

Appendix 日米の個別品目の臨床開発経緯の要約

本Appendixは以下の公開情報を基に作成した。

日本：審査報告書・申請資料概要（2021年2月24日時点；<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0002.html>）

米国：Approved Cellular and Gene Therapy Products (Content current as of:02/05/2021, <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>)

目次

Appendix 日米の個別品目の臨床開発経緯の要約	1
1. 日本	3
● ジェイス	3
● ジャック	5
● ハートシート	7
● テムセルHS注	10
● キムリア点滴静注	13
● コラテジェン筋注用	16
● ステミラック注	19
● ネピック	22
● ゴルゲンスマ点滴静注	25
● イエスカルタ	28
2. 米国	30
● HPC, Cord Blood / AlloCORD	30
● HPC, Cord Blood / CLEVECORD	32
● HPC, Cord Blood / DUCORD	34
● Apligraf / Gintuit	36
● HPC, Cord Blood / Hemacord	39
● HPC, Cord Blood / HPC, Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank	41
● HPC, Cord Blood / HPC, MD Anderson Cord Blood Bank (MDACBB)	43
● HPC, Cord Blood / HPC, LifeSouth Community Blood Centers, Inc.	45
● HPC, Cord Blood / HPC, Bloodworks	47
● Talimogene laherparepvec / Imlygic	49
● Tisagenlecleucel / Kymriah	52
● Fibrocall Technologies / Laviv	55
● voretigene neparvovec-rzyl / Luxturna	58
● Autologous Cultured Chondrocytes on a Porcine Collagen Membrane / MACI	61
● Sipuleucel-T (consists of autologous peripheral blood mononuclear cells) / Provenge	64
● Brexucabtagene autoleucel / Tecartus	67
● Axicabtagene ciloleucel / Yescarta	70
● Onasemnogene abeparvovec-xioi / Zolgensma	73

1. 日本

● ジェイス

- (1) 本邦承認年／優先審査等：2007年（医療機器として承認）／該当せず
- (2) 適応：重症熱傷
- (3) 適応疾患概要：熱傷は種々の要因により皮膚に障害をきたした外傷性疾患であり，受傷面積に対応して死亡率が上昇し，Burn Index (BI=III度熱傷面積(%) + 1/2×II度熱傷面積(%)) 50台では65%を超し，BI50以上全体では86%に達するとの報告がある。熱傷はその障害が到達している深さにより，I度，浅達性II度，深達性II度，III度熱傷に分類され，深達性II度熱傷は，真皮層の一部に傷害が及ぶため上皮化に長期間（3～4週間）を要し，III度熱傷においては真皮層がほとんど残存しないことから上皮化は起こらない。上皮化により閉鎖されない創が存在すると創感染が原因となりIII度熱傷に移行する可能性等もあり，早期の創閉鎖が重要である。
- (4) 作用機序：本品は患者自身の皮膚組織から分離した表皮細胞をマウス胎児由来の3T3-J2細胞をフィーダーとして培養することにより，表皮細胞が重層化しシート状になったGreen型自家培養表皮である。重症熱傷患者の深達性II度熱傷又はIII度熱傷に対し。創を同種皮膚等で前処置した後，真皮層が存在する創面に適用され，生着・上皮化することにより傷を閉鎖する。
- (5) 臨床データパッケージ概略：国内2施設で本品の重症熱傷に対する有効性（表皮形成率）及び安全性の確認を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が実施され，評価資料として提出された。
- (6) 試験結果：有効性については，「極めて有効」（表皮形成率100%）1例，「有効」（表皮形成率50%）1例であった。安全性について，有害事象は2例に発現したが，本品との因果関係は「関係なし」とされた。
- (7) 主なレビューコメント
 - 1) 有効性について
機構は，2例での移植4週間後の表皮形成率の結果から，救命率の向上に寄与することは十分に期待できるものと判断し，対象疾患が標準治療の確立されていない重篤な疾患であることを鑑みると，現時点において本品を臨床現場に供することは妥当と判断した。
製造販売後においては，臨床試験において評価されていない，救命への寄与等を含めた長期の有効性に関する情報を収集し，迅速かつ適切に臨床現場に情報を提供することが必要であると判断した。
 - 2) 安全性について
機構は，提出された全有害事象を検討し，本品との因果関係が強く示唆される重篤な有害事象はないことを確認した。したがって，提出された資料の範囲からは，本品による重篤な有害事象の懸念は現時点までに得られておらず，重篤な広範囲熱傷を対象に本品を使用する上では，安全性上の大きな問題はないと考える。
治験の実施症例は全2例であり，そのうち1例は本品移植62日後に死亡，生存1例は基礎

疾患の悪化により退院後の通院を拒否したため、退院後の治療がなされておらず、安全性の情報に関しては極めて限定されているため、製造販売後に安全性に関する情報を適切に収集し注意喚起する必要があると考える。

(8) その他

本品は医療機器として承認（本承認）されているが、承認条件として製造販売後臨床試験の実施が条件となっていることから、参考として承認条件を記載する。

【承認条件】：

1. 本品の適応対象を適切に治療できる医療機関において、重症熱傷症例の治療に十分な知識・経験のある医師により、本品の有効性及び安全性を理解した上で用いられるよう、適切な措置を講じること。
2. 治験症例が極めて限られていることから、本品の有効性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告すること。
3. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関する情報を早期に収集し、その結果については定期的に報告すること。
4. 製造販売後臨床試験及び使用成績調査の結果等については、迅速に公開するとともに、使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。

● ジャック

- (1) 本邦承認年／優先審査等：2012年（医療機器として承認）／該当せず
- (2) 適応：膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く）の臨床症状の緩和。ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が4cm²以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。
- (3) 適応疾患概要：関節軟骨は、組織学的には軟骨細胞、コラーゲン、プロテオグリカン、水分等を含む細胞外マトリックスから構成される硝子軟骨であり、関節の静的及び動的負荷に耐えうる構造及び機能を有する。外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎のように、関節への過大な負荷により軟骨欠損を生じた場合、軟骨組織の修復能は低いために関節軟骨の自然修復は期待できず、疼痛、間接腫脹、関節可動域の制限等の臨床症状を呈し、長期的には、軟骨細胞の特性変化及び軟骨下骨の損傷などにより二次性の変形性関節症に移行する。膝関節の軟骨欠損の治療法としては、保存治療として温熱療法、冷療法及び両療法に併用して薬物療法が実施されるが、これらは対症療法でありその効果には限界がある。外科的治療法としては、関節デブリドマン、骨穿孔法、自家骨軟骨柱移植術が行われる。
- (4) 作用機序：軟骨細胞を含むアテロコラーゲンゲルにより欠損部を補綴する。本品中の軟骨細胞及び軟骨細胞が産生する軟骨基質により、軟骨組織が修復される。
- (5) 臨床データパッケージ概略：国内5施設で実施された、本品の有効性、安全性及び有用性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験（32名に本品移植）の成績が評価資料として、国内臨床試験に登録された被験者の長期安全性に関する調査結果等、及び国内で実施された臨床研究1件が参考資料として提出された。
- (6) 試験結果：有効性の主要評価項目として、術前と観察終了時（移植12カ月後）での「有効性評価判定基準（※詳細は審査報告書参照）」で「極めて有効」、「有効」、「どちらとも言えない」、「無効」により評価され、評価対象症例30例中25例で「極めて有効」、3例で「有効」、2例で「どちらとも言えない」と判断された。安全性の検討では、対象症例32例中、「極めて安全」は29例、「安全」は2例、「安全性に疑問あり」は1例であった。
- (7) 主なレビューコメント
 - 1) 有効性について
本臨床試験においては、有効性評価を本来であれば別々に行うべき対象疾患と疾患部位が混在する集団として設定されており、対象疾患の特性の違いに応じた本品の適切な有効性評価がなされていないため、提出された臨床試験成績から申請者が想定する適応症に対する本品の有効性を評価することは困難と判断する。
本品による軟骨の再生を裏付けるデータは示されておらず、また、本品移植後12カ月後以降において患者の経過に影響を及ぼす本品の影響について評価していない点が課題として残るものの、本品移植12カ月後の時点において、少なくとも症例毎の有効性評価対象とした被験者において臨床的意味のある臨床症状スコアの改善傾向が認められたと考える。
 - 2) 安全性について
機構は、本臨床試験の対象患者に報告された全有害事象において、本品との関連が強く示

唆される重大な不具合を認めない点、発症した事象が自然経過あるいは何らかの治療によって軽快又は治癒を認めている点を考慮すると、移植 12 カ月後まで本品の安全性については忍容可能と考える。

評価対象とされた症例は少数例であり、安全性のデータが限られていることを考慮すると、今後さらに情報を収集する必要があると考える。

(8) その他

本品の承認申請及び審査過程での経緯に関する機構コメントを参考として記載する。再生医療等製品の開発には製薬企業以外にも、アカデミアはじめ多くのステークホルダーが関与しており、医師主導治験や臨床研究の試験成績を承認申請資料として提出されるケースが想定されるため、申請者の適切な体制構築にも十分に留意されたい。

「本品の承認申請時の資料においては、承認審査における重要な事項に関する情報・説明が不足していた。機構は、審査にあたっては、これらの事項について逐一申請者に説明を求めたが申請者から適切な回答が提出されず、申請内容及び論点の整理を進めることに長期間を要した。本品の開発目的は「軟骨組織の修復」として申請されたが、品質試験における培養軟骨細胞に関する特性解析等や、非臨床試験における本品の効力又は効果を考察するための詳細な組織評価等が行われておらず、軟骨組織の修復に関連する特性及び機能に関するデータが提出されていなかったため、申請者が主張する根拠の説明を確認することに時間を要した。また、本品の製造工程中で使用する原材料の生物由来原料基準への適合性が確認されずに申請されたこと、申請後に原材料の切り替えに伴う必要な対応が適切に行われなかったことも審査に時間を要した原因であったと考える。また、提出された臨床試験は試験デザインに問題点があり、提出された臨床試験成績から本品の有効性及び臨床的位置付けを評価することは困難であるとの機構の判断が専門委員により支持されたことを踏まえ、申請者に対して本品の有効性、安全性及び臨床的位置付けに関して再度検討を指示したが、問題解決の適切な対応はなされなかった。結果として、専門協議において指摘が出された後に、症例毎の有効性の検討を機構自らがを行い、本品の臨床的位置づけを見出す可能性について検討を行ったことも、審査時間を要した原因であったと考える。機構は、申請品目に対する承認審査の判断を行う際の重要な事項について、申請者からの論理的な説明なしに審査を効率的に進めて結論を導くことは難しいと考える。申請者には自身の対応の不十分さを認識し、今後は万全の体制を構築して承認申請に臨むことを望む。また、臨床試験成績に関しては、GCP 上、適切性を欠いて収集・作成された資料が存在した。臨床試験に係わる手続や実施管理の不手際が二度と起こらないよう、申請者は GCP 遵守に傾注する必要があると考える。」

● ハートシート

- (1) 本邦承認年／優先審査等：2015年（条件及び期限付承認；期限5年）／該当せず
- (2) 適応：下記の基準のすべてを満たす、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療
＜対象とする心不全の状態＞
 - ・NYHA 心機能分類がⅢ又はⅣ度
 - ・安静時における左室駆出率が35%以下
- (3) 適応疾患概要：標準的な薬物療法が奏功しない重症心不全患者に対する治療法としては、現在では心臓再同期療法（CRT）や外科的治療として僧帽弁形成術や左室形成術が行われている。CRTは中等度又は重度の心不全患者が適応とされるが、3割程度のnon-responderが存在することが知られている。僧帽弁形成術や左室形成術は病態改善につながる有効な手術ではあるが、適応が限られており外科的侵襲も大きい。また、末期的な重症心不全患者に対しては、左心補助人工心臓（LVAD）の装着が有効であるが、心臓移植の適応のある患者に対して心臓移植までの橋渡しとしてのみ認められているため、移植心ドナーが限られ心臓移植の適応が従来の治療法では救命の期待が持てない重症患者に限られている本邦においては、適応となる患者は限られている。
- (4) 作用機序：本品は、開胸手術により心臓表面に対してシート状の細胞として適用する再生医療等製品である。骨格筋芽細胞シートによる左室収縮能の改善効果は、ミニブタモデルでの非臨床試験で確認され、臨床試験における有効性評価は限定的であるものの、心機能の進行性の低下が想定されるような重症心不全患者において、左室駆出率（LVEF）、ニューヨーク心臓協会（NYHA）による心機能分類、運動耐容能等の総合的評価による改善傾向や死亡イベントの回避等、重症心不全の進展を抑制する可能性があることを示唆する結果が得られている。現時点で、作用機序の詳細は明らかにされていない。
- (5) 臨床データパッケージ概略：国内3施設で実施された、本品の有効性評価法の妥当性及び安全性の確認、並びに多施設における移植手技の実施可能性の確認が目的で実施された多施設共同非盲検非対照試験（7名に本品移植）の成績が評価資料として、国内で実施された臨床研究2試験の成績が参考資料として提出された。
- (6) 試験結果：有効性の主要評価項目として、移植後26週目の心プールシンチグラフィ検査によるLVEFの変化量とされ、事前に設定されたLVEFの変化量に基づく改善度の判定基準「悪化」、「維持」、「改善」により、「維持」又は「改善」と判定された症例が「有効症例」と定義された。評価対象7例のうち、「悪化」2例、「維持」5例、「改善」0例と判定され、「有効症例」は7例中5例であった。安全性について、有害事象の発現頻度は100%（7/7例）であり、重篤な有害事象は3例3件認められた。うち、心不全の1件が本品との因果関係は否定できないと判断された。
- (7) 主なレビューコメント
 - 1) 有効性について
申請者が設定した「改善」、「維持」、及び「悪化」の各判定基準の臨床的意義は必ずしも明

確ではないが、国内治験の対象患者が心機能の進行性の低下が想定されるような重症心不全患者であることを考慮すると、本品が臨床的に有効である可能性を示唆しているものと考ええる。

改善傾向が認められた評価指標について、専門家で構成された第三者委員会による症例個別の総合的な評価で改善傾向にあることが支持された症例もあることから、本品移植後に臨床的に改善が認められた症例も存在することを示す成績であったと考える。

(データベースからのマッチング抽出に基づく) CRT の適応となるような重症心不全例の予後と比較すると、少なくとも、国内治験対象患者の予後は劣るものではないと考えられ、臨床的な本品の有効性が期待できることを示唆するものと考ええる。ただし、この結果は同一試験内における比較結果ではなく、あくまでも参考としての考察である点には留意する必要がある。

2) 安全性について

機構は、本品の使用に際して生じるリスクについて、緊急時に十分対応できる医療機関において、本品の使用に関し申請者が実施する講習会を受講した、十分な知識・経験を持つ医師の下で、周術期管理等の適切な対応が可能な体制下で本品を使用することが必要であり、適切な対応がとられるのであれば、本品の安全性については忍容可能であると判断した。

本品移植後に認められた結腸癌及び肺癌について、本品がこれらの悪性腫瘍の発生及び増悪に与えた影響は現時点では不明と考える。また、臨床試験の観察期間が短期間であったことから、長期的な悪性腫瘍発現のリスクについては現時点では評価できない。したがって、製造販売後には、本品適用後の悪性腫瘍の発現について、さらに情報収集する必要があると考える。

(8) その他

本品は本邦で最初の「条件及び期限付承認」となった品目であり、承認条件となった製造販売後承認条件評価に関する審査過程のコメント（特に外部対照群の設定、利用に関するもの）を参考として記載する。

「当該製造販売後承認条件評価計画は、使用成績調査により得られた本品移植後の生命予後、外部対照として本品の適応に該当するが本品を使用しなかった症例の生命予後と比較して評価するデザインであり、主要評価項目である心臓疾患関連死までの期間が対照群に比し統計学的に有意に延長した場合、本品の有効性が認められたと判断することとなる。本来であれば、生命予後による評価は、無作為化した同時比較対照群を設定して実施することが適切である。しかしながら、本品の医療現場での使用が可能となった段階では無作為比較臨床試験の実施が困難となることが想定されることから、外部対照との比較を行う計画とすることでやむを得ないと考ええる。また、対照の選択について、同様な治療を受けていると考えられる同一施設内で本品を使用しない患者を対照とすることが一案として考えられる。しかしながら、同一施設内では本品が使用可能となる患者では本品が使用される傾向となることも想定され、結果として対照は本品が適用できない患者に偏るといふ患者選択バイアスの発生

が懸念されることから、対照となる患者を他施設より選択する方法も受入れ可能と考える。また、本品の使用可能施設は、適切な周術期管理に加えて本品の調製が可能な医師及び施設に限定されることから、本品使用可能施設と同様な重症心不全の患者が受診している施設のうち、本品使用の基準に適合しない施設から対照を選択することは可能と考える。その際、施設間差による影響に留意すべきと考えることから、対照として組み入れる患者と本品を使用する患者との差異について、マッチング等の手法を利用することにより、有効性評価におけるバイアスを軽減することが必要であると考え」

