ブレヤンジ静注に関する資料

セルジーン株式会社

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
CAR	Chimeric antigen receptor キメラ抗原受容体
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
NHL	Non-Hodgkin lymphoma 非ホジキンリンパ腫

1. 起原又は発見の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯は、第 2 部に記載した。第 2 部での当該内容の記載箇所を Table 2 に示す。

Table 2: 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の第 2 部での記載箇所

	第 2 部での記載箇所
起原又は発見の経緯、対象疾患、現行の治療（類似する他の治療法との比較等）、開発の経緯、規制当局とのやりとり、申請に至った経緯	2.5.1 項 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 項 有効性の概括評価 2.5.5 項 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 項 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績	2.4 項 非臨床試験の概括評価 2.6 項 非臨床試験の概要文及び概要表

製品開発の根拠の要約

JCAR017 は、CD19 抗原陽性細胞を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）遺伝子改変自家 T 細胞療法（CAR T 療法）であり、CAR 発現生 T 細胞である CAR 発現 CD8 陽性生 T 細胞（CD8 細胞）及び CAR 発現 CD4 陽性生 T 細胞（CD4 細胞）から成る。JCAR017 は、FMC63 モノクローナル抗体由来の一本鎖抗体可変領域（scFv）、免疫グロブリン G（IgG）4 ヒンジ領域、CD28 膜貫通ドメイン、4-1BB（CD137）共刺激ドメイン及び CD3 ゼータ活性化ドメインで構成される。

JCAR017 の製造工程では、白血球アフェレーシスにより採取された患者の T 細胞のうち、CD8 細胞及び CD4 細胞を別々に活性化し、抗 CD19 CAR 遺伝子を含む複製能のないレンチウイルスベクターを用いて遺伝子導入する。遺伝子導入された CD8 細胞及び CD4 細胞をそれぞれ培養増殖し、洗浄後、凍結保存液に懸濁し、別々のバイアルに充てんし凍結する。JCAR017 の処方は、CD8 細胞成分及び CD4 細胞成分から成る。

JCAR017 は、再発又は難治性 B 細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）に対する治療法として、Juno Therapeutics 社（現、Celgene 社の子会社）によって開発が開始され、海外第 1 相 017001 試験が開始された。その後、Celgene 社は Juno Therapeutics 社と共同で JCAR017 の開発を行い、日本からも参加している国際共同第 2 相 JCAR017-BCM-001 試験を開始した。

B 細胞 NHL のうち、大細胞型 B 細胞リンパ腫のほとんどをびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）が占める。再発又は難治性の DLBCL に対する標準的治療法は、臨床上重要な意義があるもののいまだ確立しておらず、DLBCL を代表とする大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する治療法の医療ニーズ（unmet medical needs）は極めて高いことから、奏効の獲得及び持続、さらには治癒が期待できるような新しい治療法の開発が強く望まれる。

JCAR017 は、海外第 1 相 017001 試験、及び国際共同第 2 相 JCAR017-BCM-001 試験で、再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して高い全奏効割合及び完全奏効割合を示し、安全性も忍容可能な範囲と考えられた。

以上より、再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫への ummet medical needs に対して JCAR017 の臨床試験で得られた良好な試験成績を考慮すると、JCAR017 は当該疾患に対して新しい治療の選択肢となることが期待される。

本申請での開発の経緯図を Figure 1 に示す。

Figure 1: 開発の経緯図

開発相	試験番号	対象患者	海外/国内	実施期間
第 1 相	017001	再発又は難治性の B 細胞 NHL 患者	海外	2016.1
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
第 2 相	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	JCAR017-BCM-001	再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞 NHL 患者	国際共同	2018.6
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
長期追跡調査試験	GC-LTFU-001	JCAR017 を含む Celgene 社の CAR T 療法等が実施された患者（小児を含む）	国際共同	2018.6

[redacted]；CAR T 療法 = キメラ抗原受容体遺伝子改変自家 T 細胞療法[redacted]；NHL = 非ホジキンリンパ腫；[redacted]

TABLE OF CONTENTS

1. 外国における使用状況等に関する資料

2020 年 6 月現在、本品の承認を取得している国はない。なお、米国において「Treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphoma after at least 2 prior therapies」を効能・効果として 2019 年 12 月 18 日に承認申請を行った。

TABLE OF CONTENTS

1. 同種同効品一覧表

本品と同様に CD19 を標的とするキメラ抗原受容体 T 細胞療法（CART 療法）である、チサゲンレクルユーセルについて、販売名、一般名、会社名、効能、効果又は性能、添付文書改訂日を Table 1 に示した。また、チサゲンレクルユーセルの添付文書を添付した。

Table 1: 同種同効品一覧表

販売名	ブレヤンジ®静注	キムリア®点滴静注
一般名	リソカブタゲン　マラルユーセル	チサゲンレクルユーセル
会社名	セルジーン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能、効果又は性能	以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 ・　びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がなく、自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る。 ・　形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では 2 回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に 1 回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した。 ・　濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の 1 回以上を含む、通算 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した。 ・　濾胞性リンパ腫以外の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した。	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
添付文書改訂日	-	2020 年 10 月改訂（第 3 版）

741906９-Z00000

＊＊2020年10月改訂（第３版）
＊2020年10月改訂

承認番号：23100FZX00002000

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

再使用禁止

NOVARTIS

【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	0.2×10^{6}～5.0×10^{6}個/体重kg（患者体重50kg以下）又は 0.1×10^{8}～2.5×10^{8}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
		0.6×10^{8}～6.0×10^{8}個	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
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、ヒトオフクロット血清（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、液体窒素気相下又は－120℃以下で凍結保存する。

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又は－120℃以下で凍結保存する。

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/μL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50kg以下の場合には、CAR発現生T細胞として0.2×10^6～5.0×10^{6}個/kg
- 体重50kg超の場合には、CAR発現生T細胞として0.1×10^8～2.5×10^{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0.6×10^8～6.0×10^{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/μL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、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	－

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ので、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方法は、体重50kg以下の場合には目標用量2.0×10^6～5.0×10^6個/kg（許容用量：0.2×10^6～5.0×10^6個/kg）、体重50kg超の場合には目標用量1.0×10^8～2.5×10^8個（許容用量：0.1×10^8～2.5×10^8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/μL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（30mg/m²を1日1回、計4日静注）、及びシクロホスファミド水和物（500mg/m²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（500mg/m²を1日1回、計2日静注）及びエトポシド（150mg/m²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方法は、目標用量5.0×10^8個（許容用量：1.0×10^8～5.0×10^8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/μL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（25mg/m²を1日1回、計3日静注）、及びシクロホスファミド水和物（250mg/m²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は、以下のレジメンを使用した。

- ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²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)]

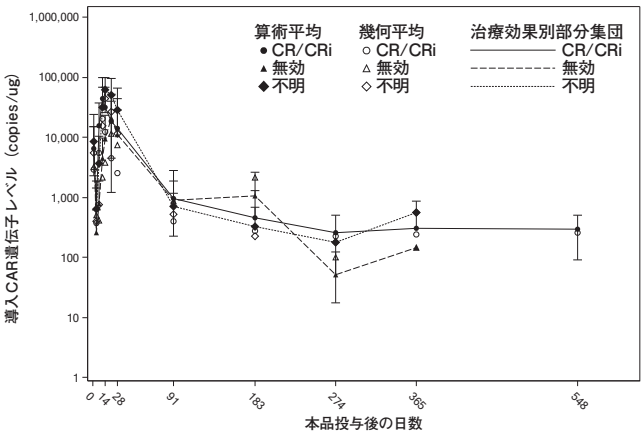
【原理・メカニズム】

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）

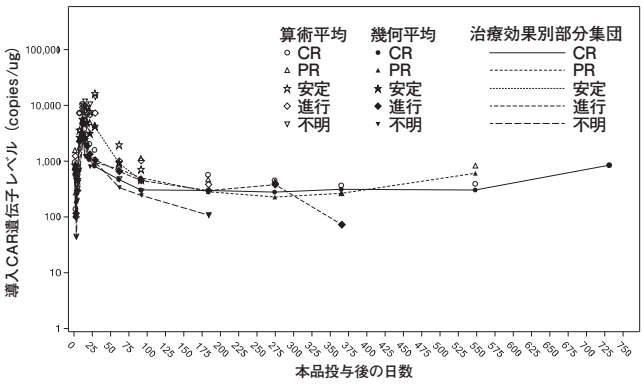
再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/μg DNA)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (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)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (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〉

液体窒素気相下又は－120℃以下

〈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】

1．緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器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。

2．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

1）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〕

2）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〕

3）Milone, M.C. et al.：Mol. Ther. 17(8), 1453, 2009〔20190018〕

4）Shuford, W.W. et al.：J. Exp. Med. 186(1), 47, 1997〔20190019〕

5）Pulle, G. et al.：J. Immunol. 176(5), 2739, 2006〔20190020〕

6）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〕

7）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

TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES

1. 添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

注意： 本添付文書（案）は審査段階の内容であるため、最新の添付文書を参照ください。

承認番号	

ヒト体細胞加工製品
リソカブタゲン　マラルユーセル

再生医療等製品　# ブレヤンジ®静注

再使用禁止

最適使用推進ガイドライン対象品目

【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、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植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ることがあり、死亡に至る又は生命を脅かす可能性がある。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. 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「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】

本品は以下の 2 種類のバイアルから構成される。

CD8 陽性細胞バイアル

成分		含量
構成細胞	CD8 陽性細胞成分	CAR 発現生 T 細胞として 1.1×10^6 個/mL 以上
副成分	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液(採血国：米国、採血方法：非献血)	1.2vol%

CD4 陽性細胞バイアル

成分		含量
構成細胞	CD4 陽性細胞成分	CAR 発現生 T 細胞として 1.1×10^6 個/mL 以上
副成分	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液(採血国：米国、採血方法：非献血)	1.2vol%

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、ウシ乳由来酵素、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（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】

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

・びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がなく、自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る。

・形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では 2 回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に 1 回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した
・濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の 1 回以上を含む、通算 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した
・濾胞性リンパ腫以外の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

・濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された後に、2 回以上の化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者に投与すること。
・臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【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

白血球アフェレーシスにより、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輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、1～10℃に設定された保冷輸送箱に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＞

3. 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（−130℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の 2 日前から 7 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。

フルダラビンリン酸エステルとして 30mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として 300mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として CD8 陽性細胞（20×10^6～50×10^6 個）及び CD4 陽性細胞（20×10^6～50×10^6個）を、合計細胞数が体重を問わず 100×10^6個を目標（範囲：44×10^6～100×10^6 個）に、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の比が 1（範囲：0.8～1.2）となるよう、CD8 陽性細胞を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

《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。
また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。
・先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
・コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患
・活動性の移植片対宿主病（GVHD）

前処置

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た後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、「臨床成績」の項を参照すること。

本品の投与

1. 本品の輸送容器の患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
2. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
3. 本品の解凍時に、外箱及び全てのバイアルの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。また、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の2種のバイアル（最大各4本）を同時に解凍すること。
4. 本品の投与 30～60 分前に、infusion reaction のリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
5. 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）を速やかに使用できるように準備しておくこと。
6. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
7. 室温で完全に融解してから本品を投与すること。また、凍結保存条件下からバイアルを取り出してから 2 時間以内に本品の投与を完了させること。融解後の再凍結は行わないこと。
8. CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の 2 種のバイアルは、別々に扱うこと。
9. 各バイアルの出荷証明書に記載されている量を確認し、各バイアル用の適切なサイズのシリンジを準備し、患者識別情報が記載されたラベルをそれぞれのシリンジに貼付する。各バイアルの内容物を各シリンジで採取し、採取した量が出荷証明書に記載されている量と一致していることを確認すること。
10. 本品への放射線照射は行わないこと。
11. 本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
12. 本品の投与時には、シリンジの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
13. 本品は、CD8 陽性細胞から投与すること。
14. 本品は、約 0.5mL/分の速度で静脈内投与すること。
15. 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

【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) 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) 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. 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、血液検査を行うなど、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症等の臨床症状について、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）
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、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛等の臨床症状について、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、臨床症状等を確認し、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) 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。また、HIV 感染者において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、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス及び 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等、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。
8) 本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、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）
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) 精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には、自動車運転や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、乾燥 BCG 等）	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。
抗 EGFR モノクローナル抗体（セツキシマブ［遺伝子組換え］、パニツムマブ［遺伝子組換え］、ネシツムマブ［遺伝子組換え］等）	本品投与後に抗 EGFR モノクローナル抗体を投与すると、本品が除去され、本品の抗腫瘍効	本品は、生物活性を惹起しない部分型ヒト上皮増殖因子受容体（EGFRt）を細胞表面上で CD19

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
	果が減弱するおそれがある。	特異的 CAR と共発現しているため、本品投与後に抗 EGFR モノクローナル抗体を投与することにより、本品が除去されるおそれがある。

4. 不具合・副作用

再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第 I 相試験において、本品が投与された 269 例中 201 例（74.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（42.0%）、疲労（17.8%）、好中球減少症（16.4%）、貧血（13.8%）、頭痛（13.4%）、血小板減少症（11.5%）、錯乱状態（11.5%）、振戦（11.2%）、低血圧（10.4%）等であった。（承認時までの集計）
再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 II 相試験において、本品が投与された 46 例（日本人患者 10 例を含む）中 42 例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症（52.2%）、サイトカイン放出症候群（41.3%）、貧血（39.1%）、血小板減少症（39.1%）、発熱（39.1%）、白血球減少症（23.9%）、錯乱状態（15.2%）、疲労（13.0%）、発熱性好中球減少症（13.0%）等であった。（承認時までの集計）

1) 重大な副作用 注)

(1) サイトカイン放出症候群（41.9%）：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、血球貪食性リンパ組織球症（0.6%）が報告されている。

(2) 神経系事象（39.4%）：錯乱状態（12.1%）、脳症（5.4%）、失語症（8.3%）、振戦（10.8%）、譫妄（2.2%）、浮動性めまい（8.9%）、頭痛（12.1%）、痙攣発作（1.0%）等の神経系事象があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。

(3) 感染症（6.0%）：細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、発熱性好中球減少症（6.3%）があらわれることがある。さらに、B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV 感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査（脳脊髄液検査や MRI による画像診断等）を行うこと。

