下を示した。⁷⁾



再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移

再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/μg DNA)	AUC _{0-28d} (copies/μg DNA × day)	Tmax (day)	T _{1/2} (day)
CR/PR (n=35)	6,210 (226)	64,300 (156) ^{a)}	9.83 [5.78~16.8]	91.3 (201) ^{c)}
安定/進行/不明 (n=51)	5,100 (373)	64,800 (301) ^{b)}	8.86 [3.04~27.7]	15.4 (156) ^{d)}

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値〔最小値～最大値〕

a) n=33, b) n=42, c) n=22, d) n=34

【貯蔵方法及び有効期間等】

〈貯蔵方法〉

液体窒素気相下

〈使用期限〉

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承認条件及び期限】

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相単群多施設試験（B2202試験）〔20190033〕
- 社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相単群多施設試験（C2201試験）〔20190015〕
- Milone, M.C. et al. : Mol. Ther. 17(8), 1453, 2009 〔20190018〕
- Shuford, W.W. et al. : J. Exp. Med. 186(1), 47, 1997 〔20190019〕
- Pulle, G. et al. : J. Immunol. 176(5), 2739, 2006 〔20190020〕
- 社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者における細胞動態（B2202試験及びB2205J試験の併合解析）〔20190016〕
- 社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者における細胞動態（C2201試験）〔20190017〕

2. 文献請求先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

電話番号：0120-003-293

**1.8.2 効能・効果・性能（案），用法・用量・使用方法（案）
及びその設定根拠**

目 次

目 次	2
略号一覧	3
用語の定義一覧	3
1 効能，効果又は性能（案），効能，効果又は性能に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠	4
1.1 効能，効果又は性能（案），効能，効果又は性能に関連する使用上の注意（案）	4
1.2 効能，効果又は性能（案）の設定根拠	4
1.3 効能，効果又は性能に関連する使用上の注意（案）の設定根拠	7
2 用法及び用量又は使用方法（案），用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠	8
2.1 用法及び用量又は使用方法（案），用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）	8
2.2 用法及び用量又は使用方法（案）の設定根拠	10
2.2.1 用法，使用方法（案）の設定根拠	10
2.2.2 用量（案）の設定根拠	11
2.3 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）の設定根拠	14
3 参考文献	17

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
AUC	area under the curve	曲線化面積
B-ALL	acute B cell lymphoblastic leukemia	B 細胞性急性リンパ芽球性白血病
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CLL	chronic lymphocytic/lymphoid leukemia	慢性リンパ性白血病
Cmax	maximum level (concentration)	最高レベル（濃度）
CR a)	complete remission	完全寛解（小児 ALL の場合）
CR b)	complete response	完全奏効（DLBCL の場合）
CRi	complete remission with incomplete blood count recovery	血球数回復が不完全な完全寛解
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DOR	duration of response	奏効期間
EFS	event free survival	無イベント生存期間
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植（同種 SCT 及び自家 SCT の両方を指す）
IRC	Independent Review Committee	独立審査委員会
LD	lymphodepleting	リンパ球除去
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
NR	no response	無効
ORR a)	overall remission rate	完全寛解率（小児 ALL の場合）
ORR b)	overall response rate	全奏効率（DLBCL の場合）
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
SCHOLAR-1	Retrospective Non-Hodgkin Lymphoma Research	—
SCT	stem cell transplantation	幹細胞移植
SD	stable disease	安定
TTR	time to response	奏効までの期間

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記方法	本書では、治験実施計画書番号について、以下のとおり省略記載とした。 例) CCTL019B2202 試験→B2202 試験
CTL019	開発コード若しくは CAR 発現生 T 細胞を主成分とする細胞加工製品
小児 ALL	若年成人 B 細胞 ALL を含む 1 歳から 25 歳までの B 細胞性 ALL

1 効能，効果又は性能（案），効能，効果又は性能に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.1 効能，効果又は性能（案），効能，効果又は性能に関連する使用上の注意（案）

【効能，効果又は性能】

CD19 陽性再発又は難治性の下記疾患：

1. B 細胞性急性リンパ芽球性白血病
2. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

<効能，効果又は性能に関連する使用上の注意>

(1) CD19 陽性再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病

- 1) 25 歳以下の患者に使用すること。
- 2) フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い，CD19 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

(2) CD19 陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

自家造血幹細胞移植の適応とならない患者，又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に使用すること。

1.2 効能，効果又は性能（案）の設定根拠

本品は，B 細胞表面の CD19 を標的とするように遺伝子改変された抗 CD19 キメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor, CAR）発現遺伝子を，レンチウイルスベクターを用いて患者自身の T 細胞に導入した CAR 発現生 T 細胞を主成分とする自家 T 細胞免疫治療製品である。CD19 は B 細胞性腫瘍 [急性リンパ芽球性白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL），びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）を含む B リンパ球由来の悪性腫瘍] に対する有望な標的抗原であり，その発現は B 細胞とその前駆細胞に限定されている。ヒト CD19 に対するキメラ抗原受容体（CAR-19）は CD19 に特異的な scFv 抗体と，細胞内シグナル伝達ドメインである CD3- ζ 及び 4-1BB から構成される。この CD3- ζ は T 細胞の活性化と抗腫瘍作用の誘導に重要な役割を果たし，4-1BB は T 細胞の増殖と持続性を増強する働きがある。これにより T 細胞のエフェクター機能と，単一のタンパク質に対して高い特異性を有し所定の表面抗原を認識する抗体の能力を組み合わせることができる。結果として，CD19 を発現した細胞を CAR 発現生 T 細胞が認識すると，主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex, MHC）とは非依存的に T 細胞の増殖，活性化，標的細胞に対する攻撃，導入 T 細胞を持続させるシグナルが伝達され，寛解が長期に持続すると考えられている（[Milone et al. 2009](#), [Shuford et al. 1997](#), [Pulle et al. 2006](#)）。

In vitro の系で評価した結果，CAR 発現生 T 細胞の α CD19 scFv ドメインは細胞表面上に発現した CD19 を特異的に認識し，また T 細胞受容体（TCR） ζ シグナル伝達ドメインは完全な腫瘍細

胞傷害活性の誘導に必要であることが示された。さらに，CAR 発現生 T 細胞の CD137 (4-1BB) 共刺激ドメインは，*in vivo* での CAR 発現生 T 細胞の生存，増殖及び抗腫瘍効果を促すことが示唆された。CAR 発現生 T 細胞は，*in vivo* マウスモデルにおいて CD19 特異的抗腫瘍活性を示し，CD19 を発現しない腫瘍に対する同種異系間反応は認められなかった。