● テムセルHS注

- (1) 本邦承認年／優先審査等：2015年／希少疾病用再生医療等製品
- (2) 適応：造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
- (3) 適応疾患概要：造血幹細胞移植後の急性GVHDは、造血幹細胞移植後早期にみられる皮疹・黄疸・下痢を特徴とする症候群である。JSHCTの造血細胞移植ガイドラインGVHD（以下、JSHCTガイドライン）では、急性期GVHDに対する初期治療薬は、一時治療として副腎皮質ステロイド剤とされているが、約半数では無効であり、一次治療不応例や再燃例に対し、二次治療としてステロイドパルス療法や抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（以下、「ATG」）、シクロスポリン（以下、「CSP」）、タクロリムス（以下、「TAC」）、ミコフェノール酸モフェチル（以下、「MMF」）等の免疫抑制剤の投与が記載されている。しかし、二次治療では過度の免疫抑制による感染症の併発等も多く、2年時点での非再発死亡率は56.3%に達することから、一次治療不応又は再燃の急性GVHDに対する標準的な二次治療は確立されていない。
- (4) 作用機序：hMSCについては、これまでにT細胞からの炎症性サイトカインの分泌抑制、抗炎症性サイトカインの産生増加、免疫反応のTh2細胞優位へのシフト、T細胞の反応性抑制に関与する液性因子の分泌等により、T細胞の活性化レベルを低下させて免疫反応を抑制することが報告されており、免疫や炎症に起因する疾患に対して治療効果を有することが期待されている。
- (5) 臨床データパッケージ概略：国内12施設で同種造血幹細胞移植後に急性GVHDを発症し副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示すグレードII～IVの急性GVHD患者14名を対象に実施された国内第I/II相試験及びその継続試験、国内18施設で同種造血幹細胞移植後に急性GVHDを発症し副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示すグレードIII～IVの急性GVHD患者25名を対象に実施された国内第II/III相試験（いずれも非盲検非対照試験）の成績が評価資料として提出された。また、Osiris社がProchymalを用いて実施した急性GVHD患者を対象とする海外第III相試験（プラセボ対照二重盲検試験）、Expanded Access Programによる特例使用試験、及びEmergency-Use Protocolsの成績が参考資料として提出された。
- (6) 試験結果（Pivotal試験）：有効性の主要評価項目は、【28日間以上継続するCR（完全反応、すべての臓器の障害が消失）】を達成した被験者の割合とされ、12/25例（48.0[95%信頼区間：27.8,68.7]％）であり、95%CIの下限值は閾値奏功割合（30%）を下回った。安全性について、有害事象は25例全例に認められ、22例に重篤な有害事象が認められた。このうち死亡に至った事象は12例に認められた。
- (7) 主なレビューコメント
 - 1) 有効性について
急性GVHD及び関連病変の悪化は予後不良に陥るとされており、急性GVHDの治療においては再燃を繰り返す急性GVHD症状を改善することが重要であるため、主要評価項目は受け入れ可能と考えるが、これに加えて生命予後に与える影響についての考察も臨床的に重要と考えるため、本品の有効性は全生存期間なども踏まえて総合的に判断することとし

た。

国内第 II/III 相試験で主要評価項目の結果が、95%CI の下限値が事前に設定した閾値奏功割合を下回っていたが、本試験と海外第 III 相試験における急性 GVHD のグレード分類の定義の差異が、閾値の設定に用いられた海外第 III 相試験のプラセボ群の成績に結果的に影響し、閾値の設定が適切になされていなかった可能性があると考え。機構は総合的に評価した結果、国内第 II/III 相試験において本品の一定の有効性が示されたと考える。

本品について、用法及び用量の探索試験は実施しておらず、至適な用法及び用量は明らかでないと考える。しかし、国内第 II/III 相試験で設定された用法及び用量において本品の一定の有効性が示されていることから、本品の用法及び用量を申請どおりの内容とすることは可能と考える。

国内第 II/III 相試験の症例数は少なく、本品の有効性に関する情報は限られている。原疾患、造血幹細胞移植のドナーソース、前治療等により本品の治療効果の程度が異なる可能性があることから、製造販売後の使用成績調査において、本品投与後の効果持続期間について解析する必要があると考える。(⇒使用成績調査の項目に追加)

2) 安全性について

国内第 I/II 相試験及び国内第 II/III 相試験における死亡を含む重篤な有害事象、並びに海外第 III 相試験でプラセボ群と比較して Prochymal 群で発現割合が高かった有害事象等から、肝機能障害、感染症、原疾患の再発、原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進リスク、造腫瘍性及びがん化のリスク、同種細胞を静脈内投与した際のリスク（細胞塞栓及び血栓形成による循環障害に起因すると考えられる事象、血管内容血に起因すると考えられる事象、免疫応答に起因すると考えられる事象）、胃腸出血、皮膚障害、電解質異常、高血糖、高血圧及び腎機能障害の発現に着目して検討を行った。その結果、本品においては上記有害事象の発現に注意すべきであると考えことから、緊急時に十分対応できる施設において、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、臨床検査等によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で使用されることが必要であり、当該対応がなされるのであれば本品は忍容可能であると判断した。

(8) その他

再生医療等製品にある程度共通するリスクとして“造腫瘍性及びがん化のリスク”が挙げられ、臨床試験でも観察することが要求されうるリスクと考える。本品（他家骨髄由来間葉系幹細胞）の上記リスクに関する考察について参考として記載する。

申請者：「国内第 I/II 相試験では、本品投与後に CT（胸腹部、骨盤）及び胸腹部レントゲン検査を、国内第 III 相試験では胸腹部レントゲン検査を行っているが、異所性の組織形成は認められなかった。海外第 III 相試験を含む Prochymal を用いた臨床試験において、約 500 例中 1 例で腫瘍が報告されているが、DNA 検査により当該腫瘍から Prochymal 由来の DNA は検出されず、造血幹細胞移植のドナー由来及び被験者由来であることが確認されている」

PMDA：「機構は国内第 I/II 相試験及び国内第 III 相試験において異所性組織形成は認められていないものの、本品投与症例数が極めて限定的であること、また、本品は様々な組織への

分化能を有することから、本品投与後の異所性組織形成の発現について引き続き情報収集の上、定期的に評価する必要があると判断した」

● キムリア点滴静注

(1) 本邦承認年／優先審査等：2018年／希少疾病用再生医療等製品

(2) 適応：

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
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

(3) 適応疾患概要：

CD19 陽性再発又は難治性の小児 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病：国内の ALL 患者数は約 5000 人と報告されており、希少疾病（5 万人未満）と考えられている。小児 ALL 患者の約 20%は再発し、再発した場合、ほとんどの患者は最終的にこの疾患により死亡に至る。再発又は難治性の小児 ALL の治療選択肢としては大量化学療法に続く同種造血幹細胞移植 (HSCT) や救済化学療法等がある。国内では、再発又は難治性の小児 ALL の治療薬として唯一クロファラビンが承認されているのみであり、その効果は十分でなく治療選択肢は極めて限られている。

CD19 陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫：国内の DLBCL の総患者数は約 21,000 人と推計され、希少疾病（5 万人未満）と考えられている。DLBCL 患者の 30~50% は一次治療で奏功が得られず再発又は難治性となる。再発又は難治性の DLBCL に対する二次治療としては、救済化学療法とそれに続く大量化学療法後に自家 HSCT を行うことが標準療法である。しかし、再発又は難治性の DLBCL 患者の約 50%は年齢や合併症等の理由で自家 HSCT 併用大量化学療法の適応とはならない。さらに、移植適応であっても、約 50%の患者は救済化学療法によって奏功が得られず自家 HSCT 併用大量化学療法を行うことができない。再発又は難治性の DLBCL 患者では自家 HSCT を実施できなかった場合あるいは自家 HSCT 実施後 1 年以内に再発した場合の予後は不良である。これらの患者に対しては治癒をもたらす標準的治療法はなく主に救済化学療法が用いられるが、その治療成績は十分ではない。

(4) 作用機序：患者末梢血由来の T 細胞に、遺伝子組み換えレンチウイルスベクターを用いて CD19 を特異的に認識する CAR（キメラ抗原受容体遺伝子）を導入し、培養・増殖させた T 細胞を構成細胞とし、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果が期待される。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。これらの作用により、CD19 陽性の B 細胞性の腫瘍に対し、腫瘍細胞を死滅させる効果が長期に持続することが期待される。

(5) 臨床データパッケージ概略：再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（登録 92 名）、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（登録 165 名）、再発又は難治性の B-ALL 及び B 細胞性リンパ芽急性リンパ腫患者を対象とした海外第 II 相試験（登録 35 名）（いずれも非盲検非対照試験）の成績が評価資料として提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験、海外第 I/IIa 試験及び海外第 II 相試験各 1 試験の成績が提出された。

(6) 試験結果：

1) 再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (投与 75 例) :

有効性の主要評価項目は、IRC により判定される寛解率 (CR 又は CRi を達成した患者の割合) とされた。本品の輸注を受けた最初の 50 例の患者が輸注から 3 カ月間の追跡調査を完了または早期に試験を中止した時点で実施された中間解析の結果、寛解率は 41/50 例 (82.0[98.9%信頼区間 : 64.5,93.3]%) であり、寛解率の 98.9%CI の下限値は予め設定された閾値寛解率 20%を上回った。

2) 再発又は難治性の B-ALL 及び B 細胞性リンパ芽急性リンパ腫患者を対象とした海外第 II 相試験 :

有効性の主要評価項目は、IRC により判定される寛解率 (CR 又は CRi を達成した患者の割合) とされた。本品の輸注を受けた最初の 50 例の患者が輸注から 3 カ月間の追跡調査を完了または早期に本試験を中止した時点で実施された中間解析の結果、寛解率は 20/29 例 (69.0[98.95%信頼区間 : 43.6,88.1]%) であり、寛解率の 98.95%CI の下限値は予め設定された閾値寛解率 20%を上回った。

3) 再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (投与 : 111 例) :

有効性の主要評価項目は、IRC により判定される奏効率 (CR 又は PR が達成された患者の割合) とされた。本品を投与された最初の 50 例の患者が投与から 3 カ月間の追跡調査を完了するか又は早期に試験を中止した時点で実施された中間解析の結果、奏効率は 30/51 例 (58.8[99.06%信頼区間 : 39.8,76.1]%) であり、奏効率の 99.06%CI の下限値は予め設定された閾値寛解率 20%を上回った。

(7) 主なレビューコメントについて

1) 日本人患者への有効性について :

B-ALL : 国際共同第 II 相試験の追加解析の結果、日本人患者 6 例のうち、4 例で寛解 (CR : 3 例, CRi : 1 例) が認められ、寛解率[95%CI] (%) は 66.7[22.3,95.7]であり、4 例全例で骨髄 MRD 陰性を達成した。加えて、CR が得られた 3 例のうち、2 例は無再発で生存中であることを考慮すると、日本人患者でも本品の有効性は期待できると考える。

DLBCL : 国際共同第 II 相試験の追加解析の結果、9 例のうち 7 例で奏功 (CR : 5 例, PR : 2 例) が認められ、奏効率[95%CI] (%) は 77.8[40.0,97.2]であった。また、CR が得られた 5 例のうち、4 例が無再発で生存中であることを考慮すると、日本人患者でも本品の有効性は期待できると考える。

2) 日本人患者の安全性について :

日本人患者に対する本品の投与経験は限られており (B-ALL : 6 例, DLBCL : 9 例), 本品の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高い有害事象が認められていることから、日本人患者では、より慎重に有害事象の管理を行う必要があると考える。

(8) その他

試験デザインの変更について ; 評価資料として提出された国際共同治験 2 試験について、B-ALL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験では主要評価項目の調査期間及び中間解析の実

施に関して、DLBCL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験では主要評価項目の調査期間が試験開始後に変更されている。また、日本人への投与例数に関しても、同様に試験開始後に治験実施計画書の改訂が行われた経緯があるため、国際共同試験の 2 試験について、参考として内容を記載する。

1) 再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験

本試験のカットオフデータ及び公表論文に基づき、小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者では、本品の投与後 3 カ月以内に CR 又は CRi が得られることが想定されたことから、主要評価項目とされた寛解率を評価するための調査期間が 6 カ月間から 3 カ月間に変更された。

本品の輸注を受けた最初の 50 例の患者が輸注から 3 カ月間の追跡調査を完了又は早期に試験を中止した時点で、米国での承認申請を行うための有効性評価を目的とした中間解析を 1 回実施することとされた。また、最終解析は、本品を投与されたすべての被験者が輸注から 3 カ月間の追跡調査を完了又は早期に試験を中止した時点で実施することとされた。なお、中間解析に伴う第一種の過誤確率を調整するため、中間及び最終解析における有意水準を O'Brien-Fleming 方の α 消費関数に基づき算出することとされた。

日本人患者（少なくとも 5 例）における本品の有効性及び安全性を検討するよう、治験実施計画書が改訂された。

2) 再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験

先行して実施された臨床研究において、DLBCL では本品の投与後 3 カ月以内に CR が得られることが想定されたことから、主要評価項目とされた奏効率を評価するための調査期間が 6 カ月間から 3 カ月間に変更された。

日本人患者（目標登録例数 13 例）における本品の有効性及び安全性を検討するよう、治験実施計画書が改訂された。

● コラテジェン筋注用

- (1) 本邦承認年／優先審査等：2018年（条件及び期限付承認；期限5年）／該当せず
- (2) 適応：標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）における潰瘍の改善
- (3) 適応疾患概要：ASOは、四肢の主幹動脈の慢性的なアテローム性動脈硬化性変化が原因で発症し、腸骨動脈・大腿動脈に好発し、末梢動脈の狭窄及び閉塞による循環障害に起因する臨床症状（安静時疼痛、潰瘍、壊疽等を伴う疾患である。ASOによる重症虚血肢に対する治療として、血管内治療及びバイパス術による血行再建術が施行されるが、十分な血行動態の改善が得られず、臨床症状の改善が得られない患者が少なからず存在する。また、血行再建術そのものが施行できない又は施行が困難であると判断される患者も存在する。血行再建術で十分な効果が得られなかった又は血行再建術に不適応となった患者に対する有用な治療選択肢はなく、最終的に下肢切断に至る患者が少なくない。下肢切断を受けた患者の予後は不良である。バージャー病は、ビュルガー病又はTAOとも呼ばれ、四肢の主幹動脈に閉塞性の血管全層炎をきたす炎症性疾患であり、喫煙による血管攣縮を誘因として発症すると考えられているが、正確な発症原因は不明である。病変は四肢のいずれの動脈にも発生するが、特に下肢の動脈に好発することから、重症化するとASOと類似した下肢の臨床症状（安静時疼痛、潰瘍、壊疽等）を呈する。ASOよりも末梢の動脈が閉塞するため、特に足趾末端の潰瘍の発生率が高い。バージャー病に対する治療の基本は禁煙及び薬物治療であり、末梢病変という解剖学的理由から血行再建術の適応となる患者は少ない。血行再建術が不適応の患者に対しては、交感神経節切除術が考慮されるが効果は限定的で、ASOと同様に他に有用な治療選択肢はなく、下肢切断に至る患者が少なくない。
- (4) 作用機序：HGFは、1984年に肝細胞の増殖に関与するタンパク質として発見され、肝障害、腎障害に伴って障害臓器や肺等の間葉系細胞により産生され、障害臓器の上皮細胞系に働きかけて再生を促すこと、また血管内皮細胞の強力な増殖作用を有し血管新生にも重要な役割を果たしていることが報告されている。本品は、hHGF遺伝子の翻訳領域をコードするcDNAを含む5,181塩基対からなるhHGF発現プラスミドDNA（ベベルミノゲンペルプラスミド）を成分とする再生医療等製品である。ASO及びバージャー病による重症虚血肢に対する治療を目的とし、医薬品と同様に薬理的な作用による治療効果を期待して開発された。本品は、虚血病巣付近の筋肉内に投与することで、HGFの産生・分泌による血管新生をもたらし、血管数と血流の増加により虚血状態を改善させることが期待されており、ASO及びバージャー病の患者の重症虚血肢に対する治療効果を発揮すると考えられている。
- (5) 臨床データパッケージ概略：有効性及び安全性に関する評価資料として、国内の第III相試験、一般臨床試験、先進医療B研究、国際共同第III相試験1試験、海外第II相試験3試験の計7試験の成績が提出された。なお、医薬品製造販売承認申請取下げ後から今回の申請時までには、先進医療B臨床研究、米国第IIb相パイロット試験、国際共同第III相試験並びにASO第III相試験、TAO一般臨床試験、米国第II相試験及び米国追加第II相試験の追加長期予後調

査が新たに実施された。

(6) 試験結果：

- 1) ASO 第 III 相試験：標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な重症虚血肢を有する ASO 患者（Fontaine 分類 III 又は IV 度）を対象に国内 57 施設でプラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。主要評価項目は安静時疼痛（VAS）又は潰瘍の大きさの改善率としプラセボ群（12 例）と本品群（25 例）との改善率の差[95%信頼区間]は 39.6[9.2,70.0]であった。
- 2) TAO 一般臨床試験：標準的な薬物治療の効果が不十分で潰瘍を有するバージャー病患者を対象とし，国内 8 施設で非盲検非対照試験が実施された。主要評価項目は最大潰瘍の大きさの改善率とし，改善率[95%信頼区間]は 66.7%（6/9 例） [29.9,92.5]であった。
- 3) 先進医療 B 臨床研究：標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な重症虚血肢を有する ASO 患者（Fontaine 分類 III 又は IV 度）及びバージャー病患者を対象とし，国内 5 施設で非盲検非対照の臨床研究が実施された。主要評価項目は初回投与 12 週後（又は中止時）の安静時疼痛（VAS）又は潰瘍の大きさの改善率とし，改善率[95%信頼区間]は 75.0%（3/4 例） [19.4,99.4]であった。

(7) 主なレビューコメント

1) 有効性について

ASO 第III相試験で得られたプラセボ群に対する本品群の安静時疼痛に対する本品の改善効果は僅かであり，また比較対照が設定されていない TAO 一般臨床試験及び先進医療 B 臨床研究の結果から本品の安静時疼痛に対する有効性を評価することは困難である。

ASO 第III相試験において 1 例ずつ割付をキーオープンする計画としたこと，試験中にキーオープンした被験者の結果に対し検討を実施したこと，さらに途中結果に基づき事前に規定していなかった早期有効中止を目的とした中間解析を計画したことはいずれも適切ではなく，本試験の完全性及び結果の信憑性を大きく低下させるものである。したがって，当該中間解析結果の解釈には限界があると考えられる。しかしながら，その限界を踏まえた上で本品の有効性を検討することは可能と考えたと判断した。