(4) 血球減少（38.4%）：本品投与後 28 日目までに回復しない重度の血小板減少（30.5%）、好中球減少（20.6%）、貧血（6.7%）等があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(5) 低γグロブリン血症（8.6%）：低γグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

(6) Infusion reaction（1.0%）：ショック、アナフィラキシーを含む infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(7) 腫瘍崩壊症候群（0.3%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うこと。

2) その他の副作用 注)

	10%以上	1～10%	1%未満
血液及びリンパ球障害		白血球減少、リンパ球減少、低フィブリノゲン血症	凝血異常
代謝及び栄養障害		食欲減退、脱水、低リン酸血症	
精神障害		激越、精神状態変化、失見当識	不眠症、不安
神経系障害		傾眠、運動失調、構語障害、嗜眠、記憶障害、認知障害、意識レベルの低下、健忘、注意力障害、味覚異常	小脳症候群、脳浮腫、末梢性ニューロパチー、脳血管発作
心臓障害		洞性頻脈、頻脈、動悸	心筋症、不整脈
血管障害		低血圧、起立性低血圧	高血圧、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、低酸素症	
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、胃腸出血
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋力低下	背部痛、運動機能障害
腎及び尿路障害		尿失禁	腎機能障害
その他	疲労、発熱	悪寒、無力症、発疹、疼痛、体重減少	歩行障害、浮腫、視覚障害

注）副作用の発現頻度は、海外第 I 相試験及び国際共同第 II 相試験を併合した結果に基づき記載した。

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ので、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、妊娠可能な女性には、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) 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

本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターには HIV-1 の遺伝子配列（RNA）が一部含まれるため、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

1）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。
2）臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

【臨床成績】

＜再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

海外第 I 相試験（017001 試験）
再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。
再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）非特定型（de novo 又は形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫）、DLBCL の形態を示す MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、Grade 3B の濾胞性リンパ腫（FL）のいずれかと診断され、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他の CD20 標的薬）による治療を受けており、かつ 2 つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴があり、治療により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者とした。また、FL が形質転換した場合には、形質転換後の 1 つ以上を含む、通算 2 つ以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した患者も含まれた。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者は組入れ対象外とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組み入れ可能とした）。
本品の投与量は抗 CD19 CAR T 細胞として CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の投与細胞数の合計が 50、100 又は 150×10^6 個となるよう、CD8 陽性細胞、CD4 陽性細胞の順に、別々に静脈内投与することとされた [1]。
(1)　リンパ球除去化学療法
生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法を行い、リンパ球除去化学療法の終了から 2～7 日後に本品を投与することとされた。
・シクロホスファミド 300mg/m^2 及びフルダラビンリン酸エステル 30mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3 日間のリンパ球除去化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。

(2)　臨床成績
抗 CD19 CAR T 細胞として 100×10^6 個を投与（CD8 陽性細胞（50×10^6 個）を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞（50×10^6 個）を静脈内投与）された主たる有効性評価集団 133 例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は 74.4%［66.2, 81.6］であり（2019 年 4 月 12 日データカットオフ）、95%CI の下限が事前に規定された閾値全奏効割合 40%を上回った。また、抗 CD19 CAR T 細胞を投与した有効性解析対象集団 256 例における全奏効割合［95%CI］は 72.7%［66.8, 78.0］であった（2019 年 8 月 12 日データカットオフ）。

国際共同第 II 相試験（JCAR017-BCM-001 試験）
再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者に対する本品の有効性及び安全性を評価した。
再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者は、WHO 分類（2016 年）に基づき、DLBCL 非特定型（de novo 又は形質転換 FL）、DLBCL の形態を示す MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫、Grade 3B の FL のいずれかと診断され、①か②のいずれかに該当する患者とした。
① アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他の CD20 標的薬）を含む 2 つ以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した患者。
② 移植不適格で、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他の CD20 標的薬）を含む 1 つの化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した患者。
また、FL が形質転換した DLBCL では、形質転換前の化学療法歴にアントラサイクリン系薬剤を含む場合、形質転換後にアントラサイクリン系薬剤の治療歴がない患者も試験に登録可能とした。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者は組入れ対象外とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。
なお、日本人集団の 1 名（※）を除いた全ての患者が①に該当した。
（※）試験登録後のブリッジング療法を含めるとリンパ球除去化学療法前までに 2 つの化学療法を受けていた。
本品の投与量は CAR 発現生 T 細胞として 100×10^6 個（1 回投与）であった [2]。
(1)　リンパ球除去化学療法
生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法を行い、リンパ球除去化学療法の終了から 2～7 日後に本品を投与することとされた。
・シクロホスファミド 300mg/m^2 及びフルダラビンリン酸エステル 30mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3 日間のリンパ球除去化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。

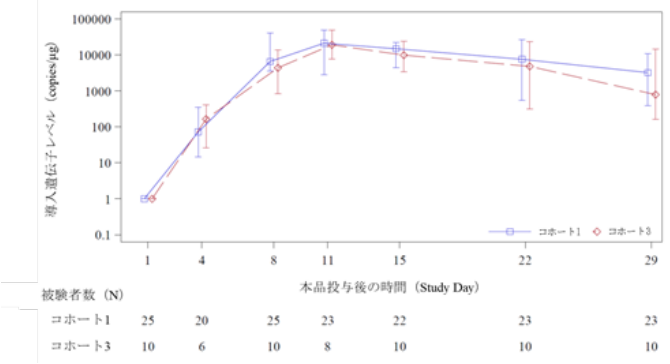
(2)　臨床成績
本品が投与された 34 例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は 58.8%［40.7, 75.4］であり（2019 年 9 月 13 日データカットオフ）、閾値 40%に対して統計的に有意であった。また、日本人集団 10 例の全奏効割合［95%CI］は 70.0%［34.8, 93.3］であった。なお、2020 年 6 月 19 日データカットオフ時点における全体集団 46 例及び日本人集団 10 例の全奏効割合［95%CI］はそれぞれ 63.0%［47.5, 76.8］及び 70.0%［34.8, 93.3］であった。

【原理・メカニズム】
本品は、投与される CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の不均一性を低減させる目的で、予め規定された細胞成分比で構成される、ヒト CD19 を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）を遺伝子導入した遺伝子改変自家 T 細胞製剤である。なお、本品は投与を受ける患者の T 細胞を用いて製造される。この CAR は抗 CD19 モノクローナル抗体由来の一本鎖可変フラグメント、IgG4 ヒンジドメイン、CD28 膜貫通ドメイン、4-1BB 共刺激ドメイン、及び CD3ζ 活性化ドメインから構成される。CD3ζ シグナルは T 細胞の活性化及び抗腫瘍活性を惹起するのに不可欠であるのに対し、4-1BB シグナルは本品に含まれるエフェクターT 細胞の増殖及び生命の維持・促進に寄与する。腫瘍性及び正常な B 細胞の細胞表面に発現する CD19 に結合した CAR は、当該 CAR を発現する T 細胞自身の活性化及び増殖、炎症性サイトカインの放出、並びに標的細胞に対する細胞傷害作用を誘導する [3]。これらの作用により、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫といった B 細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。

【体内動態】
海外第 I 相試験（017001 試験）
再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者に本品を投与した。本品は、投与後に増殖した後、二相性に消失した。末梢血中の最大増加までの時間の中央値は投与 12 日後であった。本品は末梢血中に投与 2 年後まで検出された。
奏効が得られた患者（175 名）の C_{max} の中央値は 33,121.6 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$ の中央値は 258,584.8 day･copies/μg であり、奏効が得られなかった患者（50 名）の C_{max} の中央値は 8,160.0 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$ の中央値は 99,966.3 day･copies/μg であった（外国人の成績）[4]。

国際共同第 II 相試験（JCAR017-BCM-001 試験）
再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者に CAR 発現生 T 細胞として 100×10^6 個を投与（CD8 陽性細胞（50×10^6 個）を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞（50×10^6 個）を静脈内投与）した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に速やかに上昇し投与 10 日後付近で C_{max} を示した後、緩やかに消失した [2]。

国際共同第 II 相試験（JCAR017-BCM-001 試験）におけるコホート別の本品由来の遺伝子レベルの推移［中央値（第 1 四分位, 第 3 四分位）］



国際共同第 II 相試験（JCAR017-BCM-001 試験）におけるコホート別の細胞動態パラメータ（中央値）

	コホート 1（欧州）（n = 22）	コホート 3（日本）（n = 10）	全体（n = 32）
C_{max} (copies/μg)	28,004.0	46,561.5	29,414.5
t_{max} (day)	10.0	12.0	10.0
$AUC_{0\text{-}28}$ (day･copies/μg)	298,106.0	398,123.9	325,344.6

【貯蔵方法及び有効期間等】

＜貯蔵方法＞
液体窒素気相下（-130℃以下）
＜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】

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器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。
2. 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】

＜主要文献＞

1) 社内資料：JCAR017の外国第I相臨床試験（再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫）
2) 社内資料：JCAR017の国際共同第II相臨床試験（再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫）
3) 社内資料：JCAR017の薬理試験
4) 社内資料：JCAR017の体内動態（再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫）

＜文献請求先＞

セルジーン株式会社　おくすり相談室
〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目 7 番 2 号
TEL　0120-786702
FAX　0120-786703
受付時間 9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休日を除く）

セルジーン株式会社ホームページ　https://www.celgene.co.jp

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元（輸入）
セルジーン株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目 7 番 2 号
電話番号：0120-786702

®：登録商標

2. 効能、効果又は性能、並びに用法及び用量又は使用方法の設定根拠

2.1. 効能、効果又は性能の設定根拠

【効能、効果又は性能】

再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、2 つ以上の化学療法歴があり、化学療法が無効又は化学療法後に再発した患者とする。また、濾胞性リンパ腫が形質転換した場合、形質転換後の 1 つ以上を含む、通算 2 つ以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法が無効又は化学療法後に再発した患者とする。

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

臨床試験に組み入れられた患者の組織型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。

JCAR017 は、CD19 抗原陽性細胞を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）遺伝子改変自家 T 細胞療法（CAR T 療法）である。

今回の再生医療等製品製造販売承認申請（以下、承認申請）での JCAR017 の効能、効果又は性能は、海外第 1 相試験（017001 試験）、日本からも参加した国際共同第 2 相試験（JCAR017-BCM-001 試験、以下、BCM-001 試験）での対象患者、有効性及び安全性の成績に基づき設定した。以下に、設定根拠を示す。

対象患者

017001 試験での対象患者は、再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）患者であった。本試験では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）コホート又はマントル細胞リンパ腫（MCL）コホートの 2 つのコホートを設定し、本承認申請での対象は DLBCL コホートのみとした。DLBCL コホートには、DLBCL 非特定型（NOS）（インドレント組織型から形質転換した DLBCL［tDLBCL］を含む）、DLBCL の形態を示す MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫（HGL）、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫（PMBCL）、Grade 3b の濾胞性リンパ腫（FL3B）と診断され、2 レジメン以上の治療又は自家造血幹細胞移植（ASCT）を受けた患者を対象とした。

また、BCM-001 試験での対象患者は、再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞 NHL 患者であった。本試験では、6 つのコホートを設定し、本承認申請での対象はコホート 1 及び 3 とした。コホート 1 には、DLBCL NOS（de novo 又は濾胞性リンパ腫からの形質転換［tFL］）、HGL、又は FL3B と診断され、2 レジメン以上の治療を受けた患者を対象とした。コホート 3 は、日本人を対象として、コホート 1 又はコホート 2（DLBCL NOS［de novo 又は tFL］、HGL、又は FL3B と診断され、1 レジメンの治療を受けた移植不適格患者）の適格性基準を満たす患者を対象とした。なお、コホート 3（10 名）のうち、9 名はコホート 1 に該当した。

実際に、017001 試験及び BCM-001 試験に組み入れられた患者の B 細胞 NHL のサブタイプは、多岐にわたっており（M2.7.3-Table 7、M2.7.3- Table 22）、いずれも大細胞型 B 細胞リンパ腫に該当していた。

有効性及び安全性

海外 017001 試験（DLBCL コホート）では、有効性の結果、検定した主要評価項目及び副次評価項目をすべて達成し、また、DLBCL 有効性解析対象集団での全奏効割合は 72.9%（186/255 名）、完全奏効割合（CR 割合）は 52.9%（135/255 名）であった。さらに、長期にわたる奏効持続期間、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）も確認され、既存の各種化学療法と比べても良好な有効性が示された。この他、様々なサブタイプの B 細胞 NHL にも有効性が示された（M2.7.3-3.3.2 項）。安全性では、サイトカイン放出症候群（CRS）や神経毒性等のグレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象が認められているものの、有害事象発生時に適切に処置対応できる体制下で本治療を行うことで、その安全性を確保することは可能と考えられた。

国際共同 BCM-001 試験（コホート 1 及び 3）では、有効性の結果、検定した主要評価項目を達成し、全奏効割合が 58.8%（20/34 名）、CR 割合が 35.3%（12/34 名）であった。発現した有害事象は 017001 試験と同様であり、臨床的に管理可能であると考えられた。また、日本人集団（10 名）では、全奏効割合が 70.0%（7/10 名）、CR 割合が 50.0%（5/10 名）と高い有効性が確認され、日本人特有の安全性上の大きな問題は認められなかった。

再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫では標準的治療法が確立しておらず、有効な治療法の開発は極めて重要な課題であり、今後、奏効の獲得及び持続、さらには治癒が期待できるような新規治療法の開発が強く望まれる。

このような医療実態を考慮すると、JCAR017 は本邦で再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫に対し、高い割合での部分寛解（PR）及び完全寛解（CR）といった奏効に加えて、奏効の持続が期待でき、かつ、管理可能な安全性プロファイルを有することから、新しい治療法になると考える。

また、組み入れられた患者の治療歴を鑑み、JCAR017 の治療対象を「2 つ以上の化学療法歴があり、化学療法が無効又は化学療法後に再発した患者」と設定することが適切と判断した。