再発又は難治性の小児 ALL に対する国内における治療選択肢としてクロファラビンが挙げられるが，以下に示すように十分な成績は得られていない。

クロファラビンを再発又は難治性の小児 ALL 患者 61 名に投与した第 II 相試験では，完全寛解率 (overall remission rate, ORR) [完全寛解 (complete remission, CR) 及び血小板の回復を伴わない CR] は 20%，CR の持続期間の中央値 (範囲) は 29 (1~48) 週，全生存期間 (overall survival, OS) の中央値 (範囲) は 13 (1~89) 週であったと報告されている (Jeha et al. 2006)。また，クロファラビン単剤投与の効果には限界があることからシクロホスファミドやエトポシドとの併用投与も検討されているが，いずれも十分な効果は得られていない (Hijiya et al. 2011, Locatelli et al. 2009, Miano et al. 2012)。

一方，本品に対する国際共同第 II 相試験 (B2202 試験) では独立審査委員会 (Independent Review Committee, IRC) 判定に基づく本品輸注後 3 ヶ月以内の ORR は 81.3% (95%CI : 70.7, 89.4 ; $p < 0.0001$) であり，外国第 II 相試験 (B2205J 試験) では IRC 判定に基づく本品輸注後 6 ヶ月以内の ORR は 69.0% (95%CI : 43.6, 88.1 ; $p < 0.0001$) であった。B2202 試験では，輸注後 3 ヶ月以内に CR 又は血球数回復が不完全な完全寛解 (complete remission with incomplete blood count recovery, CRi) を達成し，かつ骨髄微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) 陰性であった被験者の割合は 81.3% (95%CI : 70.7, 89.4) であった。B2205J 試験では，輸注後 6 ヶ月以内に CR/CRi を達成し，かつ MRD 陰性であった被験者の割合は 62.1% (95%CI : 42.3%, 79.3%) であった。また，各試験での完全寛解が得られた後の推定寛解維持率は B2202 試験の 12 ヶ月時点で 58.5% (95%CI : 41.1%, 72.5%)，B2205J 試験の 6 ヶ月時点で 66.4% (95%CI : 39.3%, 83.6%) であった。主要な臨床試験で本品を輸注された成績から，同種造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) を含む前治療に抵抗性で他に治療選択肢のない再発又は難治性の小児 ALL 患者に対し，本品の高い完全寛解率と深い分子生物学的寛解，並びに寛解の持続が確認された。

参考的な位置づけであるが，再発又は難治性の DLBCL 患者を対象に救援療法を投与した 2 つの臨床試験及び 2 つの観察研究を統合したメタアナリシス (SCHOLAR-1) (計 636 名) によると，最後の治療レジメンに不応であったか又は自家 HSCT の実施から 1 年以内に再発した DLBCL 患者において，奏効率は 26% [完全奏効 (complete response, CR) : 7%，部分奏効 (partial response, PR) : 18%] で，生存期間 (中央値) は 6.3 ヶ月，1 年及び 2 年生存率はそれぞれ 28% と 20% であった (Crump et al. 2017)。

本品に対する国際共同第 II 相試験（C2201 試験）において，再発又は難治性の DLBCL 成人患者に対し，本品を輸注した。IRC 判定に基づく全奏効率（overall response rate, ORR）は 53.1%（95%CI：41.7, 64.3； $p<0.0001$ ），CR は 39.5%，PR は 13.6%であった。また，HSCT を打ち切りとみなし奏効期間（duration of response, DOR）を評価したところ，データカットオフ日時点で中央値には達しなかった。6 ヶ月時点の推定奏効維持率は 73.5%（95%CI：52.0, 86.6）であった。主要な臨床試験で本品を輸注された成績から，治療選択肢の限られている再発又は難治性の DLBCL で自家 HSCT の適応がないか，又は自家 HSCT 後に再発した患者に対し，本品の高い有効性（持続的な奏効）が確認された。

以上より本品は，CD19 陽性再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）患者，及び CD19 陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する有用性を示していることから，申請効能，効果又は性能を以下のとおり設定した。

CD19 陽性再発又は難治性の下記疾患：

1. B 細胞性急性リンパ芽球性白血病
2. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

審査の過程で，医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，効能，効果又は性能（案）を以下のとおりとした。

【効能，効果又は性能】

1. 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし，以下のいずれかの場合に限る。
 - 初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合
2. 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし，以下のいずれかの場合であって，自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
 - 初発の患者では化学療法を 2 回以上，再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行し，化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
 - 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 回以上の化学療法を施行し，形質転換後には化学療法を 1 回以上施行したが，形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合

1.3 効能，効果又は性能に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

(1) CD19陽性再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病

- 1) 25歳以下の患者に使用すること。
- 2) フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い，CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

本品の25歳超のCD19陽性再発又は難治性のB-ALL患者に対する投与経験は限られており，有効性及び安全性は現時点では確立していないことから，効能，効果又は性能に関する使用上の注意の項において「25歳以下の患者に使用すること」を注意喚起することとした。また，ごくまれに，CD19陰性B-ALLが存在することから，臨床試験においては試験登録3ヵ月以内にフローサイトメトリー法で骨髄又は末梢血細胞にCD19の発現が確認されていることを選択基準の一つとしていた。このことから，効能，効果又は性能に関する使用上の注意の項において「フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い，CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること」を注意喚起することとした。なお，DLBCLについては，確認のために探索的なアッセイ系を用いた後方視的な解析を行った結果，CD19抗原発現レベルが低い患者も存在していたが，C2201試験ではCD19抗原の発現レベルが低い患者でも奏効が得られていた。このことから，本注意喚起をB-ALLのみの設定とした。

(2) CD19陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

自家造血幹細胞移植の適応とならない患者，又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に使用すること。

C2201試験の対象集団を踏まえ，効能，効果又は性能に関する使用上の注意の項において，「自家造血幹細胞移植の適応とならない患者，又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に使用すること」を注意喚起することとした。

審査の過程で，医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，効能，効果又は性能に関する使用上の注意（案）を以下のとおりとした。

<効能，効果又は性能に関する使用上の注意>

1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病

- (1) 25歳以下（投与時）の患者に使用すること。
- (2) フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い，CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。
- (3) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，【臨床成績】の項の内容を熟知し，本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。

2. 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

- (1) フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い，CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。
- (2) 臨床試験に組み入れられた患者の組織型及び前治療歴等について，【臨床成績】の項の内容を熟知し，本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。