機構は，ASO 第III相試験，TAO 一般臨床試験及び先進医療 B 臨床研究の成績に基づき，標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な重症虚血肢を有する ASO 患者及びバージャー病患者（骨や腱の露出を伴う潰瘍や壊死を有する患者は除外された）の潰瘍に対する本品の一定の有効性は期待できると判断した。ただし，現時点で得られている本品の有効性に関する情報は極めて限られていることから，製造販売後も引き続き本品の有効性について評価する必要があると判断した。

2) 安全性について

本品は hHGF の産生・分泌により血管新生作用を有することを考慮すると，本品投与後の良性又は悪性腫瘍等の発現リスクについて製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

現時点で得られている安全性に関する情報は限られているため，製造販売後も引き続き情

報収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。また、投与部位の筋肉及び周辺組織に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者には投与しないこと、増殖糖尿病網膜症又は滲出性加齢黄斑変性を有する患者に対する本品の投与の可否は慎重に判断することを添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

(8) その他

本品は「条件及び期限付承認」となった品目であり、承認条件となった製造販売後承認条件評価に関する審査過程のコメントを参考として記載する。

製造販売後における本品の有効性及び安全性のさらなる評価を目的として、本品を投与する患者と本品を使用しない患者の情報とを比較する使用成績比較調査を実施する。なお、使用成績比較調査のデータは、一般社団法人日本再生医療学会が管理する再生医療等データ登録システム（National Regenerative Medicine Database : NRMD）に登録される。

現時点で本品の投与経験は限られ、本品の有効性が検証されたとは言えないことから、製造販売後には全例調査方式で製造販売後承認条件評価を実施し、本品の有効性の検証及び安全性情報の収集を行う必要がある。

観察期間については、本品が遺伝子治療用製品であること及び本品投与群の長期予後に関する情報が乏しいことから、安全性の情報、生存率及び下肢切断回避率について、2年目以降も調査終了まで情報収集することが適切である。

目標解析対象症例数は、本品群 120 例、対照群 80 例、観察期間は本品群で最長 5 年間、対照群では登録後 12 週間とする。

● ステミラック注

- (1) 本邦承認年／優先審査等：2018年（条件及び期限付承認；期限7年）／先駆け審査指定
- (2) 適応：脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA機能障害尺度がA、B又はCの患者に限る。
- (3) 適応疾患概要：脊髄損傷は多くの場合、重篤で永続的な機能障害をもたらす難治性の疾患である。損傷を受けた脊髄の部位より下部の脊髄が支配する領域の機能不全を起し、上位頸椎の脊髄損傷では、呼吸障害や四肢麻痺を呈することもある。本報では10万人以上の患者がおり、年間の新規発生患者数は約5,000人と推定されている。交通事故、高所転落、スポーツ外傷等が発生原因とされ、本邦における年齢分布は若年層と高齢者にピークが二極化する傾向があることが特徴となっている。脊髄損傷における現在の標準的な治療方法は、急性期の脊椎の整復、除圧、固定等の外科的な処置とリハビリテーションである。薬物治療は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの静脈内大量投与が実施されているが、その臨床的有用性については評価が定まっていない。上記の治療による神経機能の改善度は低く、予後不良であるため新しい治療法が望まれている。
- (4) 作用機序：本品は、主構成体として、患者自身から採取した骨髄液中のMSCを体外で培養・増殖させ、患者の血清を含む凍結保存液に懸濁して凍結保存した細胞、副構成体として患者末梢血採取及び製造所への運搬時に用いる採血キット及び骨髄液採取及び製造所への運搬時に用いる骨髄採取キットから構成されるヒト体性幹細胞加工製品である。本品の構成細胞は、遊走能、神経栄養因子等の分泌能、免疫調節能及び分化能を示すことが確認されている。投与後は損傷部位へ集積し、神経栄養因子等を介した神経保護作用を発揮し、免疫調節、神経系細胞への分化、その他複数の機序により脊髄損傷に伴う神経症候を改善すると考えられている。
- (5) 臨床データパッケージ概略：国内単施設で本品の有効性及び安全性の検討を目的として、ASIA機能障害尺度がA~Cと診断された頸髄損傷患者を対象に実施された国内第II相試験（13名に本品を投与、非盲検非対照試験）の成績が評価資料として提出された。
- (6) 試験結果：有効性の主要評価項目は、脊髄損傷受傷後220（±14）日目における投与日（受傷後40±14日）直前（投与前7日以内）からAISが1段階以上改善した症例の割合とされた（事前に有効性に関する仮説は設定されていなかった）。有効性解析対象集団13例のうちAIS Aの患者1例を除く12例で1段階以上の改善が認められた。また、AISが2段階以上改善した症例は3例であった。安全性について、本試験では全例に有害事象が認められたが、死亡を含む重篤な有害事象はなかった。また、治験製品との因果関係があると判断された有害事象は、末梢血採取に起因する貧血（Grade2：2例2件）と骨髄液採取に起因する穿刺部位疼痛（Grade1：1例1件）であった。
- (7) 主なレビューコメント
 - 1) 有効性について
本試験では対照群が設定されておらず、本品以外の要因（自然回復、リハビリテーションによる影響等）が結果に影響を及ぼした可能性が否定できないことから、得られた成績は

限定的であると考え。本品の有効性を評価する上では、少なくとも、標準治療を実施した場合の経過に関する比較可能な対象データを取得しておくべきだったと考える。

本試験は単施設での探索的な位置づけの試験として計画され、対照群が設定されておらず対象症例数が少数である等、得られた成績は限定的である。また、試験を早期に終了したことについては、適切な対応ではなかったと考える。また、(参照可能なデータとして)申請者が提示した Scivoletto らの報告※についても、対象患者集団に非外傷性の脊髄損傷患者が半数以上含まれていること、頸髄損傷以外の脊髄損傷が含まれること等、本試験に組み入れられた患者集団とは患者背景に差異があり、さらに外部比較であるため比較可能性について限界があることから、Scivoletto らの報告と比較して本品の有効性を評価することには限界があると考え。

※本文献は、申請者が有効性の結果を考察するにあたり、脊髄損傷患者に標準治療を行った際の神経学的機能予後について、本試験での本品投与時点に近い脊髄損傷受傷後 1 カ月からの AIS の変化に注目して条件を絞り込み、Pubmed 検索から入手したもの。本報告と臨床試験の対象患者の患者背景、標準治療を行った場合の AIS グレードの変化に基づいて比較考察をした上でのコメント。

一方で、本試験では AIS の 1 段階以上の改善が 13 例中 12 例に認められたこと、特に自然経過では改善が期待できない AIS A の被験者において 6 例中 2 例では 2 段階の改善が認められたことは本品の有効性を示唆する結果が得られたと考える。

2) 安全性について

本試験において、本品との因果関係があると判断された有害事象はいずれも非重篤であり、その他、末梢血もしくは骨髄液の採取または本品投与との因果関係が否定できない有害事象は認められていないことを踏まえると、脊髄損傷患者に対する本品の安全性は忍容可能と考える。ただし、現時点までに得られている本品の安全性に関する情報は限られているため、製造販売後に本品の安全性に関する情報を引き続き収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。

(8) その他

本品は「条件及び期限付承認」となった品目であり、承認条件となった製造販売後承認条件評価に関する審査過程のコメントを参考として記載する。

「本品の臨床使用経験は限られていることから、製造販売後も継続して本品の有効性及び安全性を確認する必要がある。本調査では、本品の適応に該当するが本品を使用しなかった症例を対照群として設定し、本品投与群と機能的予後を比較して本品の有効性及び安全性を評価することとされている。脊髄損傷後の自然経過において予後の改善が認められる可能性があること、無作為化されていない対照群との比較では選択バイアスが入る可能性があること、また、評価指標において一部主観的な要素を含むことを考慮すると、本来は二重盲検並行群間比較によるデザインで評価を実施することが適切である。しかしながら、本品の医療現場での使用が可能となった段階では無作為化比較によるデザインでの評価の実施が困難となること等が想定されることから、群間の比較可能性を高め、評価及び判定が客観的に行わ

れる評価計画とすることを前提として、申請者が提案する本品の適応に該当するが本品を使用しなかった症例について前向きに情報収集する対照群との比較により、本品の有効性及び安全性を評価することはやむを得ないと考える。

有効性について、本品の対象となる脊髄損傷患者の治療目標は、脊髄損傷に伴う種々の神経症候を改善し、日常生活動作の改善をもたらすことであると考え。また、本調査は無作為化二重盲検比較によるデザインでの評価ではないことを踏まえると、上述した通り、評価及び判定においては客観性を高めることが重要である。以上の点を考慮すると、主要評価項目は知覚機能の部分的改善を評価する「AIS A の患者において AIS が 1 段階以上改善した症例の割合」とするのではなく、運動機能改善を治療アウトカムとして評価を行う「AISA の患者において AIS が 2 段階以上改善した症例の割合」とすることが適切と考える。なお、AIS は日常生活動作を評価する指標ではないことから、機能障害の評価指標である SCIM-III 等の結果も踏まえ、本品の臨床的意義を評価する必要がある。」

● ネピック

- (1) 本邦承認年／優先審査等：2019年／希少疾病用再生医療等製品
- (2) 適応：角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。
 - スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者
 - 眼類天疱瘡の患者
 - 移植片対宿主病の患者
 - 無虹彩症等の先天的に角膜上皮幹細胞に形成異常を来す疾患の患者
 - 再発翼状片の患者
 - 特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者
- (3) 適応疾患概要：角膜上皮幹細胞疲弊症（LSCD）は、角膜と結膜の境界にある角膜輪部に存在している角膜上皮幹細胞が先天的又は後天的に減少または消失し、周囲の結膜上皮が角膜上に侵入し角膜表面を覆うことで角膜混濁、視力低下等に至る疾患群である。LSCDの原因は、主に外部要因である熱傷、化学傷等、内部要因であるSJS、眼類天疱瘡、並びに発生異常である無光彩症等である。LSCDに対する根本的な治療は角膜上皮幹細胞を供給し角膜上皮を再建することである、既存の治療法として自己角膜輪部移植及び同種角膜輪部移植があるが、これらの治療法には様々な問題があることから新たな治療選択肢が望まれている。
- (4) 作用機序：本品は、患者自身より採取した角膜輪部組織から分離した角膜上皮細胞をシート状に培養して製したヒト体性幹細胞加工製品である。重症のLSCD患者の眼表面に移植することにより、角膜上皮細胞が生着・上皮化し、角膜上皮を再建することを目的として使用される製品であり、主構成体：患者自身より採取した角膜輪部組織から分離した角膜上皮細胞をシート状に培養して製した角膜上皮細胞シートを含む培養角膜上皮パッケージ、副構成体：医療機関において採取した角膜輪部組織を運搬するための組織運搬用チューブ及び保管用血液を運搬するための血液保管用チューブからなる組織運搬セット、並びに角膜上皮細胞シートを培養皿から剥離するために用いる前処理ボトル、から構成されるコンビネーション製品である。
- (5) 臨床データパッケージ概略：治験担当医師及び適格性判定委員会により Stage IIB 又は III と判定された LSCD 患者に本品を移植した際の有効性及び安全性の確認を目的として 5 施設で実施された、非遮蔽非対照国内第 III 相試験及び前述の試験を完了した患者の観察試験の計 2 試験の成績が評価資料として提出された。
- (6) 試験結果：
 - 1) 非遮蔽非対照国内第 III 相試験：

有効性の主要評価項目は、本品移植後 52 週目における角膜上皮再建成功率(%)とされ、移植後 52 週目に LSCD の重症度分類において Stage IA～IC と判定されることが、角膜上皮再建成功と定義された。なお、評価の客観性及び独立性を確保するため、LSCD の重症度分類について、被験者及び評価時点（スクリーニング時点を含む）に関する情報をマスクし、無作為化した画像記録を用いて効果判定委員会による判定が実施された。有効性について、主要評価項目である本品移植後 52 週目における角膜上皮再建成功率

(%) は 60.0% (6/10 例, 95%CI [26.2, 87.8]) であり, 95%CI の下限値は予め設定された閾値である 15%を上回った。安全性について, 観察期においては, 組織採取との因果関係が否定されなかった有害事象は 6 例 (60.0%) の採取眼に認められ, 眼痛及び眼の異物感がそれぞれ 3 例であった。また, 治療期においては, 組織採取との因果関係が否定されなかった有害事象は認められず, 本品との因果関係が否定されなかった有害事象は 9 例 (90.0%) の移植眼に認められた。死亡は, 観察期及び治療期のいずれでも認められなかった。

2) 非遮蔽非対照国内第 III 相試験 (フォローアップ試験)

有効性の主要評価項目は, 本品移植後 104 週目における LSCD の重症度とされた。安全性について, 組織採取との因果関係が否定されなかった有害事象は認められず, 本品との因果関係が否定されなかった有害事象は 3 例 (30.0%) 移植眼に認められた。死亡は, 観察期及び治療期のいずれでも認められなかった。

(7) 主なレビューコメント

1) 有効性について

・非遮蔽非対照試験である EYE-01M 試験に基づき本品の有効性を検討することは可能と判断した。しかしながら, EYE-01M 試験の有効性の閾値の設定は適切ではないと考えることから, EYE-01M 試験の主要評価項目が閾値を上回ったことを以て, 本品の有効性が示されたとは判断できないと考える。一方で, 既存治療では長期予後が不良であり, 本品単回移植後に角膜上皮の再建が得られ, 再建された角膜上皮の長期維持が確認されたことには, 臨床的な意義があると考え。以上の点を踏まえ, 機構は本品の有効性は期待できると考えた。

2) 安全性について

・機構は, 採取眼において組織採取と因果関係が否定されない眼痛及び眼の異物感が認められていることから, 組織採取後の採取眼の状態について注意が必要であると考え。したがって, 本品の製造時に行う組織採取において眼痛及び眼の異物感が生じるリスクがあることを, 添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると考える。

(8) その他

参考として承認条件を記載する。

【承認条件】:

1. 角膜上皮幹細胞疲弊症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が, 本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で, 角膜上皮幹細胞疲弊症の治療に係る体制が整った医療機関において「効能, 効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう, 関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知, 講習の実施等, 必要な措置を講ずること。
2. 治験症例が極めて限られていることから, 原則として再審査期間が終了するまでの間, 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ずること。

3. 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来 3T3-J2 細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を 30 年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講ずること

● ゾルゲンスマ点滴静注

- (1) 本邦承認年／優先審査等：2019年／希少疾病用再生医療等製品，先駆け審査指定制度
- (2) 適応：脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが，遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし，抗AAV9抗体が陰性の患者に限る
- (3) 適応疾患概要：脊髄性筋萎縮症（SMA）は，脊髄の前角細胞の喪失及び変性により，体幹及び四肢の近位部優位の進行性筋力低下並びに筋萎縮をきたす下位運動ニューロン病である。遺伝性の希少疾患であり，原因は，染色体5q13上のSMN1遺伝子の両アレル性機能欠損により，主に脊髄運動ニューロンの生存に必要なSMNタンパク質の産生が減少することである。SMNタンパク質はあらゆる細胞に遍在的に発現し，RNA代謝及びスプライシングに関与しているが，特に運動神経細胞においては，生存及び機能維持，神経変性に対する保護等に関与していると考えられている。また，SMAは，発症年齢と最高到達運動機能により出生前発症型の0型と，出生後に発症するI～IV型の4つの型に分類される。
I型：最も重症かつ高頻度の型であり，患者の90%以上は生後20ヵ月前に死亡又は人工呼吸器による永続的な呼吸管理が必要な状態となる。障害にわたり寝たきりで動くことができない。
II型：25歳までの生存率は68.5%であるものの，大部分の患者は支えなしで立ったり歩いたりできず社会生活が困難。
III型：3歳未満で発症するIIIA型及び3歳以降に発症するIIIB型の2つのサブタイプに分類される。いずれのサブタイプも発症時には歩行可能であるが，病状の進行に伴い歩行能力が失われる。
IV型：寿命は正常範囲であるが，病状の進行に伴い発現した臨床所見は生涯にわたり継続するため，歩行機能が失われると患者は社会生活が困難となる。
- (4) 作用機序：本品は，SMAの原因遺伝子であるヒトSMN遺伝子を搭載した非増殖性組換えアデノ随伴ウイルス（AAV）を成分とする再生医療等製品であり，AAV9のカプシドを有し，改変型ITR，CMVエンハンサー/CBプロモーター，ヒトSMN遺伝子cDNA及びITRから構成される遺伝子発現構成体が組み込まれている。静脈内に投与された本品が患者の運動ニューロン又は筋細胞に感染することにより，本品に搭載された遺伝子発現構成体が細胞の核内にエピソームとして留まり，ヒトSMN遺伝子は長期間安定して発現する。SMAの原因であるSMN1遺伝子の機能欠損を補い，発現したSMNタンパク質により，筋細胞の死滅を防ぎ，神経及び筋肉の機能を高めることで，SMA患者の生命予後を改善することが期待される。
- (5) 臨床データパッケージ概略：有効性及び安全性に関する評価資料として，I型SMA患者を対象に海外で実施された第I相試験（非盲検非対照試験，本品は15例に投与）の成績が提出された。また，参考資料として，前述の第I相試験のフォローアップ試験，海外の2試験，国際共同第III相試験の計3試験の成績（いずれも進行中の試験）が提出された。
- (6) 試験結果：主要な有効性評価項目は，「出生から永続的な呼吸補助（手術中の呼吸補助を除き，急性かつ可逆性の疾患がないにもかかわらず，気管切開又は14日以上連続する1日あたり16時間以上の呼吸補助（二相性陽圧呼吸器（BiPAP）を含む）を要する状態と定義）が必要