なお、017001 試験に組み入れられた tFL 患者のうち 5 名は、形質転換前に 1 レジメン以上の治療歴があり、形質転換後の化学療法と合計して、試験登録時にリンパ腫に対して 2 レジメン以上の化学療法歴があった。当該患者の最良治療効果は CR が 4 名、PR が 1 名であり、JCAR017 の有効性が認められた（M2.7.3-3.3.2.3 項）。そのため、tFL での治療対象を「形質転換後の 1 つ以上を含む、通算 2 つ以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法が無効又は化学療法後に再発した患者」と設定した。

この他、JCAR017 の使用に際しては、適切な患者を選択するとともに、有効性及び安全性に基づくベネフィットとリスクを十分理解しておく必要があることから、《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》として「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。」を付記した。

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（案）及び効能、効果又は性能に関連する使用上の注意（案）を以下のとおりとした。

【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

・ びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がなく、自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る。

・ 形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では 2 回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に 1 回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した

・ 濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の 1 回以上を含む、通算 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した

・ 濾胞性リンパ腫以外の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

・ 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された後に、2 回以上の化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者に投与すること。

・ 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

2.2. 用法及び用量又は使用方法の設定根拠

【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

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輸送

白血球アフェレーシス産物を、梱包して冷蔵した状態で本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～投与＞

3. 本品の受領及び保管

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで凍結した状態で保管する。

4. 投与前の処置

リンパ球枯渇化学療法を行う。

1) フルダラビンリン酸エステルとして 30mg/m^2、及びシクロホスファミド（無水物換

算）として 300mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

2) リンパ球枯渇化学療法終了 2～7 日後に本品を投与する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞（CD8 陽性細胞成分及び CD4 陽性細胞成分）として目標投与数 100 × 10^6 個（体重問わず）を単回静脈内投与する。なお、実際の投与細胞数及び投与量は、出荷証明書を参照する。

2.2.1. JCAR017 の用法及び用量の設定根拠

大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する JCAR017 の用法及び用量は、海外 017001 試験及び国際共同 BCM-001 試験に基づき設定した。以下に、当該用法・用量を設定した経緯を示す。

まず、017001 試験では、JCAR017 の用量反応性を評価した。017001 試験では、以下の用量及びレジメンを用いた。

- 用量レベル 1（DL1）：CAR 発現生 T 細胞（CAR T 細胞）50 × 10^6 個（単回投与：DL1S、2 回投与：DL1D）
- 用量レベル 2（DL2）：CAR T 細胞 100 × 10^6 個（単回投与：DL2S）
- 用量レベル 3（DL3）：CAR T 細胞 150 × 10^6 個（単回投与：DL3S）

DL1S 及び DL2S での有効性の用量反応性、及び許容可能な安全性に関する予備的エビデンスに基づいた運営委員会の勧告に従い、DLBCL コホートの用量確認群では CAR T 細胞 100 × 10^6 個の単回投与（すなわち、DL2S）が推奨レジメンとして選択された。そのため、017001 試験の投与レジメンは DL2S が最も多く、DLBCL 安全性解析対象集団（DLBCL コホートのうち、JCAR017 を 1 回以上投与されたすべての患者）268 名中 176 名に DL2S が投与された。

017001 試験の結果、2.1 項に記載したように、JCAR017 の高い有効性及び管理可能な安全性が認められた。

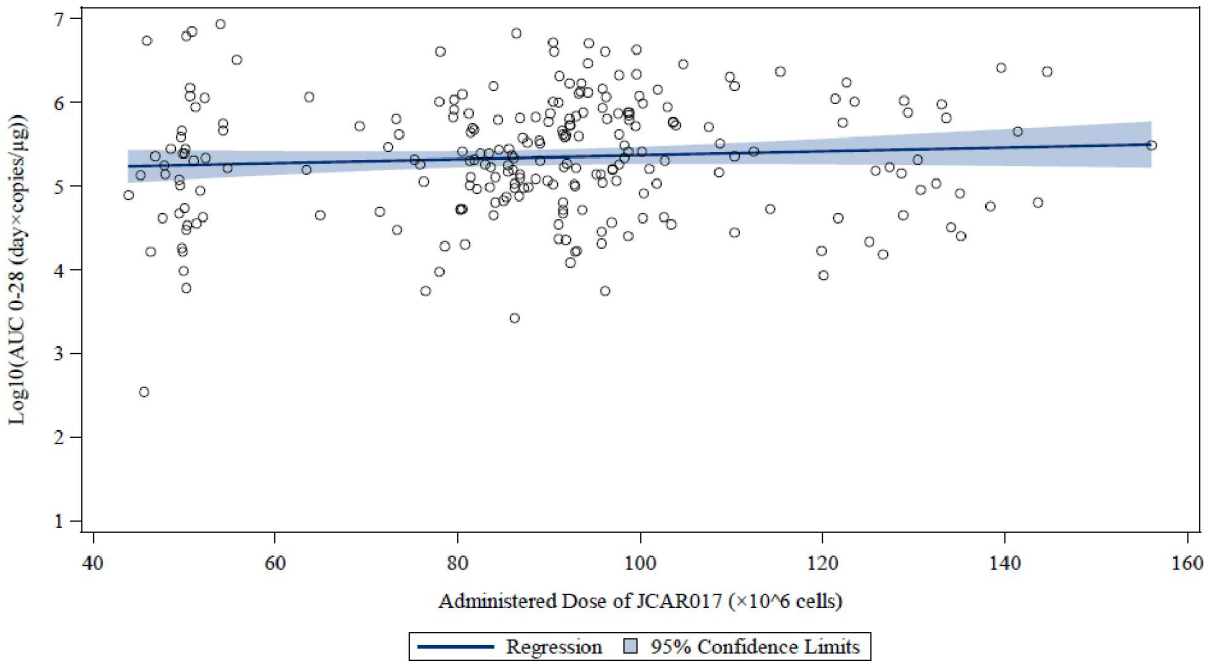
なお、017001 試験の途中で、形質導入頻度の測定法を間接 CAR 検出法から直接 CAR 検出法に変更した。この変更により、投与する CAR T 細胞数をより正確に算出することが可能となった。また、017001 試験での投与量をレトロスペクティブに直接 CAR 検出法で算定したところ、投与量は用量と同じではなかったが、一定の範囲であることがわかった。017001 試験の DLBCL 安全性解析対象集団のうち、単回投与の患者 262 名での投与量の中央値は、CAR T 細胞 91 × 10^6 個（範囲：44 × 10^6～156 × 10^6 個）であった。また、用量ごとの投与量の中央値は、DL1S で CAR T 細胞 50 × 10^6 個（範囲：44 × 10^6～56 × 10^6 個）、DL2S で CAR T 細胞 91 × 10^6 個（範囲：45 × 10^6～120 × 10^6 個）、DL3S で CAR T 細胞 129 × 10^6 個（範囲：87 × 10^6～156 × 10^6 個）であった。

そこで、JCAR017 の投与量と有効性・安全性・細胞動態との関連性を JCAR017-017001-Dosing Variance Explanatory Report（DOVER、5.3.5.4.2 項）で評価した。DOVER では、017001 試験の DLBCL 安全性解析対象集団のうち、単回投与の患者 262 名を対象とした。DOVER での解析の結果、以下のことが明らかになった。

細胞動態

線形回帰分析の結果、投与量と、最高レベル（C_{max}）及び投与から投与 28 日後までの曲線下面積（AUC_{0-28}）に明らかな関連性はなかった。定量ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）で評価された JCAR017 の AUC_{0-28} と JCAR017 の投与量との関連性を Figure 1 に示す。

Figure 1: JCAR017 の投与量に対する AUC_{0-28}（DLBCL コホート、qPCR PK 解析対象集団、単回投与患者）［017001 試験］

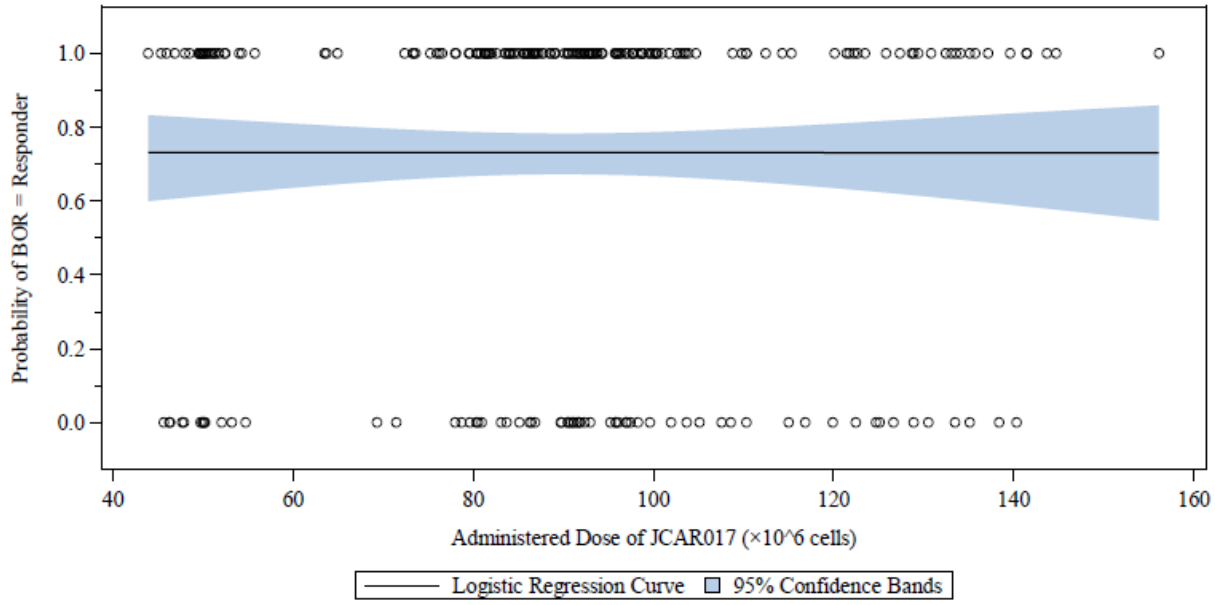


AUC_{0-28} = 投与から投与 28 日後までの曲線下面積；DLBCL = びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫；PK = 細胞動態；qPCR = 定量ポリメラーゼ連鎖反応
線及び帯は線形回帰直線及び 95%信頼区間を示す。
Source：5.3.5.4.2 項 017001 DOVER Figure 14.3.6.1.11

有効性

有効性での解析の結果、投与量と最良治療効果には関連性が認められず、他の重要な臨床アウトカムにも関連性が認められなかった。JCAR017 の投与量に対する最良治療効果を調査したところ、検討した投与量の範囲で奏効の一貫性が示された（Figure 2）。また、JCAR017 の投与量を連続共変量とした単変量ロジスティック回帰モデルに基づくオッズ比は 1.00（95%信頼区間：0.99～1.01；P = 0.9919）であった。この他、JCAR017 の投与量と、奏効持続期間及び PFS にも関連性は認められなかった。

Figure 2: ロジスティック回帰分析による JCAR017 の投与量に対する最良治療効果（DLBCL 有効性解析対象集団、単回投与患者）［017001 試験］



BOR = 最良治療効果；DLBCL = びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
y 軸の 1.0 は奏効、0.0 は非奏効を示す。また、奏効は最良治療効果が完全寛解又は部分寛解とし、それ以外を非奏効とした。
線及び帯はロジスティック回帰曲線及び 95% 信頼区間を示す。
データカットオフ日：2019 年 4 月 12 日
Source: 5.3.5.4.2 項 017001 DOVER Figure 14.3.6.1.9

安全性

DOVER の安全性解析では、CRS 及び治験責任医師によって特定された神経毒性（iiNT）を検討した。投与量と CRS の重症度に明らかな関連性はなかったが、ロジスティック回帰モデルでは、投与量の増加と全グレードの CRS の発現割合の上昇に関連性がみられた。このロジスティック回帰モデルの結果は、017001 試験での用量別の CRS の発現割合と類似していた。017001 試験では、グレード 3 以上の CRS の発現での差は認められなかったが、全グレードの CRS の発現割合は DL3S の方が DL1S 及び DL2S よりも約 20%高かった。

また、投与量と iiNT の重症度に明らかな関連性はなく、ロジスティック回帰モデルでも投与量と全グレードの iiNT 及びグレード 3 以上の iiNT に明らかな関連性はなかった。しかし、全グレードの iiNT では、用量が高い場合、発現割合の推定値は高くなった。また、全グレードの iiNT の発現割合の推定値は、各用量での実際の発現割合と同程度であった。なお、グレード 3 以上の iiNT ではこの傾向は認められなかった。

この他、用量別に有害事象の発現割合を比較したところ、グレード 1 及び 2 の感染では用量との関連性は認められなかったが、グレード 3 以上の感染の発現割合は DL2S よりも DL3S の方が高かった。

BCM-001 試験では、用量を CAR T 細胞 100×10^6 個と設定した。JCAR017 投与集団（JCAR017 を 1 回以上投与されたすべての患者）37 名での投与量の中央値は、CAR T 細胞 94×10^6 個（範囲：71～

103 × 10^6 個）であった。BCM-001 試験の結果、2.1 項に記載したように、日本人を含む患者に対して JCAR017 の高い有効性及び管理可能な安全性が認められた。

017001 試験及び BCM-001 試験の結果、JCAR017 の高い有用性が示され、また、017001 試験では、すべての投与レジメンで臨床的に意義のある結果を示した。しかし、製造工程を標準化するために、推奨用量の設定が必要かつ妥当であると考えられた（培養開始に必要な細胞数を明確にする等）。

そのため、JCAR017 の用法及び用量を以下のように設定した。

通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞（CD8 陽性細胞成分及び CD4 陽性細胞成分）として目標投与数 100 × 10^6 個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

この設定根拠を以下に示す。

- 017001 試験で最も投与実績が多い用法及び用量であった。
- BCM-001 試験での用法及び用量であった。
- JCAR017 の安全性は管理可能と考えられたが、017001 試験の結果より投与量の増加や高用量の場合、CRS や iiNT 等の発現割合が増加する傾向が認められた。安全性を担保するため、当該用量及び用法を適切と考えた。