2 用法及び用量又は使用方法（案），用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

2.1 用法及び用量又は使用方法（案），用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）

【用法及び用量又は使用方法】

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

十分量のTリンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存

採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し，液体窒素気相下で凍結保存を行う。

3. 白血球アフェレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフェレーシス産物を，梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～輸注>

4. 本品の受領及び保存

凍結した状態にて本品を受領し，使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。

5. 輸注前の前処置

前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上，前処置から本品輸注までに必要な間隔を設定する。

6. 本品の輸注

輸注直前に本品を解凍し，適応症に応じて下記のとおり単回静脈内輸注する。

- CD19 陽性再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合

通常，25歳以下（輸注時）の患者には，体重に応じて以下の投与量のいずれかを選択し，単回静脈内輸注する。

- 体重 50 kg 以下の場合には，CAR 発現生T細胞として $0.2 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg
- 体重 50 kg 超の場合には，CAR 発現生T細胞として $0.1 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（体重問わず）

- CD19 陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に用いる場合

通常，成人には，CAR 発現生 T 細胞として $0.6 \sim 6.0 \times 10^8$ 個（体重問わず）を単回静脈内輸注する。

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

患者の細胞採取から本品の輸注に至るまでの一連の手順詳細は，製造販売業者が提供するマニュアルを参照すること。

<前処置>

- (1) 白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ 超の場合，移植細胞の生着促進等の目的で，DNA 合成阻害作用等の殺細胞作用，あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与し，本品輸注前 1 週間以内の白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以下であることを確認した後，本品の輸注を行う。臨床試験で用いられた化学療法剤については，【臨床成績】の項を参照すること。

<輸注>

- (1) 輸注前に本品のラベルにより，本品輸注バッグの本人確認を行うこと。
- (2) 本品輸注前に，以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には，回復するまで本品の輸注を延期すること。
 - 前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害，心障害，低血圧）が認められ，回復していない場合
 - 活動性の感染症が認められた場合
 - 急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病（GVHD）が認められた場合
 - 原疾患の臨床的意義のある悪化が認められた場合（前処置の化学療法後の原疾患の悪化を含む）
- (3) 本品輸注時に発現する infusion reaction（発熱，悪寒，悪心等）を軽減するため，本品輸注の約 30～60 分前に，抗ヒスタミン剤，解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き，副腎皮質ステロイドは使用しないこと。また，アナフィラキシー等の輸注に対する重度の事象が発現した場合に備え，救急措置の準備をしておくこと。特にサイトカイン放出症候群の緊急時に備えて，静注用抗 IL-6 受容体製剤の在庫を輸注前に確保すること。
- (4) 凍結した本品輸注バッグが完全に融解するまで， 37°C の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍する。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。複数の輸注バッグを用いる場合，1 つ目の輸注バッグの輸注が完了するまでは，2 つ目以降の輸注バッグは解凍しないこと。
- (5) 本品中の細胞活性を最大に保つため，解凍してから 30 分以内に静脈内輸注すること。

- (6) 本品（輸注バッグ）に損傷や漏れが認められた場合，本品を輸注しないこと。各医療機関の手順に従って内容物を含むバッグごと感染性物質として廃棄すること。
- (7) 本品解凍後に細胞洗浄しないこと。また，輸注バッグの内容物をすべて輸注すること。
- (8) 本品は，白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで輸注すること。注入速度は約 10～20 mL/分とし，輸注量が少ない場合や体重に応じて調節すること。
- (9) 本品の輸注前に，生理食塩水にて点滴チューブをプライミングする。本品を全量輸注した後，バックプライミングにより本品輸注バッグを生理食塩水 10～30 mL で洗浄し，できるだけ多くの細胞を輸注する。

2.2 用法及び用量又は使用方法（案）の設定根拠

初期の臨床試験である再発又は難治性の B 細胞性腫瘍 [慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic/lymphoid leukemia, CLL)，成人 ALL] 患者を対象とした第 I 相試験 (B2102J 試験) 並びに再発又は難治性の小児 ALL 患者を対象とした第 I/IIa 相試験 (B2101J 試験) では，非臨床試験結果を参考に，ヒトの総 T 細胞量に基づき，本品の用量を設定した。ただし，安全性の観点から B2102J 試験及び B2101J 試験では，用法を 3 回分割輸注（全細胞用量の 10%，30%，60%）で開始した。これらの試験では多くの被験者が輸注後の発熱等により 1 回あるいは 2 回しか輸注できなかったものの，1 回の輸注でも抗腫瘍効果が得られ，忍容性も認められた。また，本品を輸注すると CAR 発現生 T 細胞は急速に増殖するが，用量と曝露量に明らかな関係は認められず，B2102J 試験及び B2101J 試験では輸注された幅広い用量範囲で抗腫瘍効果が認められた。さらに再発又は難治性の B 細胞性腫瘍 (CLL，非ホジキンリンパ腫) に対する第 II 相試験 (A2201 試験，A2101J 試験) でも，本品の高い抗腫瘍効果がみられ，かつ副作用は管理可能であることが示唆された。これらの結果を踏まえピボタル試験として再発又は難治性の小児 B-ALL を対象とした B2202 試験及び B2205J 試験，並びに再発又は難治性の成人の DLBCL を対象とした C2201 試験を開始した。

2.2.1 用法，使用方法（案）の設定根拠

本品の製造にあたり，原材料である患者由来の T 細胞を採取するため，医療機関で白血球アフェレーシスを行う必要がある。白血球アフェレーシスとは，リンパ球や単球といった白血球を全血から連続的に遠心して細胞を分離する手法である。品質を一定以上に保ち，外国製造所に安定して輸送するため，白血球アフェレーシスにより各患者から採取した非動員末梢血単核球を調製して白血球アフェレーシス産物とし，液体窒素気相下で凍結保存を行う。これは，凍結した単核球は -120℃ 以下であれば，製造のための長期間保存が可能なためである。遺伝子導入等の加工を行うため，凍結保存した白血球アフェレーシス産物を梱包し，外国製造所に向けて発送する。

本品は、外国製造所でレンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入、CAR 発現生 T 細胞の培養増殖、及び輸注バッグへの充填が行われるが、医療機関はこれを凍結した状態で受領する。医療機関は本品を使用するにあたり、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存し、本品輸注直前に解凍する必要がある。これは、実施した安定性試験の結果より、本品の有効期間は、輸注バッグに充填し液体窒素気相下（ -120°C 以下）で保存するとき 9 ヶ月であったのに対し、解凍後輸注を完了するまでの有効期間は、 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ （室温）で保存するとき 30 分間、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保存するとき 1 時間であったためである。