となる又は死亡までの期間」とされた。主要な有効性評価項目については、米国の小児神経筋臨床研究（Pediatric Neuromuscular Clinical Research（PNCR））データセットから抽出された I 型 SMA 患者（23 例）の自然経過データと比較することとされた。主要な有効性評価項目について、すべての患者が 13.6 カ月齢に達した時点及び本品の投与後 24 カ月のフォローアップを完了した時点のいずれの時点でも、15 例全例（100%）が永続的な呼吸補助を必要とせず生存していた。なお、比較対照として設定された自然経過データでは、13.6 カ月齢時点及び 20 カ月齢時点の「永続的な呼吸補助が不要又は死亡しなかった患者の割合」はそれぞれ 25%及び 8%であった。安全性について、本試験に登録された 15 例全例で有害事象が発現し、重篤な有害事象は 13 例に発現した。本品との因果関係が否定されない重篤な有害事象は、コホート 1 ではトランスアミナーゼ上昇 1 例、コホート 2 ではトランスアミナーゼ上昇 1 例であった。

(7) 主なレビューコメント

1) 有効性について

海外第 I 相試験においては、I 型 SMA 患者の自然経過では獲得し得ない運動マイルストーンの達成等の能力の獲得が確認され、かつ最新のデータカットオフ日まで獲得した能力が維持されていることから、本品の一定の有効性は期待できると考える。また、進行中の国際共同試験の日本人患者（3 例）の最新の結果に基づく、日本人患者においても本品の有効性が期待できると考える。

2) 安全性について

現時点での本品投与時の安全性に関する情報は極めて限られているが、本品の臨床試験において認められ、発現した際に重篤な経過を辿ることが危惧される肝毒性、心毒性及び血小板減少症の発現には特に注意が必要であると考え。また、日本人患者への投与経験は 3 例のみであり、観察期間も十分ではないものの、現時点で、日本人患者で特に注意を要する事象は認められていないと判断した。

(8) その他

1) 製造販売後調査の計画について

使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的とし、本品が投与されたすべての SMA 患者を対象とする全例調査方式の製造販売後調査を計画している。なお、本調査は、本邦のみならず、米国及び欧州等（現時点では 16 カ国が参加予定）で共通に実施する SMA に対する長期観察の調査（調査名：RESTORE（2018 年～2023 年の 5 年間に登録期間とする計画））の一部として実施する。製造販売後調査では、本品の投与から 12 カ月間、及びヌシネルセンを含む SMA に対する治療薬が投与された場合には当該薬剤の投与期間に発現したすべての有害事象を収集する。また、上記以外の期間中も、死亡を含む重篤な有害事象、本品投与に際して特に注目すべき有害事象（肝障害、血小板減少症及び心臓関連有害事象）及びすべての非重篤な副作用を収集する。調査予定症例数は設定せず、2023 年 6 月までに本品が投与されるすべての患者を対象とする。なお、2020 年～2023 年の期間に本邦では SMA 患者 68 例程度が登録されると推定してい

る。観察期間は、本品による長期的な影響を検討すべきと考え、15年間を設定している。ただし、本品の再審査申請資料を纏めるための中間解析を実施する。

2) 先駆け審査指定制度の対象品目だが申請者が先駆け総合評価相談を利用しなかった旨

本品は再生医療等製品に係る先駆け審査指定制度の対象品目に指定されていることから、機構は審査期間の短縮のため迅速な対応を行った。しかしながら、申請者による以下の対応により審査スケジュールが大幅に遅延することとなった。

- ① 先駆け審査指定制度の対象品目では、申請から承認までの期間を短縮させるために先駆け総合評価相談（品質、非臨床、臨床、信頼性及びGCTP）を原則利用することとされており、本品目でも当該評価相談が申し込まれた。しかしながら、当該相談が全く実施されないうちに本品の申請が行われたため、申請前における本品の品質、有効性及び安全性に係る問題点の抽出、課題の整理ができなかった。
- ② 申請時に提出された申請資料に掲載された情報及びデータが限定的かつ解釈が困難であることから、機構は審査開始後速やかに添付資料の改訂を指示したが、改訂版添付資料がすべて提出されたのは、申請から約2カ月後であった。
- ③ 機構からの照会に対する回答についても、回答内容に多くの不備が見受けられたことから、度重なる回答の修正が必要となり、当該対応に多大な時間を要した。
- ④ 機構は本申請の重要な問題点に係る照会を申請から22日目に送付したが、申請者から最終的な回答が提出されたのは照会送付から約10カ月後であった。
- ⑤ 米国向け製品規格に設定されている *in vivo* 生物活性試験を本邦においても設定するよう求めたにもかかわらず、その対応に数カ月を要した。
- ⑥ 臨床試験で使用された治験製剤の出荷試験においてデータが故意に操作されていたことが発覚した。そのため、品質管理に係る資料及び照会回答内容への影響を追加で精査する必要がこの時点で生じた。また、これに伴い追加実施された適合性調査の過程でさらなる修正箇所が発見された。

以上のような事態は極めて異例であり、機構は、このような多数かつ多岐にわたる問題は、資料の十分性の問題に留まらず、本邦の患者に適用する製品の品質、安全性及び有効性を担保するために重要な事項についての申請者の認識が極めて不十分であったことに起因すると考える。

● イエスカルタ

- (1) 本邦承認年／優先審査等：2020年／希少疾病用再生医療等製品
- (2) 適応：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，形質転換濾胞性リンパ腫，高悪性度 B 細胞リンパ腫ただし，以下のいずれも満たす場合に限る。
 - ・CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
 - ・自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって，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 回以上施行したが奏効が得られなかった若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合，又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者
- (3) 適応疾患概要：
 - ・DLBCL は，大型の腫瘍細胞がびまん性の増殖を示す病型であり，本邦の悪性リンパ腫患者全体の約 45%を占める。月単位で進行する中悪性度リンパ腫に分類される。
 - ・PMBCL は，DLBCL と同じく中悪性度リンパ腫に分類され，40 代の成人に好発し NHL 患者数の約 2～4%を占める。
 - ・TFL は，低悪性度リンパ腫である FL が DLBCL へ組織学的形質転換した病型であり，FL よりも悪性度が高い。
 - ・FL は t(14;18) 染色体転座を基盤として緩徐な経過を示すが，遺伝子変異の蓄積により年間 2～3%の頻度で DLBCL へ組織学的形質転換を来すことが知られている。
 - ・HGBCL は，急速に病態が進行する成熟 B 細胞リンパ腫として WHO 分類（2016 年）において導入された疾患単位である。多くはがん関連遺伝子である MYC（8q24）及び BCL2（18q21）又は BCL6（3q27）の遺伝子再構成を有する Double hit lymphoma 並びにこれらのすべてに遺伝子再構成が認められる Triplehit lymphoma を含めた“High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements”に分類される。
- (4) 作用機序：本品は，患者末梢血由来の T 細胞に，遺伝子組換えガンマレトロウイルスベクターを用いて CD19 を特異的に認識する CAR 遺伝子を導入し，培養・増殖させた T 細胞を構成細胞とし，医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して，静脈内に投与される。
- (5) 臨床データパッケージ概略：有効性及び安全性に関する評価資料として，海外 I/II 相試験 1 試験及び国内第 II 相試験 1 試験の計 2 試験の成績が提出された。また，参考資料として，海外第 I 相試験 1 試験の成績が提出された。
- (6) 試験結果：
 - 1) 海外第 I/II 相試験：

再発又は難治性の DLBCL, PMBCL 及び TFL 患者(目標登録症例数:第 I 相部分 6～24 例, 第 II 相部分 142 例(コホート 1:72 例, コホート 2:20 例及びコホート 3:50 例))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。主要評価項目は，IWG 2007 基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく主治医評価による奏効率（CR 又は PR が達成された患者の割合）と設定された。12 カ月観察終了時の奏効率[95%CI]は，コホ

ート 1 ; 83.1[72.9,90.7], コホート 2 ; 83.3[62.6,95.3], コホート 1 及び 2 ; 83.2[74.4,89.9], 24 カ月観察終了時の奏効率[95%CI]は, コホート 1 ; 83.1[72.9,90.7], コホート 2 ; 83.3[62.6,95.3], コホート 1 及び 2 ; 83.2[74.4,89.9]であった (閾値奏効率は 20%)。

2) 国内第 II 相試験 :

再発又は難治性の DLBCL, PMBCL, TFL 及び HGBCL 患者 (目標例数 : 16 例 (第 1 段階 10 例, 第 2 段階 6 例)) 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。有効性の主要評価項目は, IWG 2007 基準 (J Clin Oncol 2007 25: 579-86) に基づく主治医評価による奏効率 (CR 又は PR が達成された患者の割合) と設定された。奏効率の第 1 段階の解析結果[95%CI]は 90.0[55.5,99.7], 第 2 段階の解析結果[95%CI]は 90.9[58.7,99.8]であった。

(7) 主なレビューコメント

1) 有効性について

再発又は難治性の DLBCL, PMBCL, TFL 及び HGBCL 患者を対象とした ZUMA-1 試験及び J201 試験において, 主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率について, 事前に設定した有効性の基準を上回る結果が得られたこと等から, 再発又は難治性の DLBCL, PMBCL, TFL 及び HGBCL に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

2) 日本人患者の安全性について

ZUMA-1 試験及び J201 試験では, CRS 等の重篤な有害事象が高率に認められており, 本品の投与にあたっては, 極めて慎重に患者の状態を観察し, 有害事象が発現した際には, 各有害事象に応じて集学的な対応を行う必要があると考える。また, 日本人患者に対する本品の投与経験は限られており, 本品の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの, 外国人患者と比較して日本人患者では血小板数減少等で高い発現率が認められていることから, 日本人患者では, より慎重に有害事象の管理を行う必要があると考える。

(8) その他

参考として承認条件を記載する。

【承認条件】:

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。

2. 米国

● HPC, Cord Blood / AlloCORD

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2012 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応 : For use in unrelated donor hematopoietic progenitor cell transplantation procedures in conjunction with an appropriate preparative regimen for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment
- (3) 適応疾患概要 : Two HPC, Cord Blood products have been licensed in the US, including HemaCord from New York Blood Center, Inc., and HPC, Cord Blood from ClinImmune Labs for the same indications.
- (4) 作用機序 : Hematopoietic stem/progenitor cells from HPC, Cord Blood, migrate to the bone marrow where they divide and mature. The mature cells are released into the bloodstream, where some circulate and others migrate to tissue sites, partially or fully restoring blood counts and function, including immune function, of blood-borne cells of marrow origin. however, the precise mechanism of action is unknown.
- (5) データパッケージ概略 : The applicant did not conduct any clinical trials to study the efficacy or the safety of AlloCORD. The effectiveness of HPC, Cord Blood, as defined by hematopoietic reconstitution, was demonstrated in one single-arm prospective study (COBLT Study, N=324), and in retrospective reviews of data from an observational database for AlloCORD (N=442) and data in the dockets(N=1299).
- (6) 試験結果 : There is no pre-specified primary endpoint because no clinical trial was conducted. However, FDA review used neutrophil and platelet recovery as the indicators of hematopoietic reconstitution. The cumulative incidence of neutrophil recovery of AlloCORD appeared comparable to that of the HPC, Cord Blood products that contributed to the docket data and the COBLT study. (AlloCORD 88%; Docket 77%; COBLT 76%)
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review
 - Efficacy : Based on primarily on the docket data, supplemented by the AlloCORD data, and considering the publically available data, we conclude that AlloCORD can function as an alternative source of HPCs for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with diseases affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment. The AlloCORD data do not include information regarding immunologic reconstitution. However, based on the analyses of the Docket data and supported by the publicly available data, HPC, Cord Blood has demonstrated the ability of immunologic reconstitution for patients transplanted for primary immunodeficiency as well as for other malignant and nonmalignant disorders.
 - Safety : The risks associated with AlloCORD transplantation are serious and potentially fatal. The AEs include early death, infusion reactions, graft versus host disease and graft failure. The incidence

of these serious AEs are similar to the incidences documented in the safety review of docket.

- Statistical Review
 - Demographics : The demographics of AlloCORD appear comparable to that of the HPC, Cord Blood products that contributed to the docket data.
 - 4.4 Statistical : The analyses of the AlloCORD data are based on a subset of patients, who received a single infusion of AlloCORD. Due to the voluntary nature of data collection, missing data occur in various degrees for different variables, and multiple miscoding and inconsistencies are present within the dataset.
 - 7.1.11 Efficacy Conclusions : Based primarily on the docket data, supplemented by the AlloCORD data, and considering the publically available data, we conclude that AlloCORD can function as an alternative source of hematopoietic progenitor cells for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with diseases affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment (see Appendices 1, 2 and 3).
 - 8.6 Safety Conclusions : The risks associated with AlloCORD transplantation are serious and potentially fatal. The adverse events include early death, infusion reactions, graft versus host disease (GVHD), and graft failure.

(8) その他

- Standard post-marketing surveillance
 - a) Implement a safety outcomes monitoring and analysis plan including 1) maintenance of an observational database, 2) aggregate analyses of interval and cumulative adverse experience reports, and 3) safety outcomes analyses of interval and cumulative data that address early mortality, graft failure-related mortality, graft failure, etc.
 - b) Submit to FDA a 15 day "alert report" for each serious infusion reaction associated with administration of AlloCORD.

● HPC, Cord Blood / CLEVECORD

- (1) 米国承認年/優先審査等：2016 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応：For use in unrelated donor hematopoietic progenitor cell transplantation procedures in conjunction with an appropriate preparative regimen for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment
- (3) 適応疾患概要： Unrelated cord blood transplantation has extended the availability of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to patients who would not be eligible for potentially curative approach because of lack of an HLA-identical bone marrow (HPC-M) or granulocyte colony-stimulating factor mobilized peripheral blood hematopoietic stem cell (PBSC, HPC-A) donor. FDA has approved six HPC, Cord Blood products for the same indication.
- (4) 作用機序：Hematopoietic stem/progenitor cells from HPC, Cord Blood, migrate to the bone marrow where they divide and mature. The mature cells are released into the bloodstream, where some circulate and others migrate to tissue sites, partially or fully restoring blood counts and function, including immune function, of blood-borne cells of marrow origin. however, the precise mechanism of action is unknown.
- (5) データパッケージ概略：The applicant did not conduct any clinical trials to study the efficacy or the safety of CLEVECORD. The effectiveness of HPC, Cord Blood, as defined by hematopoietic reconstitution, was demonstrated in one single-arm prospective study (COBLT Study, N=324), and in retrospective reviews of data from an observational database for CLEVECORD (CCBC, N=91) and data in the dockets(N=1299).
- (6) 試験結果：There is no pre-specified primary endpoint because no clinical trial was conducted. However, FDA review used neutrophil and platelet recovery as the indicators of hematopoietic reconstitution. The cumulative incidence of neutrophil recovery of CLEVECORD appeared comparable to that of the HPC, Cord Blood products that contributed to the docket data and the COBLT study. (CLEVECORD 96%; Docket 77%; COBLT 76%)
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review

Efficacy：Based on primarily on the docket data, supplemented by the CLEVECORD data, and considering the publically available data, we conclude that CLEVECORD can function as an alternative source of HPCs for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with diseases affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment. The CLEVECORD data do not include information regarding immunologic reconstitution. However, based on the analyses of the Docket data and supported by the publicly available data, HPC, Cord Blood has demonstrated the ability of immunologic reconstitution for patients transplanted for primary immunodeficiency as well as for other malignant and nonmalignant disorders.

Safety : The risks associated with CLEVECORD transplantation are serious and potentially fatal. The AEs include early death, infusion reactions, graft versus host disease and graft failure. The point estimates for early death, primary graft failure, acute GVHD, and infusion reactions were lower among patients in the CCBC dataset (retrospective CLEVECORD dataset) who were reported to have received a suitable allograft compared to the Docket or the COBLT datasets.

- Statistical Review
 - 4.4 Statistical : The analyses of the CLEVECORD data are mainly based on a subset of patients who received a suitable allograft with at least one unit of CLEVECORD. Due to the voluntary nature of data collection, missing data occur in various degrees for different variables.
 - 7.1.9 Efficacy Conclusions : Based primarily on the Docket data, supplemented by the CLEVECORD data, and taking into consideration the publicly available data, CLEVECORD can function as an alternative source of hematopoietic progenitor cells for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with diseases affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment.
 - 8.6 Safety Conclusions : Based primarily on the Docket data, supplemented by the CLEVECORD data, and taking into consideration the publicly available data, the risks associated with CLEVECORD transplantation are serious and potentially fatal. The adverse events include early death, infusion reactions, graft versus host disease (GVHD), and graft failure.

(8) その他

- Standard post-marketing surveillance
 - a) Implement a safety outcomes monitoring and analysis plan including 1) maintenance of an observational database, 2) aggregate analyses of interval and cumulative adverse experience reports, and 3) safety outcomes analyses of interval and cumulative data that address early mortality, graft failure-related mortality, graft failure, etc.
 - b) Submit to FDA a 15 day "alert report" for each serious infusion reaction associated with administration of CLEVECORD.