なお、製品の規格として、CAR T 細胞数を 44 × 10^6 ～100 × 10^6 個と設定する（Module 3.2.P.1 項）。これは、017001 試験の DLBCL 安全性解析対象集団の単回投与の患者に投与した最も少ない CAR T 細胞数が 44 × 10^6 個であったこと等から設定した。この細胞数の範囲であれば、上述した結果より、良好な有効性及び忍容可能な安全性といった、JCAR017 の有用性が期待できると考える。

また、JCAR017 は、CAR 発現 CD4 陽性生 T 細胞（CD4 細胞）と CAR 発現 CD8 陽性生 T 細胞（CD8 細胞）を成分としており、臨床試験で目標とした CD4 細胞と CD8 細胞の成分比（CD4 細胞数を CD8 細胞数で除した結果）は 1 であった。直接 CAR 検出法で 017001 試験での成分比をレトロスペクティブに算定したところ、成分比は 1 ではなかったが、ほとんどの患者で狭い範囲であることがわかった。017001 試験の DLBCL 安全性解析対象集団のうち、単回投与の患者 262 名での CD4 細胞と CD8 細胞の成分比の中央値は 1.0（範囲：0.73～2.20）であったが、ほとんどの患者（約 94%）で投与した成分比は 0.7～1.3 と狭い範囲であり、目標とする 1 付近であった。

そこで、017001 試験での成分比と有効性・安全性の関連性を DOVER（5.3.5.4.2 項）で評価した。その結果、CD4 細胞と CD8 細胞の成分比と安全性（CRS 及び iiNT の発現割合）との間に明らかな関連性は認められなかったが、有効性では成分比が高いほど奏効持続期間が短いことが明らかになった。

そのため、JCAR017 の組成を標準化するために、CD4 細胞と CD8 細胞の目標成分比として 1（範囲：0.8～1.2）を設定した（Module 3.2.P.1 項）。

目標成分比とその範囲の設定根拠を以下に示す。

- 017001 試験及び BCM-001 試験で投与した CD4 細胞と CD8 細胞の成分比の中央値であった。
- 017001 試験ではほとんどの患者（約 94%）で投与した成分比が 0.7～1.3 であった。

- 017001 試験での結果より、成分比が高いほど奏効持続期間が短くなる可能性が認められた。

この成分比の範囲であれば、上述した結果より、JCAR017 の有用性が期待できると考える。

なお、CD4 細胞、CD8 細胞の投与数は、それぞれ 50×10^6 個までとする。目標投与数を製造できなかった場合、CAR T 細胞（CD4 細胞と CD8 細胞の合計）が 44×10^6 個以上であれば、規格内として投与できることとする。また、CD4 細胞、CD8 細胞のいずれかが 22×10^6 個未満であった場合、CD4 細胞と CD8 細胞の成分比を 0.8～1.2 となるように調製する。詳細は Module 3.2.P.1 項に記載する。

2.2.2. 使用方法の設定根拠

使用方法は、JCAR017 の臨床試験、米国 Celgene 社の企業中核データシート（CCDS）、米国添付文書（USPI）案を参考に設定した。

JCAR017 は患者の T 細胞より製造する CAR T 療法であるため、医療機関での白血球アフェレーシス、白血球アフェレーシス産物の製造施設への輸送、JCAR017 の医療機関での受入れといった手順が必要となる。また、一連の手順では、冷蔵又は冷凍といった温度管理が必要となる。

リンパ球枯渇化学療法（LDC）として、フルダラビン（30 mg/m^2/日）及びシクロホスファミド（300 mg/m^2/日）を 3 日間投与する。LDC は、以下の根拠に基づき設定した。

- LDC としてフルダラビン及びシクロホスファミドを投与した場合、CAR T 細胞の増殖、持続性及び抗腫瘍活性の改善がみられた（Turtle, 2016）。
- 当該用量・用法の LDC により、CAR T 細胞の投与により認められる心毒性及び神経毒性の回復までの時間が短縮した（Kochenderfer, 2014）。
- 017001 試験及び BCM-001 試験いずれでも当該用量・用法を用いており、投与実績がある。

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、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

白血球アフェレーシスにより、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輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、1～10℃に設定された保冷輸送箱に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＞

3. 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（−130℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の 2 日前から 7 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。

フルダラビンリン酸エステルとして 30mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として 300mg/m^2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として CD8 陽性細胞（20×10^6～50×10^6 個）及び CD4 陽性細胞（20×10^6～50×10^6 個）を、合計細胞数が体重を問わず 100×10^6 個を目標（範囲：44×10^6～100×10^6 個）に、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の比が 1（範囲：0.8～1.2）となるよう、CD8 陽性細胞を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

2.2.3. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意の設定根拠

《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。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、リンパ球枯渇化学療法、本品の投与といった一連の手順を延期すること。

- 先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
- コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患
- 活動性の移植片対宿主病（GVHD）

本品の投与

1. 本品の輸送容器の患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
2. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
3. 本品の解凍時に、外箱及び全てのバイアルの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。また、CD8 陽性細胞成分及び CD4 陽性細胞成分の 2 種のバイアルを同時に解凍すること。
4. 本品の投与 30～60 分前に、注入反応のリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミン H1 受容体拮抗薬を投与すること。なお、全身コルチコステロイドの予防投与は本品の活性を妨げる可能性があるため、行わないこと。

5. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
6. 室温で完全に融解してから本品を投与すること。また、凍結保管条件下からバイアルを取り出してから 2 時間以内に本品の投与を完了させること。
7. CD8 陽性細胞成分及び CD4 陽性細胞成分の 2 種のバイアルは、別々に扱うこと。
8. 各バイアル用のシリンジを準備し、患者識別情報が記載されたラベルをそれぞれのシリンジに貼付する。各バイアルの内容物を各シリンジで採取し、採取した量が出荷証明書に記載されている量と一致していることを確認すること。また、投与量が 2.5mL 未満の場合、5mL のシリンジを使用しないこと。
9. 本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
10. 投与前及び回復期間中は、少なくとも 2 回分のトシリズマブ（遺伝子組換え）及び救急処置用品を用意すること。
11. 本品の投与時には、シリンジの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
12. 本品は、CD8 陽性細胞成分から投与すること。
13. 本品は、約 0.5mL/分の速度で静脈内投与すること。
14. 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。各医療機関の手順に従って感染性物質として破棄すること。
15. 本品の投与後にサイトカイン放出症候群及び神経毒性に関連した徴候や症状が発現することがあるため、投与後 1 週間は本品を投与した医療施設で患者を 2～3 回モニタリングすること。
16. 投与後少なくとも 4 週間までに何らかの症状が認められた場合、適切な医療施設で診察を受けるよう患者に指示すること。

「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。」は、本品の使用に際しては、添付文書のみでなく、マニュアル等も参照する必要があるため、設定した。

「また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、リンパ球枯渇化学療法、本品の投与といった一連の手順を延期すること。」は、LDC 及び JCAR017 の投与により重篤な副作用が発現する可能性があるため、投与前の患者の状態を確認し、状態によっては手順を延期する必要があることから、CCDS 等を参考に設定した。

1～13 は、本品が適切に投与されるように設定した。

14 は、本品の製造ではレンチウイルスベクターを用いた遺伝子操作をしており、医療従事者等の人への影響や環境への影響を配慮して設定した。

15 及び 16 は、患者の安全性を考慮して設定した。

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。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。

- 先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
- コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患
- 活動性の移植片対宿主病（GVHD）

前処置

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た後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、「臨床成績」の項を参照すること。

本品の投与

1. 本品の輸送容器の患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
2. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
3. 本品の解凍時に、外箱及び全てのバイアルの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。また、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の 2 種のバイアル（最大各 4 本）を同時に解凍すること。
4. 本品の投与 30～60 分前に、infusion reaction のリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミン H1 受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
5. 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）を速やかに使用できるように準備しておくこと。
6. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
7. 室温で完全に融解してから本品を投与すること。また、凍結保存条件下からバイアルを取り出してから 2 時間以内に本品の投与を完了させること。融解後の再凍結は行わないこと。
8. CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の 2 種のバイアルは、別々に扱うこと。
9. 各バイアルの出荷証明書に記載されている量を確認し、各バイアル用の適切なサイズのシリンジを準備し、患者識別情報が記載されたラベルをそれぞれのシリンジに貼付する。各バイアルの内容物を各シリンジで採取し、採取した量が出荷証明書に記載されている量と一致していることを確認すること。
10. 本品への放射線照射は行わないこと。
11. 本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
12. 本品の投与時には、シリンジの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
13. 本品は、CD8 陽性細胞から投与すること。
14. 本品は、約 0.5mL/分の速度で静脈内投与すること。
15. 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

3. 使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意は、JCAR017 の臨床試験の結果、CCDS、USPI 案を参考に設定した。以下に使用上の注意とその設定根拠を示す。

使用上の注意	設定根拠
【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、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植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ることがあり、死亡に至る又は生命を脅かす可能性がある。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. 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「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：本品は、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されること、また、患者やその家族等が本品による治療を十分理解することが必要と考え、設定した。 2、3：本品の投与により重度のサイトカイン放出症候群や神経系事象が発現することがあり、発現した際には管理アルゴリズム等に従って適切に処置を行う必要があることから、本品の CCDS 及び USPI 案を参考に設定した。
【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。	1：本品は単回使用となっており、同一バイアルの再使用は禁止であるため設定した。 2：本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本品の投与により過敏症が発現する可能性があることから設定した。 3：本品は自家細胞療法の製品であることから設定した。
【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) 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) 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）	本品の CCDS 及び USPI 案を参考に設定した。
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、当該白血球の使途等について患者又は	1)：本品の使用の際には、患者やその家族等が十分理解することが必要と考え、設定した。 2)：本品は生物由来の原材料を使用して製造されているため設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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、血液検査を行うなど、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症等の臨床症状について、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）
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、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛等の臨床症状について、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、臨床症状等を確認し、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) 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。また、HIV 感染者において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、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス及び 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等、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。
8) 本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、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）
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) 精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には、自動車運転や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。</td><td>3)：白血球アフェレーシスは本品を製造するための原材料の採取であることを、患者やその家族等が理解することが必要と考え、設定した。
4)～6)、8～10)：本品の海外及び国際共同試験で、本品との関連性が否定できないこれらの有害事象が報告されていることから、本品の CCDS 及び USPI 案等を参考に設定した。
7)：本品の作用機序から B 型肝炎ウイルスの再活性化等が想定されるため、CCDS 等を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>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）
<table>
<tr><th>医薬品・医療機器等の名称等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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、乾燥 BCG 等）</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。</td></tr>
<tr><td>抗 EGFR モノクローナル抗体（セツキシマブ［遺伝子組換え］、パニツムマブ［遺伝子組換え］、ネシツムマブ［遺伝子組換え］等）</td><td>本品投与後に抗 EGFR モノクローナル抗体を投与すると、本品が除去され、本品の抗腫瘍効果が減弱するおそれがある。</td><td>本品は、生物活性を惹起しない部分型ヒト上皮増殖因子受容体（EGFRt）を細胞表面上で CD19 特異的 CAR と共発現しているため、本品投与後に抗 EGFR モノクローナル抗体を投与することにより、本品が除去されるおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>本品の CCDS 及び USPI 案を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>4. 不具合・副作用
再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第 I 相試験において、本品が投与された 269 例中 201 例（74.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（42.0%）、疲労（17.8%）、好中球減少症（16.4%）、貧血（13.8%）、頭痛（13.4%）、血小板減少症（11.5%）、錯乱状態（11.5%）、振戦（11.2%）、低血圧（10.4%）等であった。（承認時までの集計）</td><td>本品の海外及び国際共同試験で発現した主な副作用を記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意	設定根拠
再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 II 相試験において、本品が投与された 46 例（日本人患者 10 例を含む）中 42 例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症（52.2%）、サイトカイン放出症候群（41.3%）、貧血（39.1%）、血小板減少症（39.1%）、発熱（39.1%）、白血球減少症（23.9%）、錯乱状態（15.2%）、疲労（13.0%）、発熱性好中球減少症（13.0%）等であった。（承認時までの集計）	
1）重大な副作用 注) **(1) サイトカイン放出症候群**（41.9%）：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、血球貪食性リンパ組織球症（0.6%）が報告されている。 **(2) 神経系事象**（39.4%）：錯乱状態（12.1%）、脳症（5.4%）、失語症（8.3%）、振戦（10.8%）、譫妄（2.2%）、浮動性めまい（8.9%）、頭痛（12.1%）、痙攣発作（1.0%）等の神経系事象があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。 **(3) 感染症**（6.0%）：細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、発熱性好中球減少症（6.3%）があらわれることがある。さらに、B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV 感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査（脳脊髄液検査や MRI による画像診断等）を行うこと。 **(4) 血球減少**（38.4%）：本品投与後 28 日目までに回復しない重度の血小板減少（30.5%）、好中球減少（20.6%）、貧血（6.7%）等があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 **(5) 低γグロブリン血症**（8.6%）：低γグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。 **(6) Infusion reaction**（1.0%）：ショック、アナフィラキシーを含む infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 **(7) 腫瘍崩壊症候群**（0.3%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うこと。	(1)、(2)：本品の海外及び国際共同試験で、本品との関連性が否定できないサイトカイン放出症候群及び神経系事象が報告されていることから、これらの試験の結果及び CCDS を参考に記載した。 (3)～(7)：本品の海外及び国際共同試験で、本品との関連性が否定できないこれらの有害事象が報告されていることから、これらの試験の結果を参考に記載した。 副作用の頻度は、海外第 I 相試験（017001 試験）及び国際共同第 II 相試験（BCM-001 試験）を併合した集計に基づく。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

2）その他の副作用 注）

	10%以上	1～10%	1%未満
血液及びリンパ球障害		白血球減少、リンパ球減少、低フィブリノゲン血症	凝血異常
代謝及び栄養障害		食欲減退、脱水、低リン酸血症	
精神障害		激越、精神状態変化、失見当識	不眠症、不安
神経系障害		傾眠、運動失調、構語障害、嗜眠、記憶障害、認知障害、意識レベルの低下、健忘、注意力障害、味覚異常	小脳症候群、脳浮腫、末梢性ニューロパチー、脳血管発作
心臓障害		洞性頻脈、頻脈、動悸	心筋症、不整脈
血管障害		低血圧、起立性低血圧	高血圧、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、低酸素症	
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、胃腸出血
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋力低下	背部痛、運動機能障害
腎及び尿路障害		尿失禁	腎機能障害
その他	疲労、発熱	悪寒、無力症、発疹、疼痛、体重減少	歩行障害、浮腫、視覚障害

注）副作用の発現頻度は、海外第 I 相試験及び国際共同第 II 相試験を併合した結果に基づき記載した。

</td><td>本品の海外及び国際共同試験の結果、並びに CCDS を参考に記載した。</td></tr>
<tr><td>

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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

</td><td>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、注意喚起のため記載した。</td></tr>
<tr><td>

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、妊娠可能な女性には、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) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

</td><td>1)：妊婦等に対する安全性は確立していないため設定した。
2)：本品の乳汁中への移行は検討されていないため設定した。
3)：小児等に対する安全性は確立しておらず、また、小児等を対象とした臨床試験の結果が得られていないため記載した。</td></tr>
<tr><td>

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清学的検査への影響

本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターには HIV-1 の遺伝子配列（RNA）が一部含まれるため、HIV 核酸増幅検査（NAT）で偽陽性になるおそれがある。

</td><td>本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターは HIV-1 の遺伝子配列を一部含むため、HIV 核酸増幅検査で偽陽性になるおそれがあるため記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意	設定根拠
8. その他の注意 1) 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。 2) 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。	1)：本品による治療を受けた患者から提供された血液、臓器、組織及び細胞の移植に関する安全性が確立していないことから設定した。 2)：本品の臨床試験で悪性腫瘍の発現が認められていることから、注意喚起のため設定した。

4. 参考文献

Kochenderfer JN, Kassim SH, Somerville R, Dudley ME, Carpenter RO, Lu L, et al. 765. Treatment of Chemotherapy-Refractory B-Cell Malignancies with Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells. Molecular Therapy. 2014;22(1_suppl):S295.

Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. Sci Transl Med. 2016;8(355):355ra116.

TABLE OF CONTENTS

1. 一般的名称に係る文書

「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」（平成 26 年 8 月 12 日薬食機参発 0812 第 5 号）の記 第 2 製造販売承認申請書の記載事項の 4.（1）に基づき、審査の過程で一般的名称を「リソカブタゲン　マラルユーセル」とした。

TABLE OF CONTENTS

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

該当資料無し。

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬 [Lentiviral Vector]

3.2.S.1　一般情報 [Lentiviral Vector]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.1.1	Nomenclature	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.2　製造 [Lentiviral Vector]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.2.1	Manufacturers	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-1	Control of Materials - Product Manufacturing: Components and Materials	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-2	Control of Materials - Raw Materials	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development - Overview	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-2	Manufacturing Process Development - Process	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-3	Manufacturing Process Development - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-4	Manufacturing Process Development - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.3　特性 [Lentiviral Vector]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.4　原薬の管理 [Lentiviral Vector]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.4.1	Specification	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures - Overview	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-2	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-3	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-4	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-5	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.4.2-6	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-7	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-8	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-9	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-10	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-11	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-12	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures - Overview	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-6	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-7	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-8	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-9	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-10	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-11	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-12	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-13	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-14	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-15	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-16	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.5　標準品又は標準物質 [Lentiviral Vector]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.6　容器及び施栓系 [Lentiviral Vector]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.6	Container Closure System	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.7　安定性 [Lentiviral Vector]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusion	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S　原薬 [CD8+]

3.2.S.1　一般情報 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.1.1	Nomenclature	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.2　製造 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.2.1	Manufacturers	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-1	Control of Materials - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-2	Control of Materials - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.3　特性 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.4　原薬の管理 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.4.1	Specification	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.5　標準品又は標準物質 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.5	Reference Standard or Material	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.6　容器及び施栓系 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.6	Container Closure System	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.7　安定性 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S　原薬 [CD4+]

3.2.S.1　一般情報 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.1.1	Nomenclature	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.2　製造 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.2.1	Manufacturers	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-1	Control of Materials	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-2	Control of Materials - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.3　特性 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.4　原薬の管理 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.4.1	Specification	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.5　標準品又は標準物質 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.5	Reference Standard or Material	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.6　容器及び施栓系 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.6	Container Closure System	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.7　安定性 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P　製剤 [CD8+]

3.2.P.1　製剤及び処方 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.2　製剤開発の経緯 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development - Process	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3-2	Manufacturing Process Development - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3-3	Manufacturing Process Development - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.3　製造 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.3.1	Manufacturers	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	Control of Critical Steps and Intermediates	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.4　添加剤の管理 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.4.1-1	Specifications - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1-2	Specifications - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2-2	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3-2	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4-2	Justification of Specifications - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.5　製剤の管理 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.5.1	Specifications	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures - Overview	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-3	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-4	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-5	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-6	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-7	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-8	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-9	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures - Overview	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-5	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-6	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-7	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-8	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-9	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-10	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-2	Batch Analyses - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-3	Batch Analyses - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-4	Batch Analyses - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-5	Batch Analyses - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.6　標準品又は標準物質 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.6	Reference Standard or Material	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.7　容器及び施栓系 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.7	Container Closure System	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.8　安定性 [CD8+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P　製剤 [CD4+]

3.2.P.1　製剤及び処方 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.2　製剤開発の経緯 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development - Process	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3-2	Manufacturing Process Development - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3-3	Manufacturing Process Development - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.3　製造 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.3.1	Manufacturers	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	Control of Critical Steps and Intermediates	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.4　添加剤の管理 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.4.1-1	Specifications - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1-2	Specifications - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2-2	Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3-2	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4-2	Justification of Specifications - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.5　製剤の管理 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.5.1	Specifications	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical Procedures - Overview	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures - Overview	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-2	Batch Analyses - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-3	Batch Analyses - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-4	Batch Analyses - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-5	Batch Analyses - [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.6　標準品又は標準物質 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.6	Reference Standard or Material	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.7　容器及び施栓系 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.7	Container Closure System	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.P.8　安定性 [CD4+]

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.A.1-1	Facilities and Equipment	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.1-2	Facilities and Equipment	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.1-3	Facilities and Equipment	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.1-4	Facilities and Equipment	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-1	TSE / BSE Certificate	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-2	Certificate of Analysis	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-3	TSE/ BSE Statement	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-4	TSE/ BSE Statement	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-5	TSE/ BSE Statement	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-6	TSE/ BSE Statement	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-7	Certificate of Analysis	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-8	Certificate of Analysis	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-9	Certificate of Analysis	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-10	Certificate of Analysis	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-11	Certificate of Compliance	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-12	Certificate of Compliance	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-13	Certificate of Compliance	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-14	Certificate of Compliance	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-15	Certificate of Suitability	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-16	Certificate of Analysis	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-17	Certificate of	セルジーン	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.A.2-1-18	TSE / BSE Certificate [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-19	Certificate of Analysis [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-20	TSE / BSE Certificate [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1-21	Certificate of Analysis [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2	Adventitious Agents Safety Evaluation [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-1	Certificate of Analysis: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-2	TSE Statement: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-3	Certificate of Analysis: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-4	Certificate of Origin: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-5	Certificate of Analysis: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-6	Certificate of Origin: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-7	Product Information File: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-8	Eligibility Certificate: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-9	Product Information File: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-10	Eligibility Certificate: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-11	Certificate of Analysis [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-12	Certificate of Analysis [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-13	TSE Statement: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-14	Certificate of Analysis: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-15	BSE/TSE Statement: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-16	Certificate of Analysis: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-17	Certificate of Suitability: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-18	[redacted] Certificate	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-19	Certificate of Analysis: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2-20	Certificate of Origin: [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2-3	Adventitious Agents Safety Evaluation [redacted]	セルジーン	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.3	該当資料なし				