輸注された CAR 発現生 T 細胞の生着とホメオスタシスに基づく生体内の増殖を促進するため、前処置の化学療法（lymphodepleting, LD 化学療法）によりリンパ球数を減少させる。本品輸注前に使用する LD 化学療法の特性や患者の状態を考慮して、本品輸注までに適切な間隔を空ける必要がある。

2.2.2 用量（案）の設定根拠

2.2.2.1 CD19 陽性再発又は難治性の B-ALL 患者に対する推奨用量

B2202 試験及び B2205J 試験で輸注された用量範囲全体（CAR 発現生 T 細胞として $0.03\sim 2.60 \times 10^8$ 個）で有効性が認められた。輸注 28 日時点の治療効果と用量の関係についてロジスティック回帰分析により検討した結果、体重 50 kg 以下の被験者では 1.5×10^6 個/kg, 50 kg 超の被験者では 1.0×10^8 個の用量まで寛解確率が増加する傾向がみられ、これ以上の用量ではほぼ一定であった。

無効（no response, NR）であった被験者に比べて CR 又は CRi であった被験者の曝露量（AUC0-28d 及び Cmax）が高い傾向があったものの、ロジスティック回帰分析による解析では治療効果と曝露量の間に明確な関連性はみられなかった。これは、効果判定が「unknown」であった（CR 又は CRi を 1 回は達成したが、その後の効果判定を行わなかった）被験者を「効果なし」と取り扱い解析を実施したが、「unknown」であった被験者の曝露量は CR 又は CRi であった被験者と同程度に高かったことが一因と考えられた。

内因性要因（年齢、人種、体重、性別、及び疾患特性等）が本品の細胞動態に及ぼす影響について検討した結果、輸注前の腫瘍組織量を除き、いずれの因子も本品の細胞動態（AUC0-28d, Cmax）に影響を及ぼさなかった。体重について、 50 kg 以下（体重により本品の用量を調整）と 50 kg 超の被験者（固定用量）における細胞動態パラメータを比較したところ、両グループの曝露量は同様であった。

本品の推奨用量は B2202 試験、B2205J 試験等の主要な臨床試験の有効性及び安全性データに基づき設定した。用量増加に伴う細胞動態パラメータの増加はみられず、検討した用量範囲におけるベネフィット・リスクバランスは良好であったことから、この範囲内で患者ごとに異なる用量は許容可能であると考えられる。以上より、25 歳以下の CD19 陽性再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に対する推奨用量は、体重 50 kg 以下の場合には CAR 発現生 T 細胞と

して $0.2 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg を，体重 50 kg 超の場合には CAR 発現生 T 細胞として $0.1 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（体重問わず）とした。

2.2.2.2 CD19 陽性再発又は難治性の DLBCL 患者に対する推奨用量

C2201 試験では輸注された用量範囲全体（CAR 発現生 T 細胞として $0.10 \sim 6.0 \times 10^8$ 個）で有効性が認められた。輸注 3 ヶ月時点の治療効果と用量の関係についてロジスティック回帰分析により検討した結果，検討した用量範囲において治療効果に対する用量の影響はみられなかった。また，Kaplan-Meier 解析及び Cox 回帰分析による検討から，DOR，奏効までの期間（time to response, TTR），無イベント生存期間（event free survival, EFS），及び無増悪生存期間（progression free survival, PFS）に対する用量の影響はみられなかった。用量増加に伴いサイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome, CRS）（All grade 及び grade 3 以上）の発現率の増加がみられたが，CRS 管理アルゴリズムに則り管理可能であった。造血障害による血球減少の回復期間，精神神経事象の発現率に対する用量の影響はみられなかった。

輸注 3 ヶ月時点の治療効果と曝露量（AUC0-84d，3 ヶ月時点の本品の遺伝子レベル）の関係について，ロジスティック回帰分析により検討した結果，曝露量の増加に伴う治療効果の増加傾向はみられず，本品の曝露量は，奏効例（CR 又は PR）と非奏効例〔安定（stable disease, SD），進行（progressive disease, PD）又は Unknown〕で同様であった。また，Kaplan-Meier 解析及び Cox 回帰分析により，曝露量と DOR，PFS，及び EFS との関係について検討したが，いずれの有効性評価項目についても曝露量との関連性はみられなかった。

内因性要因（年齢，人種，体重，性別，及び疾患特性等）が本品の細胞動態に及ぼす影響について検討した結果，いずれの因子も曝露量との関連はみられなかった。

治験実施計画書で規定された許容用量は CAR 発現生 T 細胞として $1.0 \sim 5.0 \times 10^8$ 個であったが，対象患者集団でのアンメットニーズが高いこと等のベネフィットを考慮して，実際にはこの規定用量範囲外であっても輸注を行い， $0.6 \sim 6.0 \times 10^8$ 個の範囲で有効性が認められた。用量増加に伴う細胞動態パラメータの増加，用量－反応関係，曝露量－反応関係はみられず，C2201 試験で輸注された本品の用量範囲におけるベネフィット・リスクバランスは良好であったことから，CD19 陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する推奨用量は CAR 発現生 T 細胞として $0.6 \sim 6.0 \times 10^8$ 個とした。

審査の過程で，医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，用法及び用量又は使用方法（案）を以下のとおりとした。

【用法及び用量又は使用方法】

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存

採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し，液体窒素気相下で凍結保存する

3. 白血球アフェレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフェレーシス産物を，梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

4. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し，使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

本品の投与予定日前の 1 週間以内の末梢血白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ を超える場合，本品投与の 2 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上，前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。

(1) 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法

- 1) シクロホスファミド水和物 500 mg/m^2 を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m^2 を 1 日 1 回 4 日間点滴静注する。なお，患者の状態により適宜減量する。
- 2) シクロホスファミド水和物による Grade 4^{注)} の出血性膀胱炎の既往がある，又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には，シタラビン 500 mg/m^2 を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお，患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法

- 1) シクロホスファミド水和物 250 mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 25 mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお，患者の状態により適宜減量する。
- 2) シクロホスファミド水和物による Grade 4^{注)} の出血性膀胱炎の既往がある，又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には，ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/m^2 を 1 日 1 回 2 日間点滴静注する。なお，患者の状態により適宜減量する。

注) Grade は CTCAE v.4.03 に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し，適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。

(1) 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合

通常，25 歳以下（投与時）の患者には，体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。

- 体重 50 kg 以下の場合には，CAR 発現生 T 細胞として $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg
- 体重 50 kg 超の場合には，CAR 発現生 T 細胞として $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（体重問わず）