- **HPC, Cord Blood / DUCORD**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2012 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応 : For use in unrelated donor hematopoietic progenitor cell transplantation procedures in conjunction with an appropriate preparative regimen for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment
- (3) 適応疾患概要 : FDA has approved two HPC, Cord Blood products for the same indication as in this BLA.
- (4) 作用機序 : Hematopoietic stem/progenitor cells from HPC, Cord Blood, migrate to the bone marrow where they divide and mature. The mature cells are released into the bloodstream, where some circulate and others migrate to tissue sites, partially or fully restoring blood counts and function, including immune function, of blood-borne cells of marrow origin. however, the precise mechanism of action is unknown.
- (5) データパッケージ概略 : The applicant did not conduct any clinical trials to assess the efficacy of DUCORD. The effectiveness of HPC, Cord Blood, as defined by hematopoietic reconstitution, was demonstrated in one single-arm prospective study (COBLT Study, N=324), and in retrospective reviews of data from an observational database for DUCORD (N=550) and data in the dockets(N=1299).
- (6) 試験結果 : There is no pre-specified primary endpoint because no clinical trial was conducted. However, FDA review used neutrophil and platelet recovery as the indicators of hematopoietic reconstitution. The cumulative incidence of neutrophil recovery of DUCORD appeared comparable to that of the HPC, Cord Blood products that contributed to the docket data and the COBLT study. (DUCORD 95%; Docket 77%; COBLT 76%)
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review
 - Efficacy : Based on primarily on the docket data, supplemented by the DUCORD data, and considering the publically available data, we conclude that DUCORD can function as an alternative source of HPCs for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with diseases affecting the hematopoietic system.
The DUCORD data do not include information regarding immunologic reconstitution. However, based on the analyses of the Docket data and supported by the publicly available data, HPC, Cord Blood has demonstrated the ability of immunologic reconstitution for patients transplanted for primary immunodeficiency as well as for other malignant and nonmalignant disorders.
 - Safety : The risks associated with DUCORD include early death, infusion reactions, GVHD, and graft failure.
 - Statistical Review
 - 7.1.11 Efficacy Conclusions : Based primarily on the docket data, supplemented by the DUCORD data, and considering the publically available data, we conclude that DUCORD can function as an

alternative source of hematopoietic progenitor cells for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with diseases affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment.

- 8.6 Safety Conclusions : The DUCORD dataset is incomplete with missing data in different outcome parameters due to voluntary and retrospective data collection. Therefore, the safety analyses of different categories of adverse events were conducted in various subsets of the patient population. The safety analyses based on the DUCORD dataset are limited by the retrospective nature of the data collection, historic comparison, large amount of missing data, and different patient populations.

(8) その他

- Standard post-marketing surveillance
 - a) Implement a safety outcomes monitoring and analysis plan including 1) maintenance of an observational database, 2) aggregate analyses of interval and cumulative adverse experience reports, and 3) safety outcomes analyses of interval and cumulative data that address early mortality, graft failure-related mortality, graft failure, etc.
 - b) Submit to FDA a 15 day "alert report" for each serious infusion reaction associated with administration of CLEVECORD.

● **Apligraf / Gintuit**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2012 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応 : a surgically created vascular wound bed in the treatment of mucogingival conditions in adults
- (3) 適応疾患概要 : Surgical intervention is warranted when the inflammation and/or gingival attachment loss can no longer be controlled with conservative oral hygiene measures. The main objective of periodontal mucogingival surgical procedures is to arrest or reduce the risk of gingival attachment loss. Soft tissue autografts, such as the free gingival grafts (FGG), are widely used for the treatment of mucogingival conditions.
- (4) 作用機序 : The mechanism of action by which Gintuit increases keratinized tissue at the treated site has not been identified. In vitro studies have shown that Gintuit secretes human growth factors and cytokines, and contains extracellular matrix proteins. Growth factors, cytokines, and extracellular matrix proteins are known to be involved in wound repair and regeneration.
- (5) データパッケージ概略 : <NA(P2)> 05-PER-001 (N=25/6M) was a randomized, single-center, within-subject controlled, pilot study. The study population consisted of adults with an insufficient zone of attached gingiva that required soft tissue grafting. The first three subjects participated as training subjects and were not included in the efficacy analysis (n=22 for efficacy analysis). <P3> 06-PER-002 (N=96/6M) was a randomized, within-subject controlled, pivotal, multicenter (four sites in US) trial of 96 subjects with insufficient zone (≤ 1 mm) of attached gingiva requiring soft tissue grafting. Eleven of the 96 subjects participated as training subjects and were not included in the efficacy analysis (n=85 for efficacy analysis).
- (6) 試験結果 :
 - <NA(P2)> 05-PER-001
 - Efficacy : The primary efficacy endpoint was the change in the amount of attached gingiva at Month 6 compared between treatments. (Gintuit vs free gingival graft). Keratinized tissue (KT) width was a secondary endpoint. At six months, Gintuit sites in 14/22 (63.6%) subjects showed an increase in attached gingiva, compared to 21/22 (95%) for control sites. The mean increase in attached gingival was 0.85 mm (95% CI 0.48, 1.21) for Gintuit sites and 2.43 mm (95% CI 2.06, 2.79) for control sites. Thus, Gintuit failed to demonstrate non-inferiority to control for the primary efficacy endpoint. For the secondary endpoint, keratinized tissue (KT) width, at six months, at least 2 mm of KT width was established in 18/22 (81.8 %) of Gintuit sites and in 22/22 (100%) control sites. Gintuit was numerically superior to control for the following secondary endpoints: tissue color, texture matching, and patient preference. Based on the results of Study 05-PER-001, the Applicant chose an increase in KT as the primary efficacy endpoint in the subsequent study, 06-PER-002.
 - Safety : There were no deaths, serious adverse events, or subject drop-outs and the investigators did not consider any adverse events to be related to Gintuit treatment.

<P3> 06-PER-002 (N=96/6M)

- Efficacy : The primary efficacy was measured as the percentage of Gintuit sites with ≥ 2 mm KT at six months, using a superiority comparison to a pre-defined standard (50% success) in a single-arm comparison. Eighty-one of the 85 subjects (95.3%) met success criteria of ≥ 2 mm KT at the Gintuit site. Although success was not compared to control for the primary efficacy endpoint, all 85 subjects met the primary endpoint at the control site. There were six secondary efficacy endpoints, pre-specified and conducted sequentially. Gintuit was found statistically superior to control for color matching, texture matching, and patient preference, but it was not found to be superior to control for the last two secondary endpoints (surgical site sensitivity and absence of pain after three days).
- Safety : Three SAEs were reported during the study and all three adverse events were assessed by the investigator to be either not related (pneumonia and chest pain) or of unlikely relationship (metastatic malignant fibrous histiocytoma). Two non-oral malignancies were reported. There were no reported serious immunologic AEs.

(7) 主なレビューコメント

- Clinical Review
 - Efficacy : Based on the results of Studies 05-PER-001 and 06-PER-002, and considering the deliberations of the Advisory Committee, the BLA contains substantial evidence of the effectiveness of Gintuit for increasing KT. Efficacy review issues include the following.- Based on the results of Study 05-PER-001, the amount of KT, rather than the amount of attached gingiva, was selected as the primary efficacy endpoint for Study 06-PER-002. However, the amount of attached gingiva is more clinically meaningful than the amount of KT. - In Study 06-PER-002, the primary efficacy outcome of 2 mm KT at the Gintuit site was compared to a 50% success rate. The clinical meaningfulness of a 50% success rate is unclear. However, efficacy results for 06-PER-002 showed that 95% of Gintuit-treated sites met the primary efficacy endpoint. The duration of treatment outcome of Gintuit beyond six months has not been evaluated in clinical trials. The efficacy of repeat applications of Gintuit for oral indications has not been evaluated in clinical trials. The geriatric and race/ethnicity demographic subgroups were under-represented in the oral clinical studies.
 - Safety : Based on the results of Studies 05-PER-001, 06-PER-002, 07-PER-004 (third early-phase study that placed Gintuit in a submerged) and post-marketing data, the overall risk profile associated with Gintuit for topical application in the treatment of mucogingival conditions is acceptable in adults.
- Statistical Review
 - Sample size consideration (05-PER-001)

The trial was designed to demonstrate non-inferiority between treatment and control in the change in amount of attached gingiva over the 6-month observation period. The primary hypothesis tested

was $H_0: D \leq -1$ mm vs. $H_a: D > -1$ mm, where D = mean difference within subjects (treatment change over 6 months – control change over 6 months).

(06-PER-002)

The primary hypothesis tested for the primary endpoint of $KT > 2$ mm with Apligraf was $H_0: \pi_c \leq 0.50$ against $H_A: \pi_c > 0.50$ where π_c is the proportion of Apligraf-treated sites with $KT > 2$ mm at 6 months. This hypothesis was tested by comparing the lower one-sided 95% exact binomial confidence limit for proportion of Apligraf-treated sites with $KT > 2$ mm to 0.50. It is not clear why 50% was chosen as the benchmark success rate, nor is it clear why the sponsor chose to use a one-sided $\alpha = .05$ instead of the more conventional one-sided $\alpha = .025$ for this analysis. However, as discussed below, the success rate observed was well above 50% which resulted in the rejection of the null hypothesis even at $\alpha = 0.025$.

- 1.3 Major Statistical Issues and Findings

I did not identify any major statistical issues that would affect the interpretation of the results of the pivotal trial, 006-PER-002-CTX. The statistical analyses were appropriately chosen and correctly performed as prespecified in the study protocol. I was able to reproduce the primary analyses of all primary and secondary efficacy endpoints using the SAS datasets submitted by the sponsor.

The primary efficacy endpoint and most secondary efficacy endpoints (probing depth, recession, clinical attachment, attached gingiva, keratinized tissue width, plaque index) were analyzed with a repeated measure analysis of covariance (ANCOVA), with within subject terms for treatment and controlling for baseline values of the efficacy variables. The sponsor used Friedman's test for related outcomes to test for differences in patient perceptions of duration of pain, bleeding, swelling, and sensitivity among surgical sites. The Wilcoxon signed rank test was used to compare other secondary variable scores at each time point postoperatively (inflammation scores, change in bleeding on probing, muscle pull, patient preference and tissue color and texture). on, historic comparison, large amount of missing data, and different patient populations.

(8) その他

- Post marketing study

The purpose was to evaluate the safety and effectiveness of Gintuit for topical (non-submerged) application to a surgically created vascular wound bed in the treatment of mucogingival conditions in children between the ages of 12 to 18 years. (N=25)

● **HPC, Cord Blood / Hemacord**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2011 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応 : For use in unrelated donor hematopoietic progenitor cell transplantation procedures in conjunction with an appropriate preparative regimen for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment
- (3) 適応疾患概要 : HPC transplantation is not indicated as primary therapy for almost all hematologic malignancy and related neoplastic disorders. Primary therapy generally consists of conventional chemotherapy with or without additional radiation, depending on the specific disorder. A risk based approach is used for the application of HPC transplantation, depending on the disease, disease status, and donor type available. There are no HPC-C products licensed in the US at this time.
- (4) 作用機序 : Hematopoietic stem/progenitor cells from HPC, Cord Blood, migrate to the bone marrow where they divide and mature. The mature cells are released into the bloodstream, where some circulate and others migrate to tissue sites, partially or fully restoring blood counts and function, including immune function, of blood-borne cells of marrow origin. however, the precise mechanism of action is unknown.
- (5) データパッケージ概略 : The applicant did not conduct any clinical trials to assess the efficacy of Hemacord. The effectiveness of HPC, Cord Blood, as defined by hematopoietic reconstitution, was demonstrated in one single-arm prospective study (COBLT Study, N=324), and in retrospective reviews of data from an observational database for Hemacord (N=155) and data in the dockets(N=1299).
- (6) 試験結果 : There is no pre-specified primary endpoint because no clinical trial was conducted. The cumulative incidence of neutrophil recovery of Hemacord appeared comparable to that of the HPC, Cord Blood products that contributed to the docket data and the COBLT study. (Hemacord 83%; Docket 77%; COBLT 76%)
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review
 - Efficacy : Overall, the totality of the data supports the use of Hemacord in conjunction with an appropriate preparative regimen for treatment of disorders affecting the hematopoietic system. The degree of success, however, appears to depend on the TNC dose and HLA match, and the data on time to hematopoietic recovery do not support use of HPC-C when HPC-M or HPC-A from a suitably matched donor is available.
 - Safety : The safety review emphasized early deaths, delayed hematopoietic recovery and graft failure, acute graft-vs-host disease (GVHD), engraftment syndrome, infusion reactions, and transmission of malignancy, infection or a genetic disorder from the donor to the recipient.
 - Statistical Review

Overall, the totality of the data available support a favorable risk benefit for HPC-C transplantation for the treatment of infantile onset Krabbe Disease.

(8) その他

- Post marketing requirement

The results of the safety review suggest that the concentration and volume of Dextran 40 in the final preparation for infusion may be a contributory factor for infusion reactions. In vitro study to determine the lowest concentration of Dextran 40 that can be used without impairing the product function is recommended.

● **HPC, Cord Blood / HPC, Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2012 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応 : For use in unrelated donor hematopoietic progenitor cell transplantation procedures in conjunction with an appropriate preparative regimen for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment
- (3) 適応疾患概要 : HPC, Cord Blood has been used as a source of HPCs for transplantation to treat a variety of diseases affecting the hematopoietic system, such as hematological malignancies, hematological non-malignant disorders, primary immunodeficiency, and inborn errors of metabolism. In 2011, FDA approved HPC-C manufactured by New York Blood.
- (4) 作用機序 : Hematopoietic stem/progenitor cells from HPC, Cord Blood, migrate to the bone marrow where they divide and mature. The mature cells are released into the bloodstream, where some circulate and others migrate to tissue sites, partially or fully restoring blood counts and function, including immune function, of blood-borne cells of marrow origin. however, the precise mechanism of action is unknown.
- (5) データパッケージ概略 : The applicant did not conduct any clinical trials to assess the efficacy of HPC manufactured by Clinimmune Labs. The effectiveness of HPC, Cord Blood, as defined by hematopoietic reconstitution, was demonstrated in one single-arm prospective study (COBLT Study, N=324), and in retrospective reviews of data from an observational database for HPC manufactured by Clinimmune Labs (N=220) and data in the dockets(N=1299).
- (6) 試験結果 : There is no pre-specified primary endpoint because no clinical trial was conducted. However, FDA review used neutrophil and platelet recovery as the indicators of hematopoietic reconstitution. The cumulative incidence of neutrophil recovery of HPC manufactured by Clinimmune Labs appeared comparable to that of the HPC, Cord Blood products that contributed to the docket data and the COBLT study. (HPC manufactured by Clinimmune Labs 79%; Docket 77%; COBLT 76%)
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review
 - Efficacy : The docket data are substantial evidence of effectiveness of HPC, Cord Blood produced by ClinImmune. Data in the published literature, from the COBLT study, and from experience with the ClinImmune Labs product, provide supportive evidence of effectiveness.
The HPC manufactured by Clinimmune Labs data do not include information regarding immunologic reconstitution. However, based on the analyses of the Docket data and supported by the publicly available data, HPC, Cord Blood has demonstrated the ability of immunologic reconstitution for patients transplanted for primary immunodeficiency as well as for other malignant and nonmalignant disorders.
 - Safety : The risks associated with HPC manufactured by Clinimmune Labs include early death, infusion reactions, GVHD, and transmission of malignancy, infection, or a genetic disorder from

the donor to the recipient.

- Statistical Review
 - 5.2.4 Statistical Considerations : Methodologies used in this review are primarily descriptive. This review does not intend to replicate the applicant's statistical analyses because slightly different datasets were used to report results in this review memo (see Table 1). In addition, for the analysis of hematopoietic recovery, the competing risk model treating death as a competing risk was used in this review, while the applicant excluded from the analysis those patients who died.

(8) その他

- Standard post-marketing surveillance
 - a) Implement a safety outcomes monitoring and analysis plan including 1) maintenance of an observational database, 2) aggregate analyses of interval and cumulative adverse experience reports, and 3) safety outcomes analyses of interval and cumulative data that address early mortality, graft failure-related mortality, graft failure, etc.
 - b) Submit to FDA a 15 day "alert report" for each serious infusion reaction associated with administration.

● **HPC, Cord Blood / HPC, MD Anderson Cord Blood Bank (MDACBB)**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2018 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応 : For use in unrelated donor hematopoietic progenitor cell transplantation procedures in conjunction with an appropriate preparative regimen for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment
- (3) 適応疾患概要 : HPC, Cord Blood has been used as a source of HPCs for transplantation to treat a variety of diseases affecting the hematopoietic system, such as hematological malignancies, hematological non-malignant disorders, primary immunodeficiency, and inborn errors of metabolism. Currently there are 7 licensed HPC, Cord Blood products.
- (4) 作用機序 : Hematopoietic stem/progenitor cells from HPC, Cord Blood, migrate to the bone marrow where they divide and mature. The mature cells are released into the bloodstream, where some circulate and others migrate to tissue sites, partially or fully restoring blood counts and function, including immune function, of blood-borne cells of marrow origin. however, the precise mechanism of action is unknown.
- (5) データパッケージ概略 : The applicant did not conduct any clinical trials to assess the efficacy of HPC manufactured by MDACBB. The effectiveness of HPC, Cord Blood, as defined by hematopoietic reconstitution, was demonstrated in one single-arm prospective study (COBLT Study, N=324), and in retrospective reviews of data from an observational database for HPC manufactured by MDACBB (N=846) and data in the dockets(N=1299).
- (6) 試験結果 : There is no pre-specified primary endpoint because no clinical trial was conducted. However, FDA review used neutrophil and platelet recovery as the indicators of hematopoietic reconstitution. The cumulative incidence of neutrophil recovery of HPC manufactured by MDACBB appeared comparable to that of the HPC, Cord Blood products that contributed to the docket data and the COBLT study. (HPC manufactured by MDACBB 88%; Docket 77%; COBLT 76%)
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review
 - Efficacy : This BLA provides substantial evidence that the MDACBB HPC, Cord Blood is effective for the proposed indication. The MDACBB dataset does not include information regarding immunologic reconstitution. However, based on the analyses of the docket data and supported by the publicly available data, HPC, Cord Blood has demonstrated the ability for immunologic reconstitution for patients transplanted for primary immunodeficiency as well as for other malignant and nonmalignant disorders.
 - Safety : The safety review focused on adverse events (AEs) related to infusion reactions, deaths (Day 100 mortality), graft-versus-host disease, engraftment syndrome, donor cell leukemia, transmission of infection, and transmission of inheritable genetic disorders.
 - Statistical Review

- Sample size considerations : In the COBLT Study, the target day-180 survival is 60%. A sample size of 75 with a true survival proportion of 60% will provide 94% power to exclude a survival probability of 40%.
- 4.4 Statistical : The data analyses are based on 846 patients who received a suitable allograft (TNC $\geq 2.5 \times 10^7/\text{kg}$ and $\geq 4/6$ HLA match) with at least one unit of HPC, Cord Blood manufactured by MDACBB. Due to the voluntary nature of data collection, missing data occurred for different outcome variables.