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
3.3.1	Angel S, Von Briesen H, Oh YJ, Baller MK, Zimmermann H, Germann A. Toward optimal cryopreservation and storage for achievement of high cell recovery and maintenance of cell viability and T cell functionality. Biopreservation and Biobanking.2016;14(6):539-547.
3.3.2	Ansari-Lari MA, Gibbs RA. Expression of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase in trans during virion release and after infection. Journal of Virology. American Society for Microbiology; 1996;70(6):3870–5.
3.3.3	Ashouri JF, Weiss A. Endogenous Nur77 Is a Specific Indicator of Antigen Receptor Signaling in Human T and B Cells. Journal of Immunology. 2017; 198:657–668.
3.3.4	Baust JG, Snyder KK, Buskirk RV, Baust JM. Integrating molecular control to improve cryopreservation outcome. Biopreservation and Biobanking. 2017; 15(2):134-141.
3.3.5	Bourinbaiar, AS. The ratio of defective HIV-1 particles to replication-competent infectious virions. Acta virologica. 1994 Feb;38(1):59-61.
3.3.6	Burnham KP, Anderson DR. (eds). Information and Likelihood Theory: A Basis for Model Selection and Inference. (2002) Model Selection and Multimodel Inference. Springer, New York, NY.
3.3.7	Bushman F, Lewinski M, Ciuffi A, Barr S, Leipzig J, Hannenhalli S, et al. Genome-wide analysis of retroviral DNA integration. Nature review, Microbiology. Nature Publishing Group UK; 2005;3: 848–58.
3.3.8	Carmo M, Dias JD, Panet A, Coroadinha AS, Carrondo MJT, Alves PM, et al. Thermosensitivity of the reverse transcription process as an inactivation mechanism of lentiviral vectors. Hum. Gene Ther. 2009; 20:1168-76.
3.3.9	Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol. 2014; 32:3059-3067.
3.3.10	Chong EA, Schuster S, Grupp S, Davis MM, Siegel D, Maude S, Gladney W, Frey N, Porter D, June C, Levine BL. Impact of CAR T-cell product viability on B-cell lymphoid malignancy outcomes. Cytotherapy; 2019; 21(5): S19.
3.3.11	Cornetta K, Duffy L, Turtle CJ, Jensen M, Forman S, Binder-Scholl G, et al. Absence of Replication-Competent Lentivirus in the Clinic: Analysis of Infused T Cell Products. Mol Ther. 2018 Jan 3;26(1):280-288.
3.3.12	Croyle MA, Callahan SM, Auricchio A, Schumer G, Linse KD, Wilson JM, et al. PEGylation of a vesicular stomatitis virus G pseudotyped lentivirus vector prevents inactivation in serum. J Virol. 2004 Jan;78(2):912-21.
3.3.13	Da Poian AT, Carneiro FA, Stauffer F. Viral membrane fusion: is glycoprotein G of rhabdoviruses a representative of a new class of viral fusion proteins? Braz J Med Biol Res. 2005 Jun;38(6):813-23.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
3.3.14	Darling RJ, Brault PA. Kinetic exclusion assay technology: characterization of molecular interactions. Assay Drug Dev Technol. 2004; 2(6):647-57.
3.3.15	Dull T, Zufferey R, Kelly M, Mandel RJ, Nguyen M, Trono D et al. A third-generation lentivirus vector with a conditional packaging system. J Virol. 1998 Nov;72(11):8463-71.
3.3.16	Dustin ML, Long EO. Cytotoxic immunological synapses. Immunol Rev. 2010; 235(1): 24-34.
3.3.17	Elliot MR, Ravichandran KS. The dynamics of apoptotic cell clearance. Developmental Cell. 2016; 38(2):147-160.
3.3.18	Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Food Standards Agency (UK); May 2003.
3.3.19	Faivre-Moskalenko C, Bernaud J, Thomas A, Tartour K, Beck Y, Iazykov M, et al. RNA control of HIV-1 particle size polydispersity. PLoS One. 2014 Jan 24;9(1): e83874
3.3.20	Feuerstein B, Berger TG, Maczek C, Röder C, Schreiner D, Hirsch U, et al. A method for the production of cryopreserved aliquots of antigen-preloaded, mature dendritic cells ready for clinical use. Journal of immunological methods. 2000; 245:15-29.
3.3.21	Finkelshtein D, Werman A, Novick D, Barak S, Rubinstein M. LDL receptor and its family members serve as the cellular receptors for vesicular stomatitis virus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Apr 30;110(18):7306-11.
3.3.22	Fiorentini S, Marini E, Caracciolo S, Caruso A. Functions of the HIV-1 matrix protein p17. New Microbiol. 2006 Jan; 29(1): 1-10.
3.3.23	Gattinoni L, Speiser DE, Lichterfeld M, Bonini C. T memory stem cells in health and disease. Nat Med. 2017; 23: 18-27.
3.3.24	Goicochea NL, Datta SA, Ayaluru M, Kao C, Rein A, Dragnea B. Structure and stoichiometry of template-directed recombinant HIV-1 Gag particles. J Mol Biol. 2011 Jul 22;410(4):667-80.
3.3.25	Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. Annu Rev Immunol. 2014;32:659-702.
3.3.26	Hamann D, Baars PA, Rep MH, Hooibrink B, Kerkhof-Garde SR, Klein MR, et al. Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8+ T cells. J Exp Med. 1997;186(9):1407-18.
3.3.27	Higashikawa F, Chang L. Kinetic analyses of stability of simple and complex retroviral vectors. Virol. 2001 Feb 1;280(1):124-31.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
3.3.28	Hirschhorn-Cymerman D, Budhu S, Kitano S, et al. Induction of tumoricidal function in CD4+ T cells is associated with concomitant memory and terminally differentiated phenotype. J Exp Med. 2012;209(11):2113–2126.
3.3.29	Hubel A, Spindler R, Skubitz APN. Storage of human Biospecimens: Selection of the optimal storage temperature. Biopreservation and Biobanking.2014;12:165-175.
3.3.30	Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. The roles of IFNγ in protection against tumor development and cancer immunoediting. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2002;13: 95-109.
3.3.31	Johnson NA, Boyle M, Bashashati A, Leach S, Brooks-Wilson A, Sehn LH, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: reduced CD20 expression is associated with an inferior survival. Blood. 2009;113(16): 3773-3780.
3.3.32	Johnston RE, Hawkins HC, Weikel JH Jr. The toxicity of N-acetylcysteine in laboratory animals. Semin Oncol. 1983 Mar; 10 (1 Suppl 1): 17-24.
3.3.33	Kassim SH. Toward an integrated model of product characterization for CAR-T cell therapy drug development efforts. Cell & Gene Therapy Insights. 2017;3(4):227-37.
3.3.34	Kawano Y, Lee CL, Watanabe T, Abe T, Suzuya H, Okamoto Y, et al. Cryopreservation of mobilized blood stem cells at a higher cell concentration without the use of a programmed freezer. Ann Hematol. 2004; 83: 50-54.
3.3.35	Kisielow P, Hirst JA, Shiku H, Beverley PC, Hoffman MK, Boyse EA, et al. Ly antigens as markers for functionally distinct subpopulations of thymus-derived lymphocytes of the mouse. Nature. 1975; 253: 219-20.
3.3.36	Klasse PJ. Molecular Determinants of the Ratio of Inert to Infectious Virus Particles. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015; 129: 285-326.
3.3.37	Klebanoff CA, Finkelstein SE, Surman DR, Lichtman MK, Gattinoni L, Theoret MR, et al. IL-15 enhances the in vivo antitumor activity of tumor-reactive CD8+ T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101: 1969-74.
3.3.38	Marcucci KT, Jadlowsky JK, Hwang WT, Suhoski-Davis M, Gonzalez VE, Kulikovskaya I, et al. Retroviral and Lentiviral Safety Analysis of Gene-Modified T Cell Products and Infused HIV and Oncology Patients. Mol Ther. 2018 Jan 3;26(1):269-279.
3.3.39	Mátrai J, Chuah MK, VandenDriessche T. Recent advances in lentiviral vector development and applications. Mol Ther. 2010 Mar;18(3):477-90.
3.3.40	Milone MC, O'Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors. Leukemia. 2018 Jul; 32(7): 1529 – 1541.
3.3.41	Nolz JC, Starbeck-Miller GR, Harty JT. Naive, effector and memory CD8 T-cell trafficking: parallels and distinctions. Immunotherapy. 2011;3(10):1223-33.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
3.3.42	Osborne BA, Smith SW, Liu ZG, McLaughlin KA, Grimm L, Schwartz LM. Identification of genes induced during apoptosis in T lymphocytes. Immunol Rev. 1994;142: 301-20.
3.3.43	Qin H, Ramakrishna S, Nguyen S, Fountaine TJ, Ponduri A, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Haso W, Shern JF, Shah NN, Fry TJ. Preclinical Development of Bivalent Chimeric Antigen Receptors Targeting Both CD19 and CD22. Mol Ther Oncolytics. 2018;11: 127-137.
3.3.44	Rothe M, Modlich U, Schambach A. Biosafety challenges for use of lentiviral vectors in gene therapy. Curr Gene Ther. 2013 Dec;13(6):453-68.
3.3.45	Ruella M, Xu J, Barrett DM, Fraietta JA, Reich TJ, Ambrose DE, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell. Nature Medicine. 2018;24: 1499-1503.
3.3.46	Russell JH, Ley TJ. Lymphocyte-mediated cytotoxicity. Annu Rev Immunol. 2002;20: 323-70.
3.3.47	Sallusto F, Lenig D, Förster R, Lipp M, Lanzavecchia A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. Nature. 1999;401: 708-712.
3.3.48	Sommermeyer D, Hudecek M, Kosasih PL, Gogishvili T, Maloney DG, Turtle CJ, and Riddell SR. Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo. Leukemia. 2016;30: 492-500.
3.3.49	Sun Qi, Burton RL, Lucas KG. Cytokine production and cytolytic mechanism of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in ex vivo expanded therapeutic Epstein-Barr virus-specific T-cell cultures. Blood. 2002. May 1;99(9):3302-9.
3.3.50	Vandermeulen G, Athanasopoulos T, Trundley A, Foster K, Préat V, Yáñez-Muñoz RJ, et al. Highly potent delivery method of gp160 envelope vaccine combining lentivirus-like particles and DNA electrotransfer. J Control Release. 2012 May 10;159(3):376-83.
3.3.51	Walker AJ, Majzner RG, Zhang L, Wanhainen K, Long AH, Nguyen SM, et al. Tumor Antigen and Receptor Densities Regulate Efficacy of a Chimeric Antigen Receptor Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase. Mol Ther. 2017 Sep 6;25(9):2189-2201.
3.3.52	Wang X, Chang WC, Wong CW, Colcher D, Sherman M, Ostberg JR, Forman SJ, Riddell SR, Jensen MC. A transgene-encoded cell surface polypeptide for selection, in vivo tracking, and ablation of engineered cells. Blood. 2011;118: 1255-63.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1.1	FMC63 binder characterization/epitope analysis	Collin Hauskins Rafael Ponce	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	RPT-001424		評価資料
4.2.1.1.2	Lisocabtagene maraleucel chimeric antigen receptor intracellular domain mechanism of action	Aye Chen Vaishali Agarwal Michael Koday	20[redacted] ～ 20[redacted]		海外	RPT-001183		評価資料
4.2.1.1.3	In vitro analysis of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) activity across CD19-expressing target cell lines	Evan Thomas Daniel Cossette	20[redacted] ～ 20[redacted]		海外	RPT-001113		評価資料
4.2.1.1.4	In vitro activity of lisocabtagene maraleucel across follicular lymphoma-derived cell lines	Evan Thomas	20[redacted] ～ 20[redacted]		海外	RPT-001116		評価資料
4.2.1.1.5	Activity of lisocabtagene maraleucel across primary mediastinal B-cell lymphoma-derived cell lines	Evan Thomas	20[redacted] ～ 20[redacted]		海外	RPT-001117		評価資料
4.2.1.1.6	In vitro cytolytic activity of patient-derived lisocabtagene maraleucel	Jim Qin Evan Thomas	20[redacted] ～ 20[redacted]		海外	RPT-001114		評価資料
4.2.1.1.7	In vitro growth and viability of NHL patient-derived lisocabtagene maraleucel CD4+ and CD8+ T cells following 6 days of CAR stimulation	Evan Thomas Jim Qin	20[redacted] ～ 20[redacted]		海外	RPT-001115		評価資料
4.2.1.1.8	Characterization of CD19-specific CAR T cell Product Qualification Runs: CD19-Specific Cytolytic Activity of CD4/EGFRt-enriched and CD8/EGFRt-enriched T cells transduced with the [redacted] batch preparation of the [redacted] lentiviral vector	Karen SK Spratt	～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	SR0005		参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.1.1.9	Characterization of CD19-specific CAR T cell Product Qualification Runs: CD19-Specific Cytolytic Activity of CD4/EGFRt-enriched and CD8/EGFRt-enriched T cells transduced with the [redacted] batch preparation of the [redacted] lentiviral vector following Restimulation and Expansion	Karen SK Spratt	～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	SR0007		参考資料
4.2.1.1.10	Characterization of CD19-specific CAR T cell Product Qualification Runs: Cell Surface Phenotype and Cytokine Production Analysis of CD4/EGFRt-enriched and CD8/EGFRt-enriched T cells transduced with the [redacted] batch preparation of the [redacted] lentiviral vector following Restimulation and Expansion	Lisa Rolczynski Karen SK Spratt	～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	SR0008		参考資料
4.2.1.1.11	Efficacy evaluation of JCAR017 processes 3.0 and 4.0 in NOD-*scid* IL-2Rg^{null} mice engrafted with Raji Burkitt's lymphoma cells	Jon C. Jones Alexander Baturevych Dina Alcorn Lei Wang	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	RPT-0433		評価資料
4.2.1.1.12	Characterization of CD19-specific CAR T cell preclinical productions runs: *In vivo* Analysis of Tumor Growth and Survival Post-Treatment with EGFRt-enriched CD4 and CD8 T cells transduced with the [redacted] Batch Preparation of [redacted]	Cindy Chang	～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	SR0006		参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験								
4.2.1.2.1	CD19 protein sequence alignment and homology comparison across human, non-human primate, and mouse	Seamus Ragan	～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	RPT-0332		参考資料
4.2.1.2.2	JCAR017 CD19 species cross-reactivity analysis	Thomas J. Long	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	RPT-0279		評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.1.2.3	Assessment of FMC63 scFv-Fc binding profile using a human plasma membrane protein cell array	Jim Freeth	～ 20[redacted]	[redacted] nited Kingdom	海外	RPT-0365		参考資料
4.2.1.2.4	CD19 expression in human tumors and normal tissues	Seamus Ragan	～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	RPT-0333		参考資料
4.2.1.3　安全性薬理試験								
	該当なし							
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験								
	該当なし							

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1.1（4.2.1.1.11 と同一）	Efficacy evaluation of JCAR017 processes 3.0 and 4.0 in NOD-*scid* IL-2Rg^{null} mice engrafted with Raji Burkitt's lymphoma cells	Jon C. Jones Alexander Baturevych Dina Alcorn Lei Wang	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	RPT-0433		参考資料
4.2.2.2　吸収								
4.2.2.2.1（4.2.1.1.11及び 4.2.2.1.1 と同一）	Efficacy evaluation of JCAR017 processes 3.0 and 4.0 in NOD-*scid* IL-2Rg^{null} mice engrafted with Raji Burkitt's lymphoma cells	Jon C. Jones Alexander Baturevych Dina Alcorn Lei Wang	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	RPT-0433		参考資料
4.2.2.3　分布								
	該当なし							
4.2.2.4　代謝								
	該当なし							
4.2.2.5　排泄								
	該当なし							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
	該当なし							
4.2.2.7　その他の薬物動態試験								
	該当なし							

4.2.3　毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験								
	該当なし							
4.2.3.2　反復投与毒性試験								
	該当なし							
4.2.3.3　遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1　*In vitro* 試験								
4.2.3.3.1.1	Genomic mapping of lentiviral integration sites in JCAR017 cryopreserved drug product	Timothy Johnstone	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] USA	海外	RPT–00452		参考資料
4.2.3.3.2　*In vivo* 試験								
	該当なし							
4.2.3.4　がん原性試験								
4.2.3.4.1　長期がん原性試験								
	該当なし							
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験								
	該当なし							
4.2.3.4.3　その他の試験								
4.2.3.4.3.1	60-Day In Vitro CAR T Cell Proliferation Study	Amanda Lucchini	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] USA	海外	8398350	GLP	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
	該当なし							
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
	該当なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
	該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験								
	該当なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
	該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
	該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
	該当なし							
4.2.3.7.4 依存毒性試験								
	該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
	該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
	該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験								
4.2.3.7.7.1	A Tissue Cross-Reactivity Study of C03 and G01S in Normal Human Tissues	James T. Raymond	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] USA	海外	RPT-0479	GLP	評価資料