(2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合

通常，成人には，CAR 発現生 T 細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

2.3 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

患者の細胞採取から本品の輸注に至るまでの一連の手順詳細は，製造販売業者が提供するマニュアルを参照すること。

患者の細胞採取，細胞調製，凍結，解凍，本品の輸注等の一連の手順詳細については，既定の手順に従うことで臨床試験における有効性及び安全性の結果が得られているため，製造販売業者から提供のマニュアルを参照する必要があると考え，設定した。

<前処置>

- (1) 白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ 超の場合，移植細胞の生着促進等の目的で，DNA 合成阻害作用等の殺細胞作用，あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与し，本品輸注前 1 週間以内の白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以下であることを確認した後，本品の輸注を行う。臨床試験で用いられた化学療法剤については，【臨床成績】の項を参照すること。

本品輸注前に前処置の化学療法（LD 化学療法）によりリンパ球数を減少させることで，輸注された CAR 発現生 T 細胞の生着と生体内の恒常性に基づく増殖が促進される。また，恒常性に必要なサイトカイン（IL-7 や IL-15 等）を競合的に利用する既存 T 細胞等（いわゆるサイトカインシンク）を除去する作用があると考えられているため，設定した。

<輸注>

- (1) 輸注前に本品のラベルにより，本品輸注バッグの本人確認を行うこと。

本品は自家移植用であり，原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に輸注できないため，輸注前に本品のラベルを用いて輸注バッグの本人確認を行うことを注意喚起した。

- (2) 本品輸注前に，以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には，回復するまで本品の輸注を延期すること。

- 前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害，心障害，低血圧）が認められ，回復していない場合
- 活動性の感染症が認められた場合
- 急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病（GVHD）が認められた場合
- 原疾患の臨床的意義のある悪化が認められた場合（前処置の化学療法後の原疾患の悪化を含む）

本品輸注後初期に高頻度に報告されている副作用を考慮し，これらの疾患が合併することで輸注後初期の副作用マネジメントが難しくなることから，上記の状態が認められた場合は回復するまで本品の輸注を延期することを注意喚起した。

- (3) 本品輸注時に発現する infusion reaction（発熱，悪寒，悪心等）を軽減するため，本品輸注の約 30～60 分前に，抗ヒスタミン剤，解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き，副腎皮質ステロイドは使用しないこと。また，アナフィラキシー等の輸注に対する重度の事象が発現した場合に備え，救急措置の準備をしておくこと。特にサイトカイン放出症候群の緊急時に備えて，静注用抗 IL-6 受容体制剤の在庫を輸注前に確保すること。

本品輸注後に発熱，悪寒，悪心等の infusion reaction の発現が報告されており，症状を軽減させるため，臨床試験で使用した前処置薬に基づき，注意喚起した。また，本品輸注後初期に CRS が高頻度に報告されており，緊急時に備えて輸注前から静注用抗 IL-6 受容体制剤を用意しておく必要があるため，注意喚起した。

- (4) 凍結した本品輸注バッグが完全に融解するまで，37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍する。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。複数の輸注バッグを用いる場合，1つ目の輸注バッグの輸注が完了するまでは，2つ目以降の輸注バッグは解凍しないこと。
- (5) 本品中の細胞活性を最大に保つため，解凍してから30分以内に静脈内輸注すること。

実施した安定性試験の結果より，本品の有効期間は，輸注バッグに充填し，液体窒素気相下（-120℃以下）で保存するとき 9 ヶ月であった。それに対し，解凍後輸注を完了するまでの有効期間は，20～25℃（室温）で保存するとき 30 分間，2～8℃で保存するとき 1 時間であった。このことから，37℃の保管は避けることとし，同時に複数のバッグを解凍すると 1 つ目のバッグを輸注する間に 2 つ目以降のバッグが有効期間を超過する可能性があると考え，設定した。また，解凍後に室温に置かれる場合を想定し，解凍してから 30 分以内に使用するよう注意喚起した。

- (6) 本品（輸注バッグ）に損傷や漏れが認められた場合，本品を輸注しないこと。各医療機関の手順に従って内容物を含むバッグごと感染性物質として廃棄すること。

本品（輸注バッグ）に損傷や漏れが認められた場合、本品の有効性及び安全性が確立していないため、設定した。また、本品は製造工程でヒト及び動物由来の成分を使用しており、採血血液に対する感染症関連の検査を実施するとともに、各原材料の製造工程におけるウイルス除去・不活化処理等を実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、感染物質としての廃棄方法について注意喚起した。

(7) 本品解凍後に細胞洗浄しないこと。また、輸注バッグの内容物をすべて輸注すること。

本品解凍後に細胞洗浄することはCAR 発現生T細胞の活性に影響を及ぼす可能性があるため、注意喚起した。本品はあらかじめ必要量が充填されているため、輸注バッグの内容物はすべて輸注する必要がある。

(8) 本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで輸注すること。注入速度は約10～20 mL/分とし、輸注量が少ない場合や体重に応じて調節すること。

本品の構成細胞は白血球除去フィルターにより除去される可能性があるため、注入速度は臨床試験で規定した内容に基づき、設定した。

(9) 本品の輸注前に、生理食塩水にて点滴チューブをプライミングする。本品を全量輸注した後、バックプライミングにより本品輸注バッグを生理食塩水10～30 mLで洗浄し、できるだけ多くの細胞を輸注する。

点滴チューブに吸着することを防ぐため、生理食塩水によるプライミングを点滴静注の一般的な注意喚起として、設定した。また、本品をできるだけ多く輸注するために、バックプライミングについて設定した。

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）を以下のとおりとした。

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

前処置

1. 末梢血中の白血球数が 1,000/ μ L 超の場合、移植細胞の生着促進等の目的で、DNA 合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与し、本品の投与を行う。臨床試験で用いられた化学療法剤については、【臨床成績】の項を参照すること。

投与

2. 投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。

3. 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。
 - 前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害，心障害，低血圧）が認められ、回復していない場合
 - 活動性の感染症が認められた場合
 - 急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病（GVHD）が認められた場合
 - 原疾患の臨床的意義のある悪化が認められた場合（前処置の化学療法後の原疾患の悪化を含む）
4. 本品投与時に発現する infusion reaction（発熱，悪寒，悪心等）を軽減するため、本品投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤，解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き，副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また，アナフィラキシー等の投与に対する重度の事象が発現した場合に備え，救急措置の準備をしておくこと。特にサイトカイン放出症候群の緊急時に備えて，トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫を本品投与前に確保すること。
5. 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで，37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。複数の静注用バッグを用いる場合，1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは，2つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。
6. 本品中の細胞生存率を最大に保つため，解凍してから30分以内に静脈内投与を完了すること。
7. 本品（静注用バッグ）に損傷や漏れが認められた場合，本品を投与しないこと。各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
8. 本品解凍後に細胞洗浄しないこと。また，静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
9. 本品は，白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。注入速度は約10～20 mL/分とし，投与量や体重に応じて調節すること。
10. 本品の投与前に，生理食塩水にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後，バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩水10～30 mLで洗浄し，できるだけ多くの細胞を投与すること。

3 参考文献

[Milone MC, Fish JD, Carpenito C, et al. (2009)] Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. Mol Ther; 17(8):1453-64.