(8) その他

- Standard post-marketing surveillance
 - a) Implement a safety outcomes monitoring and analysis plan including 1) maintenance of an observational database, 2) aggregate analyses of interval and cumulative adverse experience reports, and 3) safety outcomes analyses of interval and cumulative data that address early mortality, graft failure-related mortality, graft failure, etc.
 - b) Submit to FDA a 15 day "alert report" for each serious infusion reaction associated with administration.

● **HPC, Cord Blood / HPC, LifeSouth Community Blood Centers, Inc.**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2013 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応 : For use in unrelated donor hematopoietic progenitor cell transplantation procedures in conjunction with an appropriate preparative regimen for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment
- (3) 適応疾患概要 : The categories of disorders for which hematopoietic and immunologic reconstitution is required include malignancies, metabolic disorders, marrow failure, hemoglobinopathy, immunodeficiency, and certain autoimmune disorders. FDA has approved three HPC, Cord Blood products for the same indication as in this BLA.
- (4) 作用機序 : Hematopoietic stem/progenitor cells from HPC, Cord Blood, migrate to the bone marrow where they divide and mature. The mature cells are released into the bloodstream, where some circulate and others migrate to tissue sites, partially or fully restoring blood counts and function, including immune function, of blood-borne cells of marrow origin. however, the precise mechanism of action is unknown.
- (5) データパッケージ概略 : The applicant did not conduct any clinical trials to assess the efficacy of HPC manufactured by LifeSouth. The effectiveness of HPC, Cord Blood, as defined by hematopoietic reconstitution, was demonstrated in one single-arm prospective study (COBLT Study, N=324), and in retrospective reviews of data from an observational database for HPC manufactured by LifeSouth (N=22) and data in the dockets(N=1299).
- (6) 試験結果 : There is no pre-specified primary endpoint because no clinical trial was conducted. However, FDA review used neutrophil and platelet recovery as the indicators of hematopoietic reconstitution. The cumulative incidence of neutrophil recovery of HPC manufactured by LifeSouth appeared comparable to that of the HPC, Cord Blood products that contributed to the docket data and the COBLT study. (HPC manufactured by LifeSouth 91%; Docket 77%; COBLT 76%)
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review
 - Efficacy : LifeSouth HPC, Cord Blood can function as an alternative source of hematopoietic progenitor cells for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with diseases affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment. The LifeSouth HPC, Cord Blood data do not include information to evaluate immunologic reconstitution following LifeSouth HPC, Cord Blood transplantation. However, based on the docket and public data, HPC, Cord Blood has demonstrated a benefit in immunologic reconstitution for patients transplanted for primary immunodeficiency as well as for other malignant and nonmalignant disorders
 - Safety : The risks associated with LifeSouth HPC, Cord Blood transplantation are serious and potentially fatal. The adverse events include early death, infusion reactions, graft versus host

disease (GVHD), and graft failure.

- Statistical Review

- 4.4 Statistical : The analyses of the LifeSouth HPC, Cord Blood data are based on a subset of patients, who received a single infusion of LifeSouth HPC, Cord Blood. Due to the voluntary nature of data collection, missing data occur in various degrees for different variables, and multiple miscodings and inconsistencies are present within the dataset.

(8) その他

- Standard post-marketing surveillance

a) Implement a safety outcomes monitoring and analysis plan including 1) maintenance of an observational database, 2) aggregate analyses of interval and cumulative adverse experience reports, and 3) safety outcomes analyses of interval and cumulative data that address early mortality, graft failure-related mortality, graft failure, etc.

b) Submit to FDA a 15 day "alert report" for each serious infusion reaction associated with administration.

● **HPC, Cord Blood / HPC, Bloodworks**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2016 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応 : For use in unrelated donor hematopoietic progenitor cell transplantation procedures in conjunction with an appropriate preparative regimen for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment
- (3) 適応疾患概要 : The categories of disorders for which hematopoietic and immunologic reconstitution is required include malignancies, metabolic disorders, marrow failure, hemoglobinopathy, immunodeficiency, and certain autoimmune disorders. FDA has approved five HPC, Cord Blood products for the same indication as in this BLA.
- (4) 作用機序 : Hematopoietic stem/progenitor cells from HPC, Cord Blood, migrate to the bone marrow where they divide and mature. The mature cells are released into the bloodstream, where some circulate and others migrate to tissue sites, partially or fully restoring blood counts and function, including immune function, of blood-borne cells of marrow origin. however, the precise mechanism of action is unknown.
- (5) データパッケージ概略 : The applicant did not conduct any clinical trials to assess the efficacy of Puget Sound Blood Center Program Cord Blood Services (PSBC) HPC. The effectiveness of HPC, Cord Blood, as defined by hematopoietic reconstitution, was demonstrated in one single-arm prospective study (COBLT Study, N=324), and in retrospective reviews of data from an observational database for PSBC HPC and data in the dockets(N=1299).
- (6) 試験結果 : There is no pre-specified primary endpoint because no clinical trial was conducted. However, FDA review used neutrophil and platelet recovery as the indicators of hematopoietic reconstitution. The cumulative incidence of neutrophil recovery of PSBC HPC appeared comparable to that of the HPC, Cord Blood products that contributed to the docket data and the COBLT study. (HPC manufactured by Bloodworks 82%; Docket 77%; COBLT 76%)
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review
 - Efficacy : PSBC HPC, Cord Blood can function as an alternative source of hematopoietic progenitor cells for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with diseases affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment. The PSBC HPC, Cord Blood data do not include information regarding immunologic reconstitution. However, based on the analyses of the docket data and supported by the public data, HPC, Cord Blood has demonstrated the ability of immunologic reconstitution for patients transplanted for primary immunodeficiency as well as for other malignant and nonmalignant disorders.
 - Safety : The risks associated with PSBC HPC, Cord Blood transplantation are serious and potentially fatal. The adverse events include early death, infusion reactions, graft versus host

disease (GVHD), and graft failure.

- Statistical Review
 - 4.4 Statistical : The analyses of the PSBC HPC, Cord Blood data are based on a subset of patients, who received a single infusion of PSBC HPC, Cord Blood. Due to the voluntary nature of data collection, missing data occur in various degrees for different variables.

(8) その他

- Standard post-marketing surveillance
 - a) Implement a safety outcomes monitoring and analysis plan including 1) maintenance of an observational database, 2) aggregate analyses of interval and cumulative adverse experience reports, and 3) safety outcomes analyses of interval and cumulative data that address early mortality, graft failure-related mortality, graft failure, etc.
 - b) Submit to FDA a 15 day "alert report" for each serious infusion reaction associated with administration.

● Talimogene laherparepvec/ Imlygic

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2015 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応 : local treatment of unresectable cutaneous, subcutaneous, and nodal lesions in patients with melanoma recurrent after initial surgery
- (3) 適応疾患概要 : Melanoma is the most aggressive skin cancer. Melanoma that has spread to multiple regional nodal sites or presents with in-transit/satellite lesions (Stage III B/C) is infrequently curable. The current standard care options for initial treatments include IL-2, immune checkpoint inhibitor(ipilimumab) and BRAF signal transduction inhibitors (e.g. vemurafenib, dabrafenib and trametinib). Both ipilimumab and vemurafenib have been shown to prolong OS. dabrafenib and trametinib showed an effect on progression-free survival (PFS). PD-1 inhibitors (pembrolizumab and nivolumab) were granted Accelerated Approval based on durable objective response or PFS.
- (4) 作用機序 : An attenuated herpes simplex virus type 1 (HSV-1), engineered to express human granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) to enhance the response to tumor antigens released during virus replication
- (5) データパッケージ概略 : <P3>005/05* (N=436 (Stage III B/C and IV): 295 active, 141 GM-CSF, 12 or 18M) randomized, open-label, GM-CSF controlled study <P3>005/05-E(N=30, 12M) open-label, single-arm, extension study
- (6) 試験結果 :
<P3>005/05 (N=436/12 or 18M)
 - Efficacy : The primary efficacy endpoint was durable response rate (DRR), defined as the percentage of subjects with complete response (CR) or partial response (PR). Subjects who received talimogene laherparepvec had a statistically significant higher DRR (15.6% vs 1.4%; p<0.0001). OS was a secondary endpoint. There was no significant OS benefit in the ITT(p=0.051).
 - Safety : Talimogene laherparepvec was well-tolerated. There is a concern that the risk to close family contacts and medical personnel from the talimogene laherparepvec.
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review
 - Efficacy : FDA confirmed that that the difference in DRR was statistically significant between talimogene laherparepvec and GM-CSF. Effectiveness appeared to be greater in the subjects with localized stage III B/C subgroups. In terms of OS, there was no significant benefit in the ITT(p=0.051).However, an exploratory subgroup analysis suggests that overall survival may be better in the stage III B/C patients.
 - Safety : Talimogene laherparepvec had no unexpected risks, The events reported were consistent with the use of alive oncolytic virus. AEs were primarily low grade. There is a concern that the risk to close family contacts and medical personnel from the talimogene laherparepvec. The risk will be addressed by post-marketing pharmacovigilance testing.
 - Others : Some members of the review team do not accept DRR as clinically meaningful, but

consider DRR as a surrogate endpoint. Therefore, they have recommended Accelerated approval. However, others accept DRR as clinically meaningful, particularly in consideration of statements during the Advisory Committee meeting. At the advisory committee meeting, patients and caregivers spoke of the value, both cosmetic and psychological, of watching their skin lesions disappear. There were also a few subjects who had the benefit of having their unresectable lesions become resectable. In addition, the Advisory committee votes strongly in favor of regular approval. Therefore, the DRR is sufficient for regular approval.

- Statistical Review

- Sample size consideration

The trial was designed to randomize 430 subjects at a 2:1 ratio, to yield 360 subjects evaluable for DR. The trial would have 90% power, at a size 0.05 2-sided test, to detect a DRR difference of 13% (IMLYGIC®) versus 3% (GM-CSF), or 21% versus 8%. The decision to set the primary analysis of the OS at 290 deaths was made in one of the revisions to the protocol and SAP. The applicant stated that with 290 events, there would be 90% power to detect a hazard ratio of 2/3.

- Others

The documents, including the protocol, SAP, data monitoring committee (DMC) charter, and endpoint assessment committee (EAC) charter, sometimes contain inconsistencies or ambiguities in their description of the same design element. This review is based on this reviewer's best understanding at such occurrences.

Study 005/05 excluded the most advanced patients, who the applicant postulated might not benefit from any delayed immune effect. Therefore, subjects in Study 005/05 had less tumor burden on average than subjects enrolled in the confirmatory trials supporting the traditional or accelerated approvals of the agents described in Section 2.2. More details in the comparison of the composition of the treated populations in these trials can be found in the applicant's briefing document (p.19 and p.35) for the AC meeting. Study 005/05 consists of 30% IIIB/C, 27% IVM1a, 21% IVM1b, and 22% IVM1c.

In what follows, I provide a high-level summary of the assessment procedures and schedule for DR and OS. The assessment of DR was quite complex, involving considerations of new lesions, previously unresectable lesions now becoming resectable, among other issues. The ultimate evaluation of matters related to DRR is deferred to the clinical review team..

(8) その他

- Background

At time of protocol initiation, no therapies were available with demonstrable OS advantage. Therefore, DRR was considered to be an acceptable primary endpoint. Subsequently ipilimumab was approved on the basis of a survival advantage.

- Post marketing study

Open-label, single-arm, observational cohort multicenter study (920 pts) will be conducted to evaluate

transmission of talimogene laherparepvec.

● **Tisagenlecleucel / Kymriah**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : ①2017(B-ALL, Regular Approval), ②2018 (DLBCL, Regular Approval) / Priority review, Breakthrough therapy designation, Orphan designated
- (2) 適応 : ① Patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) that is refractory or in second or later relapse. ②Adult patients with relapsed or refractory (r/r) large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from follicular lymphoma.
- (3) 適応疾患概要 : ①Acute lymphoblastic leukemia can be of B- or T-cell origin. Each year 3100 new cases are seen in children and adolescents in the U.S. Approximately 80-85% of pediatric ALL diagnosis is B-cell precursor in origin and CD19 positive. Available FDA-approved therapies do not provide sustained remissions Single agent approved therapies given alone had an ORR of 10-33%. ②DLBCL, which comprises 25-30% of non-Hodgkin lymphomas (NHLs), typically presents with rapid enlargement of lymphoid tissue at one or more sites. It is an aggressive disease, and without effective treatment survival is measured in months. Axicabtagene ciloeucel (YESCARTA), an CD19-directed, genetically modified, autologous T cell immunotherapy was approved. YESCARTA produced a 72% overall response rate (ORR) with 51% CR.
- (4) 作用機序 : When CAR binds to CD19 positive cells, it transmits a signal to promote T-cell activation, expansion, target T-cell elimination and persistence of tisagenlecleucel cells.
- (5) データパッケージ概略 : <P2>B2202 (B-ALL N=75, 3-21 years) open-label, single-arm, multi-center study, A2205B (B2202 follow-up), C2201 (DLBCL N=106, ≥ 18 years) open-label, single-arm, multi-center study
- (6) 試験結果 :
- ①B-ALL
<P2>B2202 (N= 75)
- Efficacy : The primary endpoint was overall remission rate (ORR)during 3 months after administration. ORR includes complete remission (CR) and CR with incomplete hematologic recovery (CRi), as determined by an independent review committee (IRC). The efficacy analysis population is limited to the 63 patients due to insufficient information of manufacturing at some sites. ORR was 82.5% (52/63) including 40 CR and 12 CRi. The durable CR that FDA has used was 63%.
 - Safety : The adverse reactions of interest were cytokine release syndrome (CRS)(Grade3-4:49%), neurological events, febrile neutropenia, prolonged cytopenias and infections. In terms of CRS, 47% of all patients in the safety population required ICU admission. Two fatal outcomes were related to severe CRS.
- ②DLBCL
<P2>C2201 (N= 106)

- Efficacy : The ORR in the evaluable efficacy set (N=68) was 50% (95% CI: 37.6, 62.4) with 32.4% CR.
- Safety : Seventy eight of 106 (74%) subjects treated with KYMRIAH experienced CRS, and 23 of 78 (29%) of the subjects had CRS of Grade 3 or higher. In addition, 58% (62 of 106) of subjects experienced neurotoxicity (Grade3-5:18%),

(7) 主なレビューコメント

- Clinical Review

- ①B-ALL

- Efficacy : The results of B2202 exceeds the results of clofarabine and blinatumomab. Most importantly, the 63% CR is notable. The high CR rate, durability of CR, and minimal residual disease (MRD) are sufficiently remarkable to warrant regular approval.
 - Safety : Overall the safety profile for tisagenlecleucel has been manageable in IND setting. To enhance safety, FDA concluded that there should be a comprehensive plan to insure safety after licensure. First, the product label should address with warnings and precautions for the key safety issues, and convey a treatment grading system and algorithm for CRS. There will be a risk evaluation and mitigation strategy (REMS) with an element to assure safety use (ETASU) to assure the safe use. Lastly, there will be a post marketing observational study.

- ②DLBCL

- Efficacy : ORR was 50% with a CR rate of 32%, and the median duration of response for responders has not yet been reached after a median follow-up of 9.4 months. This response rate exceeds that previously reported for standard chemo-immunotherapy.
 - Safety : The risks of KYMRIAH can be linked to its mechanism of action. Cytokine release syndrome and neurotoxicity presumably linked to T cell activation-products occurred in 65% and 79% of patients respectively, and both complications can be life-threatening or fatal. Hypogammaglobulinemia resulting from CAR T cell attack on normal CD19+ B cells may persist for months requiring monitoring and replacement therapy. A potential risk of clonal mutagenesis or secondary malignancy associated with the use of a lentivirus vector cannot be excluded. the review team concludes that the BLA efficacy and safety data indicate a favorable risk/benefit profile.

- Statistical Review

- ①B-ALL

- Sample size consideration

- Based on the null hypothesis of $ORR \leq 20\%$ and alternative hypothesis of $ORR > 20\%$, up to 76 patients in the FAS will provide more than 95% power to demonstrate a statistical significance at one-sided 2.5% level of significance, if the underlying ORR is 45%.

- Accounting for the patients to assess KYMRIAH manufactured from the Fraunhofer Institute, and

assuming 20% to 25% enrolled patients will not be infused due to reasons such as KYMRIAH product manufacturing issues, worsening of patient's condition, etc., approximately 95 patients were planned for the study.

- Analysis population

The 50 subjects were the planned sample size of the original protocol and there was no interim analysis in the original protocol. As the applicant expanded the study and enrolled more subjects (protocol amendment #4), the original final analysis is now an interim analysis.

- Statistical method

Since the study doesn't plan to stop to claim efficacy at the interim, it is not needed to spend α at the interim. In this review memo, the interim analysis is ignored and the final analysis will use the whole two-sided α of 0.05.