4.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
4.3.1	Bakken AM. Cryopreserving human peripheral blood progenitor cells. Cuvrent Stem Cell Research & Therapy. 2006;1(1):47-54.
4.3.2	Benjamin JE, Stein AS. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Ther Adv Hematol. 2016;7(3):142-56.
4.3.3	Brady T, Agosto LM, Malani N, Berry CC, O'Doherty U, Bushman F. HIV integration site distributions in resting and activated CD4+ T cells infected in culture. AIDS. 2009; 23(12):1461-71.
4.3.4	Cattoglio C, Maruggi G, Bartholomae C, Malani N, Pellin D, Cocchiarella F, et al. High-definition mapping of retroviral integration sites defines the fate of allogeneic T cells after donor lymphocyte infusion. PLoS One. 2010;5(12):e15688.
4.3.5	Church SE, Jensen SM, Antony PA, Restifo NP, Fox BA. Tumor-specific CD4+ T cells maintain effector and memory tumor-specific CD8+ T cells. Eur J Immunol. 2014;44(1):69-79.
4.3.6	Cornetta K, Duffy L, Turtle CJ, Jensen M, Forman S, Binder-Scholl G, et al. Absence of Replication-Competent Lentivirus in the Clinic: Analysis of Infused T Cell Products. Mol Ther. 2018; 26(1):280-8.
4.3.7	Cruz-Guilloty F, Pipkin ME, Djuretic IM, Levanon D, Lotem J, Lichtenheld MG, et al. Runx3 and T-box proteins cooperate to establish the transcriptional program of effector CTLs. J Exp Med. 2009; 206(1): 51-9.
4.3.8	de la Torre JC, Surgeon JW, Ernest T, Wollmann R. Subacute toxicity of intravenous dimethyl sulfoxide in rhesus monkeys. J Toxicol Environ Health. 1981;7(1):49-57.
4.3.9	DeMarini DM, Lawrence BK, Brooks HG, Houk VS. Compatibility of organic solvents with the Microscreen prophage-induction assay: solvent-mutagen interactions. Mutat Res. 1991;263(2):107-13.
4.3.10	De Oliveira SN, Wang J, Ryan C, Morrison SL, Kohn DB, Hollis RP. A CD19/Fc fusion protein for detection of anti-CD19 chimeric antigen receptors. J Transl Med. 2013;11:23.
4.3.11	Dull T, Zufferey R, Kelly M, Mandel RJ, Nguyen M, Trono D, Naldini L. A third-generation lentivirus vector with a conditional packaging system. J Virol. 1998;72(11):8463-71.
4.3.12	Erwig LP, Henson PM. Clearance of apoptotic cells by phagocytes. Cell Death and Differentiation. 2008;15: 243–50.
4.3.13	Feldschuh J, Enson Y. Prediction of the normal blood volume. Relation of blood volume to body habitus. Circulation. 1977;56(4 Pt 1):605-12.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
4.3.14	Ferm VH. Congenital malformations induced by dimethyl sulphoxide in the golden hamster. J Embryol Exp Morphol. 1966;16(1):49-54.
4.3.15	Fleury I, Chevret S, Pfreundschuh M, Salles G, Coiffier B, van Oers MH, Gisselbrecht C, et al. Rituximab and risk of second primary malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2016;27(3):390-7.
4.3.16	Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies. CNS Drugs. 2018;32(12):1091-101.
4.3.17	Hakura A, Mochida H, Yamatsu K. Dimethyl sulfoxide (DMSO) is mutagenic for bacterial mutagenicity tester strains. Mutat Res. 1993;303(3):127-33.
4.3.18	Hendriks J, Xiao Y, Rossen JW, van der Sluijs KF, Sugamura K, Ishii N, et al. During viral infection of the respiratory tract, CD27, 4-1BB, and OX40 collectively determine formation of CD8+ memory T cells and their capacity for secondary expansion. J Immunol. 2005;175(3):1665-76.
4.3.19	Jang IK, Lee ZH, Kim YJ, Kim SH, Kwon BS. Human 4-1BB (CD137) signals are mediated by TRAF2 and activate nuclear factor-κB. Biochem Biophys Res Commun. 1998;242(3):613-20.
4.3.20	Josephs SF, Ichim TE, Prince SM, Kesari S, Marincola FM, Escobedo AR, et al. Unleashing endogenous TNF-alpha as a cancer immunotherapeutic. J Transl Med. 2018;16(1):242.
4.3.21	Karlsson H, Svensson E, Gigg C, Jarvius M, Olsson-Strömberg U, Savoldo B, et al. Evaluation of intracellular signaling downstream chimeric antigen receptors. PLoS One. 2015;10(12):e0144787.
4.3.22	Kawalekar OU, O' Connor RS, Fraietta JA, Guo L, McGettigan SE, Posey AD Jr, et al. Distinct signaling of coreceptors regulates specific metabolism pathways and impacts memory development in CAR T cells. Immunity. 2016;44(2):380-90
4.3.23	Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. J Clin Oncol. 2015;33(6):540-9.
4.3.24	Kranick S, Phan G, Kochenderfer J, Rosenberg S, Nath A. Aphasia as a complication of CD19-targeted chimeric antigen receptor immunotherapy. Neurology. 2014;82(10 Suppl.):S52.006.
4.3.25	Lee HW, Nam KO, Park SJ, Kwon BS. 4-1BB enhances CD8+ T cell expansion by regulating cell cycle progression through changes in expression of cyclins D and E and cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1. Eur J Immunol. 2003;33(8):2133-41.
4.3.26	Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-38.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
4.3.27	Leucadia™ (Fludarabine Phosphate for Injection, USP), Carlsbad, CA 92011 Leucadia Pharmaceuticals, 2014. Accessed May 2019.
4.3.28	McFee AF, Jauhar PP, Lowe KW, MacGregor JT, Wehr CM. Assays of three carcinogen/non-carcinogen chemical pairs for in vivo induction of chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei. Environ Mol Mutagen. 1989;14(4):207-20.
4.3.29	Milone MC, O'Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors. Leukemia. 2018;32(7):1529-41.
4.3.30	Mirkes PE. Cyclophosphamide teratogenesis: A review. Teratog Carcinog Mutagen. 1985;5(2):75-88.
4.3.31	Nadler LM, Anderson KC, Marti G, Bates M, Park E, Daley JF, et al. B4, a human B lymphocyte-associated antigen expressed on normal, mitogen-activated, and malignant B lymphocytes. J Immunol. 1983;131(1):244-50.
4.3.32	Nakamura S, Oda Y, Ugawa M. Induction of umu gene expression in Salmonella typhimurium TA1535/pSK1002 by dimethyl sulfoxide (DMSO). Mutat Res. 1990;229(1):11-5.
4.3.33	NCT02631044; Study 017001. Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001); ClinicalTrials.gov.
4.3.34	NCT03435796; Study GC-LTFU-001. Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated With Gene-Modified T Cells; ClinicalTrials.gov.
4.3.35	Nellan A, Lee DW. Paving the road ahead for CD19 CAR T cell therapy. Curr Opin Hematol. 2015;22(6):516-20.
4.3.36	Pearce EL, Mullen AC, Martins GA, Krawczyk CM, Hutchins AS, Zediak VP, et al. Control of effector CD8+ T cell function by the transcription factor Eomesodermin. Science. 2003;302(5647):1041-3.
4.3.37	Regan DM, Wofford JD, Wall DA. Comparison of cord blood thawing methods on cell recovery, potency, and infusion. Transfusion. 2010;50(12):2670-5.
4.3.38	Rituxan®, 2018 (Rituximab), South San Francisco, CA, USA; Genentech. Accessed May 2019.
4.3.39	RPT-001585; Cryostor CS10-Specification Justification Report.
4.3.40	RPT-001911; Human Serum Albumin and HEPES Toxicology Monograph.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
4.3.41	Sabbagh L, Snell LM, Watts TH. TNF family ligands define niches for T cell memory. Trends Immunol. 2007;28(8):333-9.
4.3.42	Schriever F, Freedman AS, Freeman G, Messner E, Lee G, Daley J, et al. Isolated human follicular dendritic cells display a unique antigenic phenotype. J Exp Med. 1989;169(6):2043-58.
4.3.43	Smith, KA. Interleukin-2: inception, impact, and implications. Science. 1988; 240(4856),1169-76.
4.3.44	Sommermeyer D, Hudecek M, Kosasih PL, Gogishvili T, Maloney DG, Turtle CJ, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo. Leukemia. 2016;30(2):492-500.
4.3.45	Sommermeyer D, Hill T, Shamah SM, Salter AI, Chen Y, Mohler KM, et al. Fully human CD19-specific chimeric antigen receptors for T-cell therapy. Leukemia. 2017;31(10):2191-9.
4.3.46	Spolski R, Li P, Leonard WJ. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy. Nat Rev Immunol. 2018;18(10):648-59.
4.3.47	Sun JC, Bevan MJ. Defective CD8 T cell memory following acute infection without CD4 T cell help. Science. 2003;300(5617):339-42.
4.3.48	Uckun FM, Jaszcz W, Ambrus JL, Fauci AS, Gajl-Peczalska K, Song CW, et al. Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins. Blood. 1988;71(1):13-29
4.3.49	Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics: Tissue-based map of the human proteome. Science. 2015;347(6220):1260419.
4.3.50	Vinay DS, Kwon BS. Role of 4-1BB in immune responses. Semin Immunol. 1998;10(6):481-9.
4.3.51	Wallach J. Interpretation of diagnostic tests: a synopsis of laboratory medicine. 5th ed. Boston (MA): Little, Brown and Co.;1992.
4.3.52	Walles SAS, Erixon K. Single-strand breaks in DNA of various organs of mice induced by methyl methanesulfonate and dimethylsulfoxide determined by the alkaline unwinding technique. Carcinogenesis. 1984;5(3):319-23.
4.3.53	Wang GP, Ciuffi A, Leipzig J, Berry CC, Bushman FD. HIV integration site selection: Analysis by massively parallel pyrosequencing reveals association with epigenetic modifications. Genome Res. 2007; 17(8), 1186-94.
4.3.54	Wangenheim J, Bolcsfoldi G. Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis. 1988;3(3):193-205.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
4.3.55	Wang X, Chang WC, Wong CW, Colcher D, Sherman M, Ostberg JR, et al. A transgene-encoded cell surface polypeptide for selection, in vivo tracking, and ablation of engineered cells. Blood. 2011;118(5):1255-63.
4.3.56	Willson JE, Brown DE, Timmens EK. A toxicologic study of dimethyl sulfoxide. Toxicol Appl Pharmacol. 1965;7:104-12.
4.3.57	Zambelli A, Poggi G, Da Prada G, et al. Clinical toxicity of cryopreserved circulating progenitor cells infusion. Anti Cancer Res. 1998;18(6B):4705-8.
4.3.58	RPT-001479; Elimination of JCAR017 T Cells with cetuximab and effect on anti-tumor efficacy in NOD-scid IL2Rgnull mice engrafted with Raji Burkitt's Lymphoma cells.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3　*In vitro* －*In vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.1.4.1	Study # 20081243 Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-JCAR017 Antibodies in Human Plasma (K2EDTA)	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.2	Study # 20082216 Clinical Anti-drug Antibody Sample Analysis Report for “An Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-JCAR017 Antibodies in Human Plasma (K2EDTA) in Support of Clinical Protocol 017001”	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.3	Study # 20081239 Validation of a Flow Cytometry Method for the Detection of JCAR017 T Cells in Human Peripheral Blood (EDTA)	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.4	Study # JCAR017-017001-Limit-of-Detection Determination of CAR T cell Enumeration Limit of Detection from the Flow Cytometry Method for the Detection of JCAR017 T Cells in Human Peripheral Blood	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.1.4.5	Study # JCAR017-017001-Flow PK Analytical Report Flow Persistence & Enumeration Analytical Report	Celgene	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.6	Study # 20081241 Validation of Real-Time PCR Assay for the Quantitative Determination of [redacted] and [redacted] in Human Samples	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.7	Study # 20082214 Clinical qPCR Sample Analysis Report for “Quantitative PCR (qPCR) Analysis of CAR Vector DNA Persistence in Target Tissue Samples from A Phase 1, Multicenter, Open-Label Study of JCAR017, CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)”	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.8	Study # 18113-v4-20[redacted] [redacted] V-PLEX Plus Angiogenesis Panel 1 (Human) Kit (bFGF, Flt-1/VEGFR-1, PlGF, Tie-2, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D)	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.9	Study # RPT-00336 - Sample Analyses Report V-PLEX Screening Service 1 plus TGFb Triplex Custom Sample Testing Human vWF, Huma Screen Panel 3, Human Screen Panel 4, Human TBI Panel 3	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.10	Study # 18096-v6-20[redacted] [redacted] V-PLEX Plus Chemokine Panel 1 (Human) Kit (Eotaxin, Eotaxin-3, IL-8 [HA], IP-10, MCP-1, MCP-4, MDC, MIP-1a, MIP-1b, TARC)	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.1.4.11	Study # 18095-v5-20[redacted] [redacted] V-PLEX Plus Cytokine Panel 1 (Human) Kit (GM-CSF, IL-12/IL-23p40, IL-15, IL-16, IL-17A, IL-1a, IL-5, IL-7, TNF-b)	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.12	Study # 18094-v4-20[redacted] [redacted] V-PLEX Plus Proinflammatory Panel 1 (Human) Kit (IFN-g, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-a)	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.13	Study # 18183-v5-20[redacted] [redacted] R-PLEX Ang1-2 (Human) Singleplex Assay	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.14	Study # 18187-v1-20[redacted] [redacted] U-Plex Biomarker Group 2 TGFb Multiplex Assay	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.15	Study # 18112-v4-20[redacted] [redacted] V-PLEX Plus Vascular Injury Panel 2 (Human) Kit (CRP, ICAM-1, SAA, VCAM-1)	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.16	Study # 06-VP-Qualification Protocol 1.1-Sample Analyses Report Qualification of SOP VP-10-15, Quantitative Real Time PCR Assay for Viral Vector Target Sequences. Protocol Number 06-VP-qualificaiton Protocol 1.1	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.17	Study # 20114897 Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-JCAR017 Antibodies in Human Serum	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	－	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.1.4.18	Report # 39499 Validation of a Flow Cytometry Analytical Method for the Detection of JCAR017 T Lymphocytes in Human Peripheral Blood Samples	[redacted]	20[redacted]	英国	海外	－	評価資料
5.3.1.4.19	Study # JCAR017-DMPK-2949 Qualification of an Interferon Gamma ELISPOT Assay for the Detection of Cytotoxic T-Cells Directed Against the JCAR017 Chimeric Antigen Receptor Extra-Cellular Domain in Human PBMC	[redacted]	20[redacted]	英国	海外	－	評価資料

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.3.5.1	Pharmacokinetic Modeling and Simulation to Support the Development of JCAR017	Celgene	20[redacted]	米国	海外	－	参考資料

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.4.2.1	JCAR017-017001-ClinPharm - Clinical Pharmacology Report for Study 017001: A Phase 1, Multicenter, Open-label Study of JCAR017, CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	Celgene	2016.1～2019.4	米国	海外	－	評価資料
5.3.4.2.2	Updated JCAR017-017001-ClinPharm - Clinical Pharmacology Report for Study 017001: A Phase 1, Multicenter, Open-label Study of JCAR017, CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	Celgene	2016.1～2019.8	米国	海外	－	評価資料

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.5.2.1	017001 - A Phase I, Multicenter, Open-Label Study of JCAR017, CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, for Relapsed and Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	Celgene	2016.1～2019.4	米国	海外	－	評価資料
5.3.5.2.2	Updated Clinical Study Report: 017001 - A Phase I, Multicenter, Open-Label Study of JCAR017, CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, for Relapsed and Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	Celgene	2016.1～2019.8	米国	海外	－	評価資料
5.3.5.2.3	JCAR017-BCM-001 - A Phase 2, Single-Arm, Multi-Cohort, Multi-Center Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects with Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	Celgene	2018.6～2019.9	日本、欧州	国際共同	－	評価資料

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Safety	Celgene	―	―	海外	―	―
5.3.5.3.2	3-month Safety Update	Celgene	―	―	海外	―	―
5.3.5.3.3	Integrated Summary of Safety EU申請用	Celgene	―	―	海外	―	―

5.3.5.4　その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.5.4.1	JCAR017-017001 Clinical Outcomes Across Manufacturing Process Versions (CLOVER) Report	Celgene	―	―	海外	―	―
5.3.5.4.2	JCAR017-017001 Dosing Variance Explanatory Report (DOVER)	Celgene	―	―	海外	―	―
5.3.5.4.3	JCAR017-017001 Patient Reported Outcomes Report	Celgene	―	―	海外	―	―
5.3.5.4.4	JCAR017 Systematic Literature Review	Celgene	―	―	海外	―	―
5.3.5.4.5	JCAR017-017001 - Additional Ad-Hoc	Celgene	―	―	海外	―	―

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.7.1　主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1	017001症例一覧表 Updated 017001症例一覧表 JCAR017-BCM-001症例一覧表	－	－	－	－	－	評価資料
5.3.7.2　有害事象症例一覧表							
5.3.7.2	017001有害事象症例一覧表 Updated 017001有害事象症例一覧表 JCAR017-BCM-001有害事象症例一覧表	－	－	－	－	－	評価資料
5.3.7.3　重篤な有害事象症例一覧表							
5.3.7.3	017001重篤な有害事象症例一覧表 Updated 017001重篤な有害事象症例一覧表 JCAR017-BCM-001重篤な有害事象症例一覧表	－	－	－	－	－	評価資料
5.3.7.4　臨床検査値異常変動症例一覧表							
5.3.7.4	017001臨床検査値異常変動症例一覧表 Updated 017001臨床検査値異常変動症例一覧表 JCAR017-BCM-001臨床検査値異常変動症例一覧表	－	－	－	－	－	評価資料