[Shuford WW, Klussman, K, Tritchler DD, et al. (1997)] 4-1BB Costimulatory Signals Preferentially Induce CD8 T Cell Proliferation and Lead to the Amplification In Vivo of Cytotoxic T Cell Responses. J Exp Med; 186(1):47-55.

[Pulle G, Vidric, M, and Watts TH (2006)] IL-15-Dependent Induction of 4-1BB Promotes Antigen-Independent CD8 Memory T Cell Survival. J Immunol; 176:2739-48.

[Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al.(2006)] Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol, 24(12):1917-23

[Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al. (2011)] Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. Blood; 118(23):6043-9.

[Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, et al. (2009)] Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol; 147(3):371-8.

[Miano M, Pistorio A, Putti MC, et al. (2012)] Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. Leuk Lymphoma; 53(9):1693-8.

[Crump M, Neelapu SS, Farroq U, et al. (2017)] Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. Blood; 130(16):1800-8.

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 警告欄	3
1.1 警告（案）	3
1.2 警告（案）の設定根拠	3
2 禁忌欄	3
2.1 禁忌・禁止（案）	3
2.2 禁忌・禁止（案）の設定根拠	4
3 使用注意欄	4
3.1 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）（案）	4
3.2 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）（案）の設定根拠	4
4 重要な基本的注意欄	4
4.1 重要な基本的注意（案）	4
4.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠	5
5 相互作用欄	6
5.1 相互作用（他の医薬品・医療機器との併用に関すること）（案）	6
5.2 相互作用（他の医薬品・医療機器との併用に関すること）（案）の設定根拠	7
6 不具合・副作用欄	7
6.1 不具合・副作用（案）	7
6.2 不具合・副作用（案）の設定根拠	10
7 高齢者への適用欄	11
7.1 高齢者への適用（案）	11
7.2 高齢者への適用（案）の設定根拠	11
8 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用欄	11
8.1 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（案）	11
8.2 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（案）の設定根拠	12
9 臨床検査結果に及ぼす影響欄	12
9.1 臨床検査結果に及ぼす影響（案）	12
9.2 臨床検査結果に及ぼす影響（案）の設定根拠	12
10 その他の注意欄	12
10.1 その他の注意（案）	12
10.2 その他の注意（案）の設定根拠	12

1 警告欄

1.1 警告（案）

【警告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
3. 脳症等の重篤な神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

1.2 警告（案）の設定根拠

1. 本品による一連の治療は同種造血幹細胞移植と類似する。投与前に化学療法を実施し、患者体内の防御免疫担当細胞を破壊するため、一時的に高度の易感染状態に陥る。このことから造血幹細胞移植と同様、本品による治療においても、感染症対策が重要である。また、投与が円滑に行われるためにチーム医療の体制が不可欠であり、院内外の連絡調整や投与後の患者のフォローアップが必要であることも類似する点として挙げられる。以上より、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師のもと、適切な対応が迅速に取られる等、緊急時においても十分な対応ができる医療施設において、本品を使用する必要があると考え、設定した。
2. 活性化された T 細胞等から血中へ放出されるサイトカインによって引き起こされる全身性炎症反応であるサイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome, CRS）は、患者体内でのキメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor, CAR）発現生 T 細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞の死滅の結果として発現する本品の作用機序から予測される標的毒性である。臨床試験においても重度の CRS の発現が報告されており、本品の治療において生命を脅かし得る最も注意すべき事象であるため、設定した。
3. 本品投与後に、神経系障害の発現が報告されており、脳症等の重篤又は死亡に至る可能性がある事象も報告されているため、設定した。

2 禁忌欄

2.1 禁忌・禁止（案）

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者3. 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。 |
|---|

2.2 禁忌・禁止（案）の設定根拠

1. 本品は再凍結できず、一回の使用量として全量投与する必要があることから、再使用禁止とした。
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴がある患者は、本品の投与によって過敏症が発現する可能性があるため、安全性の観点から禁忌とした。
3. 本品は自家移植用であるため、安全性の観点から、原材料等として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与することを禁忌とした。

3 使用注意欄

3.1 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）（案）

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">(1) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者〔ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）(2) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照） |
|--|

3.2 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）（案）の設定根拠

- (1) B型又はC型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus, HIV）の感染又は既往を有する患者において、肝炎ウイルス及び HIV が再活性化又は増殖する可能性があるため、設定した。
- (2) 本品投与後数週間にわたり血球減少が続くことがあり、重度の血球減少も臨床試験で認められた。血球減少の継続は感染を悪化させるおそれがあるため、設定した。

4 重要な基本的注意欄

4.1 重要な基本的注意（案）

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">(1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。(2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。(3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。 |
|---|

- (4) サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状（高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、脳症、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症等）、一過性の心不全及び不整脈、腎不全、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加の確認等、観察を十分に行うこと。緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫を本品投与前に確保すること。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (5) 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状（脳症、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦、意識障害、失見当識、頭痛、錯乱、激越、痙攣発作、無言症、失語症等）の確認等、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (6) 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状の確認等、観察を十分に行うこと。また、本品の投与前に活動性の感染症が認められた場合は、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本品を投与すること。さらに、低 γ グロブリン血症又は無 γ グロブリン血症があらわれることがある。免疫グロブリンが減少した結果、重篤な感染症があらわれることがあるため、異常が認められた場合は、免疫グロブリン補充療法を定期的に行い、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (7) 本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、発熱性好中球減少等の骨髄抑制があらわれ、死亡に至る例が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (8) B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (9) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (10) 意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