(8) その他

• Post marketing study

①B-ALL

Multicenter, prospective, observational, planned safety study (B2401, N=1000) to assess the risk of replication-competent retrovirus (RCR), persistence, and the potential for insertional mutagenesis with tisagenlecleucel that is transduced with a lentivirus. All enrolled subjects will be followed for 15 years from their KYMRIAH infusion.

②DLBCL

The post marketing study protocol for B2401 will be amended to include 1500 DLBCL patients who received KYMRIAH. The patients will be enrolled over a 5-year period with enrollment of each subject to begin within 3 months of KYMRIAH infusion. Patients will receive clinical evaluation and follow-up as per standard of care for patients with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma.

• Excluded patients from C2201 efficacy analysis

The applicant identified a cohort of 92 patients treated with KYMRIAH manufactured at the Morris Plains (MP) New Jersey facility as the efficacy analysis set. On review, the FDA judged 23 of these patients as unevaluable for efficacy analysis because documentation of continued measurable disease between completion of bridging chemotherapy and KYMRIAH infusion were not available.

● **Fibrocall Technologies / Laviv**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2011 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応 : Improvement of the appearance of moderate to severe nasolabial fold wrinkles in adults
- (3) 適応疾患概要 : The visible appearance of aging, especially facial wrinkles and folds, are common effects that patients seek to reduce. Options for the treatment of facial lines, wrinkles and folds include surgery, neurotoxins, structural dermal fillers, lasers, non-ablative therapies, microdermabrasion and chemical peels.
- (4) 作用機序 : The mechanism of action has not been demonstrated. (No preclinical studies were conducted by the applicant.)
- (5) データパッケージ概略 : <P3> IT-R-005(N=203, 15M, nasolabial fold wrinkles) double-blind, randomized and vehicle-controlled study, ・ IT-R-006(N=218, 15M, nasolabial fold wrinkles) double-blind, randomized and vehicle-controlled study <Required additional study for resubmission> IT-H-001 (N=29, 12M, skin biopsy study using subjects from previous studies)
- (6) 試験結果 :
 - <P3> IT-R-005 (N= 203)
 - ・ Efficacy : The co-primary efficacy endpoints are 1) proportion of subjects with at least 2-point improvement from baseline to 6 months on both sides of face in Evaluator Wrinkle Assessment (EWA) and 2) proportion of subjects with at least 2-point improvement from baseline to 6 months in Subject Wrinkle Assessment (SWA). The success rates of azficel-T vs. vehicle-control in the EWA were 33% vs.7%(p<0.0001); and the success rates in SWA were 57% azficel-T vs. 30% control (p=0.0001).
 - ・ Safety : The overall TEAE rates were balanced between groups; however, injection-site erythema (28% azficel-T vs. 19% control) and swelling (22% azficel-T vs. 16% control) occurred at a higher rate in the IT-treated group.
 - <P3> IT-R-006 (N= 218)
 - ・ Efficacy : The co-primary endpoints were same as those of IT-R-005. The success rates of azficel-T vs. vehicle-control in the EWA were 19% vs.7%(p=0.0075); and the success rates in SWA were 45% azficel-T vs. 18% control (p<0.0001).
 - ・ Safety : The overall TEAE rates were balanced between groups.
 - <Required additional study> IT-R-006 (N= 29)
 - ・ Safety : Abnormal fibroblasts were not observed in skin biopsy samples. Mild inflammatory infiltrate was found at three months (50% of azficel-T sites; 6.5% of saline-treated sites; 7% of untreated sites). This mild inflammatory infiltration decreased at the 6-month biopsy.
- (7) 主なレビューコメント
 - ・ Clinical Review
 - ① First submission
 - Although the overall results of azficel-T were statistically superior to vehicle-control with respect

to the primary endpoints, the following clinical issues were identified: 1) No information on the bioactivities of azficel-T have been provided; 2) The mechanism of action for azficel-T has not been studied; 3) The small subgroup size in the non-white, age forty and younger, elderly, and male subjects may be inadequate to establish efficacy in these subgroups; 4) The efficacy of azficel-T beyond 6 months has not been demonstrated; and 5) No studies have been conducted for the effects of repeating treatment cycles of azficel-T.

Histopathological evaluations of biopsied samples after IT injection may reveal valuable information regarding the function of injected cells and potential safety concerns. Some Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee (CTGTAC) members recommended that in vivo histopathological studies be performed to provide in vivo information before approval.

② Re-submission

The skin biopsy study was adequately designed and executed. The predominant finding of the study is mild inflammatory infiltration in the superficial dermis in response to primarily the product administration, a reaction that gradually decreased with time. This finding does not represent a safety concern. The applicant has addressed all the clinical issues raised in the FDA Complete Response (CR) letter, by providing skin biopsy study results, revised policies and procedures for shipping error, a revised physician training manual, and a revised label. Based on review of the safety data from 508 subjects in seven previous trials of azficel-T for facial wrinkles, histology and clinical safety data from 29 subjects in the skin biopsy study, and the combined safety data from another 129 subjects in five studies for other (i.e., non-wrinkle) indications, the safety and tolerability of azficel-T are acceptable for the proposed indication.

• Statistical Review

- Sample size consideration

Based on previous study results and experience in non-randomized studies, the applicant estimated that the expected success rates for both endpoints would be somewhat higher than 40% for IT and no more than 20% for controls. A sample size of 82 subjects per arm per study was required to provide 80% power at a two-sided significance level of 0.05. At the IND stage, the applicant planned to enroll 100 subjects per arm or a total of 200 subjects for each study. Each of the co-primary efficacy endpoint was tested for superiority of IT to vehicle using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by site as the primary.

- 1.3 Major Statistical Issues and Findings

In study IT-R-006, sites 6100, 6300 and 6600 had considerably lower success rate for IT treatment in Evaluator Wrinkle Severity Assessment than other sites. The success rates were 5.3% (1/19), 4.5% (1/22) and 10% (2/20) in the respective sites. Following the examination of relevant information, evaluator assessment may be a potential factor.

The evidence of IT efficacy is limited for male and non-white subjects due to under-represented subgroups.

Only a total of 5 subjects (1%) aged \leq 34 years old; and a total of 25 subjects (6%) aged \leq 40 years old were randomized in the pivotal trials. Although the efficacy trend favors IT, the evidence of IT efficacy is limited in this age group. Consequently, the proposed lower limit of age of 18 years old for the product may be an issue.

Observed numerically reverse efficacy trend in different co-primary endpoints for the two studies in subjects aged 65 and older. These subjects accounted for 17% of study population.

As only efficacy data up to 6-month post-treatment are evaluated, long-term efficacy beyond 6-month post-treatment has not been established.

(8) その他

• Post marketing study

The purpose of this registry study is to evaluate the incidence of rare pre-specified adverse events over a two-year follow-up period after the treatment with the product. The targeted adverse events include facial skin cancers near the product injection site and immune hypersensitivity reactions. The study is designed to include 2700 patients who receive at least one injection of the product. These subjects will be followed up at 1 to 2 weeks, 60 days, 1 year and 2 years.

• Background

FDA issued a Complete Response (CR) letter to the applicant in December 2009. The CR letter includes 20 CMC, clinical, and labeling items. On December 22, 2010, the applicant resubmitted the BLA with complete response to all FDA's information requests in the CR letter. The applicant has addressed all the clinical issues raised in the FDA Complete Response (CR) letter, by providing skin biopsy study results, revised policies and procedures for shipping error, a revised physician training manual, and a revised label. Based on review of the safety data from 508 subjects in seven previous trials of azficel-T for facial wrinkles, histology and clinical safety data from 29 subjects in the skin biopsy study, and the combined safety data from another 129 subjects in five studies for other (i.e., non-wrinkle) indications, the safety and tolerability of azficel-T are acceptable for the proposed indication.

● **voretigene neparvovec-rzyl / Luxturna**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2017 (Regular Approval) / Priority review, Breakthrough therapy designation, Orphan designated
- (2) 適応 : Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy
- (3) 適応疾患概要 : Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy is a serious and sight-threatening autosomal recessive genetic disorder. The visual function, including visual acuity and visual field, of affected individuals declines with age, leading to total blindness in young adulthood. There are approximately 1,000 to 3,000 patients with biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy in the United States. There is no approved pharmacological treatment.
- (4) 作用機序 : Voretigene neparvovec-rzyl is a recombinant adeno-associated virus serotype 2 (AAV2) vector expressing the gene for human retinal pigment epithelium 65 kDa 5 protein (hRPE65) and designed to deliver a normal copy of the gene encoding the human RPE65 to cells of the retina in persons lacking normal function of RPE65.
- (5) データパッケージ概略 : <P1> 101(N=12, biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy) open-label, dose-escalation safety study using 3 doses, 102 (N=11 from 101, biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy) a follow-on study 101 using the highest dose<P3> Phase 3 study (N=31 (including control: N=10), biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy) open-label, randomized, controlled, cross-over study
- (6) 試験結果 :
<P3>
 - Efficacy : The primary efficacy endpoint in the Phase 3 study was change in multi-luminance mobility testing (MLMT) performance from Baseline to one year after LUXTURNA administration. A median MLMT score change of two (2) was observed in the LUXTURNA treatment group, while a median MLMT score change of zero (0) was observed in the control group, when using both eyes or the first-treated eye. When using both eyes, 52% of the treatment group had an MLMT score change of 2 or more. In contrast, only one patient (10%) of the control group had a score change of 2. An MLMT score change of two or greater is considered a clinically meaningful benefit for functional vision.
 - Safety : The most common adverse reactions (incidence \geq 5%) were conjunctival hyperemia, cataracts, increased intraocular pressure, retinal tears, dellen (thinning of corneal stroma), macular hole, eye inflammation, macular breaks, subretinal deposits, eye irritation, eye pain, and maculopathies (wrinkling on the surface of the macula) (Table 8). These ocular adverse reactions may have been related to LUXTURNA, the subretinal injection procedure, the concomitant use of corticosteroids, or a combination of these procedures and products. Most of these ocular adverse reactions were temporary and responded to medical management. There were two serious ocular adverse reactions, including (1) endophthalmitis (infection inside of the eye) with a series of subsequent complications as a result of the infection and the treatment, and (2) loss of vision due

to fovea thinning as a result of the subretinal injection.

(7) 主なレビューコメント

- Clinical Review

The submitted data provide sufficient evidence of effectiveness for patients with confirmed biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. This conclusion is based on improvement in functional vision, as determined by a significant difference in MLMT score change from Baseline to Year 1 between the LUXTURNA treatment and control groups.

The more serious risks associated with subretinal administration of LUXTURNA include endophthalmitis, permanent decline in visual acuity, increased intraocular pressure, retinal abnormalities (e.g., retinal tears or breaks), and cataract development and/or progression. These risks can be mitigated by routine medical management, appropriate labeling of Prescribing Information (PI), and the post marketing plan proposed by the applicant. In the setting of concomitant use of oral corticosteroid at the time of subretinal injection of LUXTURNA, the immune response to AAV capsid and RPE65 was mild. Based on the magnitude and durability of the treatment effect demonstrated in the Phase 3 study, and the unmet medical need, the review team recommends regular approval for LUXTURNA.

- Statistical Review

- Sample size consideration

With a 2:1 ratio, a total of 24 subjects (16 in the treatment group and 8 in the control group) would provide nearly 100% power to detect a median MLMT score change of 1 or more for treatment arm as compared to the control arm (no change) at a two-sided Type I error rate of 0.05. The sample size and power calculation were based on simulations using a Wilcoxon rank sum test with an exact p-value.

- Others

Four out of eight subjects in the treatment group had a baseline score of 5. As the maximum MLMT score is 6, the greatest possible change score these subjects could achieve was 1. All four of these subjects achieved their maximum change score of 1. This ceiling effect could lead to a systematic underestimation of the effect of treatment.

(8) その他

- Post marketing study

The purpose is collecting safety and efficacy information for the 41 patients who participated in Phase 1 and Phase 3 studies and are currently enrolled in the ongoing 15-year long-term follow-up (LTFU) study.

- Selection of a control group

The options included a parallel control, a contralateral eye or a historical control as a control. Internal control with a contralateral eye is generally not appropriate because the treatment eye and the contralateral eye may be at different stages of the disease, and the disease progression between

eyes is not necessarily sufficiently similar over one to two years. In addition, both eyes need to be treated to achieve the optimal functional vision. Historical control may be used when the course of the disease is predictable in a defined population and there is a similar group of patients previously studied to serve as the historical control. Like open-label design, historical control is susceptible to bias due to variability of the study populations.

- Dose regimen

Three doses levels were tested in a total of 12 subjects in Phase 1. There was no clear dose response with respects to bioactivity or preliminary efficacy, and no different safety signals were identified in any of the three doses.

● **Autologous Cultured Chondrocytes on a Porcine Collagen Membrane / MACI**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2016 (Regular Approval) / NA
- (2) 適応 : The repair of single or multiple symptomatic, full-thickness cartilage defects of the knee with or without bone involvement in adults
- (3) 適応疾患概要 : Surgical techniques designed to repair damaged cartilage can relieve pain and restore knee function. Most importantly, surgery can delay or prevent the onset of arthritis. The most common procedures for knee cartilage repair and/or restoration are microfracture, autologous cultured chondrocytes therapy, etc. The Carticel product, autologous expanded chondrocytes, is injected directly into the cartilage defect and secured using an autologous periosteal flap. However, this procedure may lead to the development of graft overgrowth and arthrofibrosis, which may result in a need for additional surgery. To address the problem, MACI was developed.
- (4) 作用機序 : The mechanism of action of MACI is based on expanded autologous chondrocytes to generate a repair tissue that fills the defect and restores joint function.
- (5) データパッケージ概略 : <P3>SUMMIT (N=144, conducted in EU, at least one symptomatic Outerbridge Grade 3-4 focal cartilage defect) multicenter, randomized, open-label, parallel-group study, SUMMIT Extension (N=128, conducted in EU) multicenter, open-label study
- (6) 試験結果 :
 - <P3> SUMMIT (MACI100206)
 - Efficacy : The co-primary endpoints of SUMMIT were change in subjects' KOOS Pain and KOOS Sports and Recreational Activities (SRA) scores from baseline to Week 104. The overall study design was in keeping with the FDA guidance, although the study itself was not conducted under FDA regulation. The treatment-group differences (MACI vs microfracture) in changes of subjects' KOOS Pain and KOOS Function SRA scores from baseline to Week 104 were statistically significant (P=0.001). The mean differences (>10) between treatment groups are considered clinically meaningful.
 - Safety : SAEs were reported more frequently in the microfracture group (26.4%) than in the MACI group (15.3%). The proportion of subjects with at least one subsequent surgical procedure was comparable for two treatment groups (8.3% in the MACI and 9.7% in the microfracture group).
 - <P3> SUMMIT Extension (MACI100809)
 - Efficacy : The clinical data from the SUMMIT Extension study indicate that KOOS pain and KOOS SRA remain relatively stable from Year 2 through Year 5 in the MACI group as well as in subjects treated with microfracture.
 - Safety : The overall frequency of subjects with TEAEs and SAEs was comparable in both groups.
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review
 - Efficacy: Clinical effectiveness of MACI has been demonstrated in a single adequate and well-

controlled trial (SUMMIT Study). Review team concluded that results from SUMMIT Study would be acceptable from the viewpoints of trial design, conduct, and consistency and robustness of outcomes. In the SUMMIT study, the improvement in KOOS Pain and Function (SRA) score changes was statistically greater ($P=0.001$) in the MACI group compared with improvements in these outcomes in the microfracture group. Thus, the co-primary effectiveness endpoint was met. The treatment-effect size is considered clinically meaningful. In SUMMIT Extension Study, mean KOOS pain and function scores achieved by the 2-year completion of the SUMMIT Study remained essentially stable for the remaining three years in both groups.

- Safety: ALL TEAEs and TESAEs were expected. Incidence rates of TEAEs and TESAEs in both study groups were comparable; if anything, the rates of TESAEs was higher in the microfracture group, compared to rates in the MACI group. There are no outstanding safety concerns in the SUMMIT extension.
- Others: There is no information regarding the safety and effectiveness of MACI in patients over 55 years of age. The enrolled population was 100% Caucasian, relatively young. The trial population would differ substantially from a randomly selected US population in several demographic and baseline characteristics.

- Statistical Review

- Sample size consideration

The sample size calculation was based on the bivariate co-primary efficacy parameters of change from Baseline to Week 104 in KOOS Pain score and Function (SRA) score. The calculation was performed at $\alpha = 0.05$ and a power of 85%. Assuming an improvement difference between groups at Week 104 of 12 points in KOOS Pain and 12 points in Function (SRA), standard deviations (SDs) of 20 for KOOS Pain and 30 for KOOS Function (SRA), as well as a correlation coefficient between the change from Baseline at Week 104 between KOOS Pain and Function (SRA) of 0.56, 62 patients per treatment group (124 patients in total) would be needed to have 85% power. In order to account for possible early discontinuations from the study, an additional 20 patients (15%) were planned, resulting in 72 patients per treatment group (144 patients in total).

- Others

Ordinarily LOCF imputation is discouraged. However, in the SUMMIT study, there were a few missing data (less than 5% in total) at the primary analysis time point 104 weeks. To support the primary efficacy analysis, the SAP specified multiple imputation for missing data and per-protocol analysis as supportive analyses.

As shown in the diagram above, only 7 patients were withdrawn from the study, well after treatment started. Greater than 97% and 93% of the randomized patients in MACI and microfracture group, respectively, completed the two-year follow-up for the primary efficacy analysis.

The partial correlation coefficient of +0.746 indicates there is consistency between the treatment

effects on the co-primary endpoints pain and function.

A sensitivity analysis using a (per FDA's request in the SAP) multiple imputation (MI) for missing values also showed a statistically significant result based on MANOVA ($p = 0.004$). A sensitivity analysis using the PP set also confirmed the findings of primary analysis using LOCF and MI for missing data. It's not surprising that sensitivity analyses support the primary efficacy analysis because there were a few missing data (<5% in total) in this study.