5.4 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
5.4.1	一般社団法人 日本血液学会 編．造血器腫瘍診療ガイドライン．2018 年版．金原出版株式会社；2018.
5.4.2	ノバルティスファーマ株式会社．キムリア®点滴静注 インタビューフォーム．2019年5月改訂
5.4.3	ノバルティスファーマ株式会社．キムリア®点滴静注 添付文書．2019年4月作成
5.4.4	Abramson J, Gordon L, Palomba M, Lunning M, Arnason J, Forero-Torres A, et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. J Clin Onc. 2018;36(15_suppl):7505.
5.4.5	Adusumilli PS, Cherkassky L, Villena-Vargas J, Colovos C, Servais E, Plotkin J, et al. Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting CD4-dependent tumor immunity. Sci Transl Med. 2014;6(261):261ra151.
5.4.6	Ahmed MA, Chihara D, Vargas N, Ma L, Fayad LE, Oki Y, et al. Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma after second salvage therapy: MD Anderson experience. Hematological Oncology. 2015;33:279-80.
5.4.7	Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008;58(3):174-82.
5.4.8	Ariza-Heredia, EJ, Granwehr BP, Viola GM, Bhatti M, Kelley JM, Kochenderfer J, et al. False-positive HIV nucleic acid amplification testing during CAR T-cell therapy. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017;88(4):305-7.
5.4.9	Bhatia S, Bauer F, Bilgrami SA. Candidiasis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 2003;37(11):e161–6.
5.4.10	Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. Mol Ther Oncolytics. 2016;3:16011.
5.4.11	Bos R, Sherman LA. CD4+ T-cell help in the tumor milieu is required for recruitment and cytolytic function of CD8+ T lymphocytes. Cancer Res. 2010;70(21):8368-77.
5.4.12	Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. Blood Rev. 2019;34:45-55.
5.4.13	Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, Ferrant A, d'Agay MF, Baumelou E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. Am J Surg Pathol. 1996;20(7):877-88.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
5.4.14	Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-67.
5.4.15	Cheson BD, Vena DA, Foss FM, Sorensen JM. Neurotoxicity of purine analogs: a review. J Clin Oncol. 1994;12(10):2216-28.
5.4.16	Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol. 2014;164(4):536-45.
5.4.17	Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J, et al. Late events after treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T-cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; pii: S1083-8791(19)30517-8. [Epub ahead of print]
5.4.18	Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol. 2014;32(31):3490-96.
5.4.19	Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B cell lymphoma: results from the international SCHOLAR 1 study. Blood. 2017;130(16):1800-8.
5.4.20	Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet. 2013;381(9880):1817-26.
5.4.21	Davila ML, Sadelain M. Biology and clinical application of CAR T cells for B cell malignancies. Int J Hematol. 2016:104(1):6-17.
5.4.22	Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med. 2014;6(224):224ra25.
5.4.23	DeAngelo DJ, Ghobadi A, Park JH, Dinner SN, Mannis GN, Lunning MA, et al. Clinical outcomes for the phase 2, single-arm, multicenter trial of JCAR015 in adult B-ALL (ROCKET study). [abstract]. J Immunotherapy Cancer. 2017a:5(Suppl 2):116.
5.4.24	DeAngelo DJ, Ghobadi A, Park JH, Dinner SN, Mannis GN, Lunning MA, et al. Clinical outcomes for the phase 2, single-arm, multicenter trial of JCAR015 in adult B-ALL (ROCKET study). [poster]. Presented at Society for Immunotherapy of Cancer Annual Meeting; 2017b Nov 8-12; National Harbor, MD.
5.4.25	Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Curr Hematol Malig Rep. 2014;9:273–83.
5.4.26	Food and Drug Administration (FDA). Summary basis for regulatory action – Yescarta; 18 Oct 2017. Accessed June 02, 2019. https://www.fda.gov/media/108788/download.
5.4.27	Food and Drug Administration (FDA). Summary basis for regulatory action – Kymriah; 13 Apr 2018. Accessed June 02, 2019. https://www.fda.gov/media/113215/download.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
5.4.28	Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. Blood. 2017;129(25):3322-31.
5.4.29	Gascoyne RD. The pathology of transformation of indolent B cell lymphomas. Hematol Oncol. 2015;33(Suppl 1):75-9.
5.4.30	Gilbert MJ. Severe neurotoxicity in the Phase 2 trial of JCAR015 in adult B-ALL (ROCKET Study): analysis of patient, protocol and product attributes. Presentation given at Society for Immunotherapy of Cancer Annual Meeting; 2017 Nov 8-12; National Harbor, MD.
5.4.31	Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28(27):4184-90.
5.4.32	Gleeson M, Counsell N, Cunningham D, Chadwick N, Lawrie A, Hawkes EA, et al. Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial. Ann Oncol. 2017;28(10):2511-6.
5.4.33	Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. Cancer Discov. 2017;7(12):1404-19.
5.4.34	Herr MM, Barr PM, Rich DQ, Mohile N. Clinical features, treatment, and survival of secondary central nervous system lymphoma. Blood. 2014:124(21):5389.
5.4.35	Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TF, Bernd HW, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2013;121(12):2253-63.
5.4.36	Ibrahim T, Assi T, Lazarovici J, Annereau M, Ghez D, Michot JM, et al. Non-Effectiveness of using RICE post RDHAP or RDHAP post rice after failure of first line salvage therapy in DLBCL patients who are eligible for ASCT [abstract]. Blood. 2018;132(Suppl 1):4226.
5.4.37	Jacobson CA, Hunter B, Armand P, Kamihara Y, Ritz J, Rodig SJ, et al. Axicabtagene ciloleucel in the real world: outcomes and predictors of response, resistance and toxicity. Blood. 2018;132(Suppl 1):92.
5.4.38	Kochenderfer JN, Kassim SH, Somerville R, Dudley ME, Carpenter RO, Lu L, et al. 765. Treatment of Chemotherapy-Refractory B-Cell Malignancies with Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells. Molecular Therapy. 2014;22(1_suppl):S295.
5.4.39	Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, Wilson WH, Spaner DE, Maric I, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. Blood. 2012;119(12):2709-20.
5.4.40	Kumar B, Aleem S, Saleh H, Petts J, Ballas ZK. A personalized diagnostic and treatment approach for macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. J Clin Immunol. 2017;37(7):638–43.
5.4.41	Kuruvilla J, Savona M, Baz R, Mau-Sorensen PM, Gabrail N, Garzon R, et al. Selective inhibition of nuclear export with selinexor in patients with non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;129(24):3175-83.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
5.4.42	Kymriah [Summary of Product Characteristics]. Surrey, United Kingdom: Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.; 2018. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/9456/smpc.
5.4.43	KYMRIAH™ (tisagenlecleucel). [Package Insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018. Available from: https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/kymriah.pdf.
5.4.44	Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014;124(2):188-95. Erratum in: Blood. 2015;126(8):1048 and 2016;128(11):1533.
5.4.45	Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-38.
5.4.46	Laetsch TW, Maude SL, Milone MC, Davis KL, Krueger J, Cardenas AM, et al. False-positive results with select HIV-1 NAT methods following lentivirus-based tisagenlecleucel therapy. Blood. 2018;131(23):2596-8.
5.4.47	Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole O, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):31-42.
5.4.48	Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T Cell Therapy in refractory aggressive lymphoma. Mol Ther. 2017;25(1):285-95.
5.4.49	Montoto S. Treatment of patients with transformed lymphoma. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:625-30.
5.4.50	Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). Lancel Haematol. 2019;6(5):e254-65.
5.4.51	Mottok A, Hung SS, Chavez EA, Woolcock B, Telenius A, Chong LC, et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2019;134(10):802-13.
5.4.52	Nastoupil LJ, Jain MD, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, et al. Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: real world experience. Blood. 2018;132(Suppl 1):91.
5.4.53	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®): B-cell Lymphomas; V.3. 2019.
5.4.54	Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2017a;377(26):2531-44.
5.4.55	Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med [supplementary appendix]. 2017b.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
5.4.56	Ooka K, Lim JK. Treatment of hepatitis C in patients undergoing immunosuppressive drug therapy. J Clin Transl Hepatol. 2016;4(3):206-27.
5.4.57	Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31(17):2103-9.
5.4.58	Pedersen-Bjergaard J; Andersen MK, Christiansen DH. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Blood. 2000;95(11):3273-9. Erratum in: Blood 2000;96(5):1680.
5.4.59	Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a Phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 2012;13(7):696-706.
5.4.60	Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, Derigs HG, Kravchenko S, Singer JW, et al. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. Br J Haematol. 2016;174(5):692-9.
5.4.61	Prowell TM. Theoret MR, Pazdur R. Seamless oncology-drug development. N Engl J Med. 2016;374(21):2001-3.
5.4.62	Radivoyevitch T, Dean RM, Shaw BE, Brazauskas R, Tecca HR, Molenaar RJ, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after autotransplants for lymphomas and plasma cell myeloma. Leuk Res. 2018;74:130-6.
5.4.63	Riddell SR, Sommermeyer D, Berger C, Liu LS, Balakrishnan A, Salter A, et al. Adoptive therapy with chimeric antigen receptor-modified T cells of defined subset composition. Cancer J. 2014;20(2):141-4.
5.4.64	Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. Cancer Discov. 2013;3(4):388-98.
5.4.65	Salter AI, Ivey RG, Kennedy JJ, Voillet V, Rajan A, Alderman EJ, et al. Phosphoproteomic analysis of chimeric antigen receptor signaling reveals kinetic and quantitative differences that affect cell function. Sci Signal. 2018;11(544):eaat6753.
5.4.66	Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Discov. 2018;8(8):958-71.
5.4.67	Sarkozy C and Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties. Clin Cancer Res. 2013;19(7):1660-9.
5.4.68	Schulert G, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine directed therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(2):277–92.
5.4.69	Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2019;380(1):45-56.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
5.4.70	Schuster SJ, Maziarz RT, Ericson SG, Rusch ES, Signorovitch J, Romanov VV, et al. Consensus grading of cytokine release syndrome (CRS) in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL) treated with Tisagenlecleucel on the JULIET Study [abstract]. Blood. 2018;132(Suppl 1):4190.
5.4.71	Sehn LH, Kamdar M, Herrera AF, McMillan A, Flowers C, Kim WS, et al. Randomized phase 2 trial of polatuzumab vedotin (pola) with bendamustine and rituximab (BR) in relapsed/refractory (r/r) FL and DLBCL. [abstract]. J Clin Oncol. 2018:36(Suppl 15):7507.
5.4.72	Shrubsole C and Osborne W. How does oral DECC salvage chemotherapy compare with NICE approved Pixantrone? The Newcastle upon Tyne NHS Foundation Trust experience of using DECC oral chemotherapy as palliation in relapsed and refractory lymphoma. Br J Haematol. 2018;181:93.
5.4.73	Siddiqi T, Abramson JS, Li D, Brown W, Devries T, Dave K, et al. Patient characteristics and pre-infusion biomarkers of inflammation correlate with clinical outcomes after treatment with the defined composition, CD19-targeted CAR T cell product, JCAR017. [abstract]. Blood. 2017;130(Suppl 1):193.
5.4.74	Smith SD, Reddy P, Sokolova A, Chow VA, Lynch RC, Shadman MA, et al. Eligibility for CAR T-cell therapy: An analysis of selection criteria and survival outcomes in chemorefractory DLBCL. Am J Hematol. 2019;94(4):E117-20.
5.4.75	Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2017.
5.4.76	Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
5.4.77	Tholstrup D, Brown Pde N, Jurlander J, Bekker Jeppesen P, and Groenvold M. Quality of life in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-dense chemotherapy is only affected temporarily. Leuk Lymphoma. 2011;52(3):400-8.
5.4.78	Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v116-25.
5.4.79	Toes RE, Ossendorp F, Offringa R, Melief CJ. CD4 T cells and their role in antitumor immune responses. J Exp Med. 1999;189(5):753-6.
5.4.80	Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. J Clin Invest. 2016;126(6):2123-38.
5.4.81	Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. Sci Transl Med. 2016;8(355):355ra116.
5.4.82	Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol. 2014;93(3):403-9.
5.4.83	Van Den Neste E, Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Gill DS, Linch D, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients failing second-line R-DHAP or R-ICE chemotherapy included in The Coral Study. Blood. 2013;122(21):764.

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌
5.4.84	Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016;51(1):51-7.
5.4.85	Vose JM, Habermann TM, Czuczman MS, Zinzani PL, Reeder CB, Tuscano JM, et al. Single-agent lenalidomide is active in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma who received prior stem cell transplantation. Br J Haematol. 2013;162(5):639-47.
5.4.86	Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, Holte H, Delabie J, Smeland EB, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. Br J Haematol. 2012;156(2):225-33.
5.4.87	Wästerlid T, Mohammadi M, Smedby KE, Glimelius I, Jerkeman M, Bottai M, et al. Impact of comorbidity on disease characteristics, treatment intent and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study. J Intern Med. 2019;285(4):455-68.
5.4.88	YESCARTA [Summary of Product Characteristics]. Amsterdam, The Netherlands: Kite Pharma EU B.V. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf.
5.4.89	YESCARTA®. [Package Insert]. Santa Monica, CA: Kite Pharma, Inc; 2019. Available from: https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/yescarta/yescarta-pi.pdf.
5.4.90	Younes, A. Promising novel agents for aggressive B-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30(6):1229-37.
5.4.91	Yu ASL, Stubbs JR. Causes of hypophosphatemia. In Lam AQ, Goldfarb S, editors. UpToDate Inc [internet]; 2018 [accessed 2019 Aug 24]. Available from: https://www.uptodate.com.
5.4.92	Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Bartlett NL, Caimi PF, et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(6):650-61.
5.4.93	Zhao Z, Condomines M, van der Stegen SJC, Perna F, Kloss CC, Gunset G, et al. Structural design of engineered costimulation determines tumor rejection kinetics and persistence of CAR T cells. Cancer Cell. 2015:28(4):415-28.
5.4.94	Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V, Bouabdallah K, Walewski J, Majlis A, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (rrPMBCL): updated analysis of the Keynote-170 phase 2 trial [abstract]. Blood. 2017;130(Suppl 1):2833.