4.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠

- (1) 本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、本品を使用する患者又はその家族に対して文書をもって説明し、同意を得た後、投与すべきであるため、設定した。
- (2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されているため、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないことから、設定した。
- (3) 白血球アフェレーシスは本品の原材料を採取するための手順であることを、患者又はその家族に対して文書をもって説明し、同意が必要であるため、設定した。

- (4) CRS は本品の重要な特定されたリスクであり、臨床試験において高頻度に認められた。臨床試験において、CRS に対しては支持療法と静注用抗 IL-6 受容体制剤による抗サイトカイン療法が用いられ、臨床的に管理可能であった。CRS を管理する上で、サイトカイン放出症候群の徴候に留意することが重要であるため、設定した。
- (5) 本品投与後に、神経系障害の発現が報告されている。脳症、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦、意識障害、失見当識、頭痛、錯乱、激越、痙攣発作、無言症、失語症等の神経系障害の発現に留意することが重要であるため、設定した。
- (6) 一般的に、本品の治療対象となる患者は、化学療法や放射線療法による治療を複数回受け、免疫力が低下しており、感染症に罹患するリスクが高い。したがって活動性の感染症を罹患している場合は、感染症の治療を優先する必要があると考え、設定した。また、CD19 を標的とする本品は正常な CD19 陽性 B 細胞も消失させるため、B 細胞形成不全が起こることがあり、その結果として低 γ グロブリン血症又は無 γ グロブリン血症が生じる可能性がある。これらは感染リスクを上昇させるため、異常が認められた場合は、免疫グロブリン補充療法を考慮する必要があると考え、設定した。
- (7) 本品投与後数週間にわたり血球減少が続くことがあり、重度の血球減少も臨床試験で認められた。血球減少の継続は感染リスク上昇等と関連があるため、継続して注意が必要な事象と考え、設定した。
- (8) 一般に、本品の治療対象となる患者は化学療法や放射線療法による治療を複数回受け、免疫力が低下しており、感染症に罹患するリスクが高い。したがって、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、HIV に感染又は再活性化する可能性があることから、設定した。
- (9) 一般に、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome, TLS）は腫瘍量が多く、増殖速度の速い腫瘍に対して化学療法を用いた場合によく発現する。本品による治療では腫瘍の崩壊に伴い核酸、カリウム等の細胞内の代謝産物が血液中に急速に放出され、TLS を生じる可能性があるため、標準的な支持療法による処置が必要と考え、設定した。
- (10) 臨床試験において本品投与後 8 週間以内に、意識変容、意識低下、協調運動障害をはじめとした精神神経事象が認められたことから、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合に注意する必要があるため、設定した。

5 相互作用欄

5.1 相互作用（他の医薬品・医療機器との併用に関すること）（案）

併用注意（併用に注意すること）

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	生ワクチン接種に対する反応が不明であり、病原性をあらわす可能性がある。

5.2 相互作用（他の医薬品・医療機器との併用に関すること）（案）の設定根拠

本品と生ウイルスワクチンを用いた予防接種及び免疫抑制剤との併用に関する安全性は確立していないため、設定した。本品投与後の免疫機能の回復までは、生ウイルスワクチンを用いた予防接種は推奨されない。

6 不具合・副作用欄

6.1 不具合・副作用（案）

再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象とした国際共同第 II 相試験において、本品が投与された 75 例中（日本人患者 2 例を含む）71 例（95%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群（77%）、低 γ グロブリン血症（39%）、発熱性好中球減少症（27%）、発熱、低血圧（各 25%）、頻脈（24%）、脳症（21%）、食欲減退（20%）等であった。

（承認時までの集計）

再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第 II 相試験において、本品が投与された 111 例中（日本人患者 5 例を含む）99 例（89%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群（58%）、発熱（25%）、低血圧（21%）等であった。

（承認時までの集計）

重大な副作用の発現頻度（発現割合）は、再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象とした臨床試験、再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験の順に記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) **サイトカイン放出症候群**（77%、58%）：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適宜、血液検査等を実施すること。高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、脳症、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、臓器障害（一過性の心不全及び不整脈、腎不全、AST 増加、ALT 増加、ビリルビン増加を含む）等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、サイトカイン放出症候群を発現した患者で播種性血管内凝固症候群、毛細血管漏出症候群、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群が報告されている。
- 2) **神経系事象**：脳症（21%、12%）等の神経系事象があらわれることがあるので、頭痛、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦等の症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3) **感染症**（28%、15%）：細菌、真菌、あるいはウイルス等による重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。さらに、B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV 感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) **低 γ グロブリン血症**（39%、12%）：低 γ グロブリン血症又は無 γ グロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 5) **血球減少**：本品投与後28日目までに回復しない重度の好中球減少症（53%、24%）、白血球減少症（55%、21%）、リンパ球減少症（43%、28%）、血小板減少症（41%、41%）及び貧血（12%、14%）が本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) **腫瘍崩壊症候群**（4%、1%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) その他の副作用

1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者

	20%以上	10～20%未満	10%未満	頻度不明
血液及びリンパ球障害	発熱性好中球減少症	白血球数減少、貧血、血小板数減少、好中球数減少、リンパ球数減少	好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、播種性血管内凝固、凝血異常、貪食細胞性組織球症、汎血球減少症	白血球減少症
免疫系障害	-	-	-	移植片対宿主病
代謝及び栄養障害	食欲減退	低カリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症	低アルブミン血症、水分過負荷、高血糖、高リン酸塩血症、高尿酸血症	低マグネシウム血症
精神障害	-	せん妄	不安	-
神経系障害	-	頭痛	振戦、痙攣発作、脳出血	浮動性めまい、失語症
心臓障害	頻脈	-	心不全	心停止
血管障害	低血圧	-	高血圧、毛細血管漏出症候群	潮紅
呼吸器系障害	-	低酸素症、肺水腫、胸水	咳嗽、頻呼吸	鼻出血、間質性肺疾患
胃腸障害	-	悪心、嘔吐、下痢、腹痛	便秘、腹部膨満、腹水、腹部コンパートメント症候群	口腔内出血
肝胆道系障害	-	-	高ビリルビン血症	-

皮膚及び皮下組織障害	-	-	発疹、そう痒症、紅斑、多汗症、点状出血、丘疹性皮膚疹	斑状丘疹状皮膚疹
筋骨格系障害	-	-	四肢痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、筋骨格痛	-
腎及び尿路障害	-	急性腎障害	血尿、排尿困難	-
全身障害	発熱	疲労	悪寒、顔面浮腫、末梢性浮腫、全身性浮腫、多臓器機能不全症候群	-
臨床検査	-	AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加	国際標準比増加、血中クレアチニン増加、プロトロンビン時間延長、血中フィブリノゲン減少、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	-

2) 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者

	20%以上	10～20%未満	10%未満	頻度不明
血液及びリンパ球障害	-	発熱性好中球減少症、好中球数減少、貧血、血小板数減少、白血球数減少	白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、播種性血管内凝固、貪食細胞性組織球症	リンパ球減少症、リンパ球数減少
免疫系障害	-	-	免疫不全症	-
代謝及び栄養障害	-	-	低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、食欲減退、低ナトリウム血症、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症	-
精神障害	-	-	不安、せん妄	-
神経系障害	-	-	頭痛、浮動性めまい、失語症、錯感覚、振戦、痙攣発作、虚血性脳梗塞	神経痛

心臓障害	-	頻脈	心房細動、心不全	-
血管障害	低血圧	-	高血圧、毛細血管漏出症候群	-
呼吸器系障害	-	-	呼吸困難、咳嗽、低酸素症、胸水	-
胃腸障害	-	-	下痢、悪心、嘔吐、腹痛、口内乾燥、口内炎	便秘、腹部膨満
肝胆道系障害	-	-	-	高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害	-	-	寝汗、多汗症、点状出血、そう痒症、発疹	紅斑、丘疹性皮疹
筋骨格系障害	-	-	関節痛、四肢痛、筋肉痛	背部痛
腎及び尿路障害	-	-	急性腎障害	-
全身障害	発熱	疲労	末梢性浮腫、悪寒、無力症、インフルエンザ様疾患	多臓器機能不全症候群
臨床検査	-	-	体重減少、血中クレアチニン増加、AST 増加、ALP 増加、フィブリン D ダイマー増加、血清フェリチン増加	-

6.2 不具合・副作用（案）の設定根拠

(1) 重大な副作用の項

- 1) サイトカイン放出症候群：CRS は本品投与後初期に高頻度に発現しており、患者の状態を十分に観察する必要があるため、重大な副作用に記載した。主な随伴症状には、高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、脳症、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、臓器障害（一過性の心不全及び不整脈、腎不全、AST 増加、ALT 増加、ビリルビン増加を含む）等が含まれる。CRS に対しては支持療法と静注用抗 IL-6 受容体制剤による抗サイトカイン療法が用いられており、ほとんどの患者で速やかに症状が消失した。
- 2) 神経系事象：神経系事象の多くは本品投与後 8 週以内に報告されている。脳症、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦、意識障害、失見当識、頭痛、錯乱、激越、痙攣発作、無言症、失語症等の事象の発現メカニズムについては解明されていない。臨床試験において、脳症の多

くは CRS が発現している間若しくは CRS からの回復中に発現したことから、CRS とともに注意すべき事象と考え、重大な副作用に記載した。

- 3) 感染症：細菌，真菌，あるいはウイルス等による重度の感染症（敗血症，肺炎等）があらわれることがある。ほとんどは抗菌薬，抗ウイルス薬，標準的な補助療法により管理可能であったが，臨床試験において死亡に至った例が報告されているため，重大な副作用に記載した。また，好中球減少症に罹患した患者では，その重症度や期間に依存して重篤な感染症の発現リスクや潜在的に感染症（細菌，ウイルス，真菌）を発症するリスクが上昇している。好中球減少時に発熱すると，急激に重症化して死に至る危険性があるため注意喚起した。さらに，一般に，本品の治療対象となる患者は化学療法や放射線療法による治療を複数回受け，免疫力が低下しており，感染症に罹患するリスクが高い。したがって，B 型肝炎ウイルス，C 型肝炎ウイルス又は HIV に感染する可能性があることから注意喚起した。
- 4) 低 γ グロブリン血症：B 細胞形成不全が起こり，低 γ グロブリン血症等があらわれることがある。低 γ グロブリン血症又は無 γ グロブリン血症は感染症を引き起こす可能性があるため，重大な副作用に記載した。
- 5) 血球減少：本品投与後 28 日目までに回復しない血球減少（好中球減少症，白血球減少症，リンパ球減少症，血小板減少症，貧血等）があらわれることがあり，重度の血球減少も臨床試験において認められたことから，重大な副作用に記載した。
- 6) 腫瘍崩壊症候群：本品による治療では腫瘍細胞の崩壊に伴い，それらの細胞より核酸，カリウム等の電解質，酸などが血液中に急速に放出され，TLS を生じる可能性がある。一般に TLS は，腫瘍量が多く，増殖速度の速い腫瘍に対して化学療法を用いた場合によく発現するため，標準的な支持療法による処置が必要と考え，重大な副作用に記載した。

7 高齢者への適用欄

7.1 高齢者への適用（案）

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7.2 高齢者への適用（案）の設定根拠

一般に高齢者では生理機能が低下しており，患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があるため，設定した。

8 妊婦，産婦，授乳婦及び小児等への適用欄

8.1 妊婦，産婦，授乳婦及び小児等への適用（案）

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

と。また、妊娠する可能性のある女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

- (2) 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- (3) B細胞性急性リンパ芽球性白血病については、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫については、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

8.2 妊婦，産婦，授乳婦及び小児等への適用（案）の設定根拠

- (1) 本品を用いた動物での生殖発生毒性試験は実施されていないが、B細胞リンパ球減少症を含む胎児毒性を引き起こす可能性があることから、設定した。
- (2) 本品は、授乳中の患者に対する使用経験がないことから、設定した。
- (3) B細胞性急性リンパ芽球性白血病では低出生体重児、新生児、乳児、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫では小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから、設定した。

9 臨床検査結果に及ぼす影響欄

9.1 臨床検査結果に及ぼす影響（案）

血清学的検査への影響

本品はHIV-1を基に開発されたレンチウイルスベクターを使用して製造されるため、HIV核酸増幅検査（NAT）で偽陽性になるおそれがある。

9.2 臨床検査結果に及ぼす影響（案）の設定根拠

本品はHIV-1を基に開発されたレンチウイルスベクターを使用して製造されており、HIV核酸増幅検査（nucleic acid amplification test, NAT）で偽陽性になるおそれがあるため、設定した。

10 その他の注意欄

10.1 その他の注意（案）

本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。

10.2 その他の注意（案）の設定根拠

本品による治療を受けた患者の血液、臓器、組織及び細胞の移植に関する安全性は確立していないため、設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

平成 26 年 8 月 12 日付薬食機参発 0812 第 5 号「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」記第 2, 4. (1) に基づき, 審査の過程で一般的名称を「チサゲンレクルユーセル」とすることとされた。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

該当資料無し。