The primary analysis MANOVA showed a p-value of 0.001 that the two treatment groups are different with respect to the joint assessment of the co-primary endpoints. However, such analysis did not provide degree of difference between groups with respect to each individual co-primary endpoints. However, confidence intervals for covariate adjusted mean difference in KOOS pain and KOOS function can be derived using the results listed in Table 3. For KOOS pain, the adjusted group difference was 11.76 with confidence interval: (9.43, 14.086); and for KOOS function, the difference in adjusted mean change was 11.41 with a confidence interval: (9.08, 13.74). These analyses can help the interpretation of the results from the primary efficacy analysis MANOVA.

(8) その他

- Post marketing study

Pediatric study of MACI in subjects aged 10-17 years, who have knee cartilage defects.

- Background

The MACI implant has been commercially available in several European member states and Australia since 1998. MACI received EU marketing authorization approval from the European Commission in 2013.

Cartilage injuries of the knee affect approximately 900,000 Americans annually, resulting in more than 200,000 surgical procedures.

● **Sipuleucel-T (consists of autologous peripheral blood mononuclear cells) / Provenge**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2010 (Regular Approval) / Priority Review
- (2) 適応 : For the treatment of asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castrate resistant (hormone refractory) prostate cancer.
- (3) 適応疾患概要 : An estimated 192,280 new cases were diagnosed in 2009 in the US. Of these new cases, for subjects who undergo definitive therapy, 20-40% (who will have metastases to distant sites) will have disease progression requiring androgen deprivation therapy. Current available therapies for metastatic prostate cancer are Zoledronic acid and docetaxel etc. Docetaxel was approved in 2004 for use with prednisone in patients with androgen independent (hormone refractory) metastatic prostate cancer, Docetaxel improved OS (median 18.9 months vs. 16.5 [Mitoxantrone]).
- (4) 作用機序 : Sipuleucel-T consists of autologous peripheral blood mononuclear cells, including antigen presenting cells, that have been activated during a defined culture period with a recombinant fusion protein consisting of prostatic acid phosphatase (PAP), an antigen expressed in prostate cancer tissue, linked to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), an immune call activator.
- (5) データパッケージ概略 : < P3 > D9901 (N=127 [sipuleucel-T:82, placebo :45], asymptomatic metastatic castrate resistant prostate cancer) randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study, D9902A (N=98 [sipuleucel-T:65, placebo :33] that was closed prior to completion because of the overall negative findings from D9901) randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study, D9902B (N=512 [sipuleucel-T:341, placebo :171], asymptomatic or minimally symptomatic metastatic hormone refractory prostate cancer) randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study, P-11 (N=176, non-metastatic castrate resistant prostate cancer with PSA progression) randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study
- (6) 試験結果 :
 - < P3 > D9901 (N=127)
 - Efficacy : The primary endpoint was time to disease progression (TTP). The primary objective of demonstrating an improvement in TTP was not achieved; however, a subsequent analysis of the survival results of D9901 showed a 4.5-month difference in survival favoring the sipuleucel-T arm (median 25.9 vs. 21.4 months). Since the applicant had not pre-specified a method for survival analysis, the log rank p-value was difficult to interpret.
 - < P3 > D9902A (N=98)
 - Efficacy : The primary endpoint was TTP and the result was negative. As for OS, Study D9902A showed a similar trend in survival (median 19.0 vs. 15.7, p=0.331) but was terminated prematurely and efficacy results were inconclusive. Exploratory sensitivity analyses showed consistent effects among subgroups; however, there was no benefit observed on time to objective disease progression, time to clinical progression, PSA progression, or pain.
 - < P3 > D9902B (N=512)
 - Efficacy : The initial co-primary endpoints were time to radiological progression and development

of disease related pain. After analysis of survival results of D9901, the primary objective of D9902B was changed to overall survival measured from the date of randomization in the ITT population. (Patients with mild cancer related symptoms were allowed to enroll.) FDA agreed to this change under a Special Protocol Assessment. The primary analysis of overall survival was conducted when a total of 331 death events had occurred. The primary analysis showed a statistically significant difference in overall survival favoring the sipuleucel-T arm ($p=0.032$), with HR of death of 0.0775 (95% CI 0.614, 0.979). The difference in median survival times was 4.1 months (25.8 months vs. 21.7 months).

(7) 主なレビューコメント

- Clinical Review
 - Efficacy: This BLA efficacy review is based primarily on data from Study D9902B with supporting information from Studies D9901 and D9902A. The safety review of this BLA was primarily based on the safety data from D9901, D9902A, D9902B and P-11. The primary analysis of D9902B showed that treatment with sipuleucel-T was associated with a statistically significant improvement in OS compared with the placebo group. The finding was supported by a variety of sensitivity and subgroup analyses and by analysis of two smaller RCTs (D9901 and D9902A).
 - Safety: Overall, sipuleucel-T treatment was relatively well tolerated. Most subjects had only mild or moderate adverse events, most of which resolved within 48 hours. Chills, fatigue, pyrexia, back pain, and nausea were the most common AEs ($\geq 20\%$). The increased cerebrovascular events frequency associated with sipuleucel-T represents a potential safety concern.
- Statistical Review
 - Sample size consideration

The sipuleucel-T or the placebo arm is to be done using Pocock and Simon's minimization method to minimize the degree of imbalance between the two treatment groups with regard to stratification factors of:

 - Primary Gleason Grade ($\leq 3, >4$)
 - The number of bone metastases (0-5, 6-10, >10)
 - Bisphosphonate use (yes, no)
 - Study center clusters will be formed as part of the allocation process, and centers will be assigned to clusters depending on projected enrollment and chronological order of when the first subject is pre-registered.
 - The sample size for each cluster will be between 165 and 174.
 - Subject allocation in a 2:1 randomization will be within a cluster.
 - 4.1 Statistical Issues and Collective Evidence

In Study D9902B, more patients in the Sipuleucel-T arm received docetaxel following study treatment, as compared to the placebo arm. The median time from randomization to post-treatment

docetaxel use in the Sipuleucel-T arm was shorter than that in the placebo arm. However, the analyses of docetaxel treatment following randomization did not show that the survival difference between the two arms was attributable to the post-treatment of docetaxel. In Study D9901, more patients in the placebo arm were treated with docetaxel following disease progression, compared to the Sipuleucel-T treated patients. The impact of docetaxel treatment following disease progression on survival should be in direction against the claim of Sipuleucel-T benefit if there is a docetaxel treatment benefit in Study D9901.

- 4.2 Conclusions and Recommendations

The large randomized, double-blind, well-controlled Phase III study (D9902B) demonstrated that patients with metastatic AIPC who received Sipuleucel-T had improvement in overall survival, compared with those who received placebo. The finding was also supported by the other two small randomized trials (D9901, D9902A). Sipuleucel-T appeared to be generally safe and well tolerated by patients with metastatic AIPC. The efficacy results from the three randomized trials support the claim of using Sipuleucel-T for the treatment of men with asymptomatic or minimally symptomatic metastatic AIPC.

(8) その他

• Post marketing study

A post marketing study based on a registry design to assess the risk of cerebrovascular events in at least 1,500 patients with prostate cancer who receive sipuleucel-T.

• Background

A BLA submission was filed in 2006 based on the survival difference observed in D9901. The BLA submission was reviewed by FDA and the application was discussed at the FDA Cell Tissue and Gene Therapy Advisory Committee in 2007 and received a positive recommendation for licensure. However, due to the small population studied and lack of statistical persuasiveness of the submitted information, the FDA issued a complete response letter requiring submission of survival results of the third RCT, D9902B, prior to making a licensure decision.

● **Brexucabtagene autoleucel / Tecartus**

- (1) 米国承認年/優先審査等：2020 (Accelerated Approval) / Breakthrough therapy designation, Orphan designated
- (2) 適応：Treatment of adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (r/r MCL).
- (3) 適応疾患概要：Five agents are currently approved in the United States for the treatment of r/r MCL: the 26S proteasome inhibitor bortezomib, the second-generation thalidomide derivative lenalidomide, and, undergoing confirmatory studies under accelerated approval, the Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors ibrutinib, acalabrutinib, and zanubrutinib. Tecartus is the first chimeric antigen receptor (CAR) T cell product being developed for treatment of patients with mantle cell lymphoma; however, there are two FDA-approved CD19-directed CAR T cell products approved for other indications.
- (4) 作用機序：Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) is an autologous chimeric antigen receptor (CAR) T cell product engineered to recognize the transmembrane glycoprotein CD19. Critical CAR components are the anti-CD19 single-chain variable fragment and the T cell activating domains of CD3-zeta and CD28, which are all linked. When Tecartus engages CD19-positive targets, the modified T cells receive signals to activate and proliferate in order to eliminate the targets. CD19 expression is restricted to the B cell lineage. It is expressed by healthy B cells and retained by most malignancies that arise from B cells, including mantle cell lymphoma (MCL).
- (5) データパッケージ概略：<P2>ZUMA-2 (n=82, relapsed/refractory Mantle Cell Lymphoma) single-arm, open-label, multicenter trial. Other phase 1/2 data (ZUMA-3,4,8) were used as supportive data.
- (6) 試験結果：
<P2> ZUMA-2
 - Efficacy：The primary endpoint is objective response rate (ORR) as determined by an Independent Radiology Review Committee (IRRC) applying the 2014 Lugano Classification criteria. Key secondary endpoints are duration of response (DOR) and subject incidence of each class of best objective response (BOR). Primary efficacy analyses were performed in the prospectively identified inferential analysis set (IAS), comprised of the first 60 subjects in Cohort 1 to be infused with Tecartus and have the opportunity to be followed for at least six months after their first objective disease response. A CR or PR was observed in 52 of these 60 subjects, giving an ORR of 87% (95% CI 75.4 – 94.1), which included CRs in 37 (62%) of the subjects. With a median follow-up from date of first response of 240 days (range 0 to 888 days; 0 was the result of new anti-cancer therapy initiation following first disease response) prior to the 24 July 2019 data cutoff, the median DOR was not reached.
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review
 - Efficacy: Treatment with Tecartus in ZUMA-2 resulted in a high ORR that was not meaningfully changed by FDA’s re-adjudications. This ORR may be placed in context by considering the ORRs

observed in the pivotal studies of each of the agents currently approved to treat relapsed/refractory MCL, which ranged from 26% to 84%. The outcomes cannot be directly compared because the studies enrolled different patient populations, were conducted under different conditions, and assessed disease responses using different criteria. Even so, the historical ORRs provide a general framework within which to interpret the results of ZUMA-2 and demonstrate that treatment with Tecartus led to an ORR comparable or superior to those achieved with the approved products. The majority of subjects treated with Tecartus responded with CRs, while an additional quarter experienced PRs. These are significantly positive results considering the r/r population enrolled on ZUMA-2.

- Safety: The safety data from ZUMA-2 demonstrate that Tecartus has a favorable safety profile for the intended population and was well-tolerated in the trial with a manageable adverse event profile. However, the safety profile for Tecartus warrants a REMS with ETASU, and because there are additional long-term safety concerns due to the use of the retroviral vector. The applicant will have to comply with an observational PMR study for short- and long-term toxicity.
In general, the safety data from ZUMA-2 are consistent with the key adverse events noted with the applicant's prior approved product, YESCARTA.

- Statistical Review

- Sample size consideration

The anticipated enrollment in this study was approximately 148 to 166 subjects. Six to 24 subjects would be enrolled into phase 1 of this study. If the study proceeded to Phase II, approximately 72 subjects would be enrolled into cohort 1 and approximately 20 subjects would be enrolled into cohort 2. The planned total sample size 92 in cohorts 1 and 2 combined had $\geq 90\%$ power to distinguish between KTE-C19 therapy with a 40% true response rate from a pre-specified fixed response rate of 20% or less with a 1-sided alpha of 0.025.

- 10.2 Conclusions and Recommendations

Study ZUMA-2 met its primary efficacy objective, with the pre-specified null hypothesis of $\leq 25\%$ ORR was rejected. The statistical analysis results provide substantial evidence of effectiveness to support the approval of KTE-X19 for the applicant's proposed indication.

(8) その他

- Post marketing study

A post-marketing, prospective, multi-center, observational study to assess the safety of brexucabtagene autoleucel and the risk of secondary malignancies occurring after treatment with brexucabtagene autoleucel. The study will include at least 500 adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy; the enrolled patients will be followed for 15 years after the product administration. For efficacy, additional follow-up of all 68 subjects treated in ZUMA-2 Cohort 1 to a minimum of 18 months from the time of first

response will be conducted. Another study of Tecartus treatment of subjects with r/r MCL who have not been exposed to a BTK inhibitor will be conducted as well. The applicant has proposed a single arm study of 86 BTK inhibitor-naïve subjects with r/r MCL, which would account for a 10% drop-out rate while providing 90% power to detect a difference between an ORR of 75% after treatment with Tecartus and an historical ORR of 57%. Meta-analysis of the literature provided the historical ORR. The primary endpoint is ORR by Lugano 2014 disease response criteria as determined by an independent review committee. The study will be conducted by adding a new cohort of BTK inhibitor-naïve subjects to ZUMA-2, with a minimum follow-up of 18 months after first objective disease response.

- Accelerated Approval

The clinical team recommended accelerated approval of Tecartus for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma (r/r MCL). Additional data in two areas are needed to confirm clinical benefit for consideration of conversion to regular approval: duration of follow-up to assess durability of response, and treatment of subjects with r/r MCL but without prior BTK inhibitor exposure to assess efficacy in this population. The clinical team recommended two PMRs.

● **Axicabtagene ciloleucel / Yescarta**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2017 (Regular Approval) / Priority Review, Breakthrough therapy designation, Orphan designated
- (2) 適応 : Treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy.
- (3) 適応疾患概要 : Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), which comprises 30-40% of NHLs, is fatal if not cured. Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) and transformed follicular lymphoma (FL) are typically treated along a DLBCL paradigm, approximately half of all patients with aggressive B-cell NHL (non-Hodgkin lymphoma) have relapsed or refractory (rel/ref) disease, with an estimated 10-15% of patients with DLBCL having primary refractory disease and an additional 20-30% relapsing after initial objective response. In a recent meta-analysis (SCHOLAR-1 Study), ORR to modern salvage therapy was only 20-30%, CR rates were <15%, and the median OS was 6 months. There are no approved therapies for patients with rel/ref, aggressive B-cell NHL. High-dose therapy with auto stem cell transplantation is the usual standard for first relapse of de novo DLBCL, provided that the relapse is chemosensitive (<50%).
- (4) 作用機序 : Axicabtagene ciloleucel is a CD19 directed immunotherapy consisting of autologous T cells that have been transduced with a retroviral vector encoding an anti-CD19,CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor (CAR). Axicabtagene ciloleucel binds to CD19-expressing cancer cells and normal B cells. Studies demonstrated that following anti-CD19 CAR T cell engagement with CD190expressing target cells, the CD28 and CD3-zeta co stimulatory domains activate downstream signaling cascades that lead to T-cell activation, proliferation, acquisition of effector functions and secretion of inflammatory cytokines and chemokines.
- (5) データパッケージ概略 : <P1/2>ZUMA-1 (Phase1 n=8, phase2 n=111 aggressive B-cell NHL that is refractory or relapsed) single-arm, open-label, multicenter trial. Other phase 1 data was used as supportive data.
- (6) 試験結果 :
<P1/2> ZUMA-1
 - Efficacy : The primary endpoint of phase 2 was object response rate (ORR) per investigator. Reviewer commented that efficacy per independent review committee (IRC) is preferable over efficacy per investigator for regulatory decisions. On mITT analysis of 101 patients, an ORR per IRC of 72%, with complete remission (CR) rate of 51% (95%CI:41,62). On ITT analysis of 111 patients, an ORR per IRC of 66%, with 47% CR. An estimated median DOR of 9.2 months (95%CI:5.4, NE). Most treated patients (76%) had DLBCL, 16% had transformed follocular lymphoma (FL), and 8% had primary mesiaistinal large B-cell lymphoma (PMBCL).
- (7) 主なレビューコメント
 - Clinical Review

- Efficacy: The submitted data meet the evidentiary standard of effectiveness for patients with large B-cell lymphoma that has relapsed within one year of auto SCT or was refractory to second- or later-line salvage therapy. This conclusion is based on CR rate and DOR. The results for survival should be interpreted with caution. Because these data are from an uncontrolled clinical trial, it is unclear to what extent the outcomes can be attributed to the treatment effect of the drug. Follow-up is also immature.
- Safety: The overall AEs are of acceptable severity given subjects' advanced stage of the disease. AEs of CRS and neurotoxicity are serious and can be fatal. Treatment algorithms to mitigate these AEs as implemented in the study permits the benefits of treatment to outweigh these risks. In addition, the potential for insertional mutagenesis and resultant secondary malignancies exist. A REMS with elements to assure safe use (ETASU) was the appropriate approach. The focus of the REMS ETASU is site preparation, patient education, and risk mitigation strategies with emphasis on early recognition and treatment of CRS and neuro toxicity.
- Statistical Review
 - Sample size consideration

The anticipated enrollment in this study was approximately 148 to 166 subjects. Six to 24 subjects would be enrolled into phase 1 of this study. If the study proceeded to Phase II, approximately 72 subjects would be enrolled into cohort 1 and approximately 20 subjects would be enrolled into cohort 2. The planned total sample size 92 in cohorts 1 and 2 combined had $\geq 90\%$ power to distinguish between KTE-C19 therapy with a 40% true response rate from a pre-specified fixed response rate of 20% or less with a 1-sided alpha of 0.025.
 - 10.2 Conclusions and Recommendations

Efficacy results in Study ZUMA-1 meet the study objective that ORR is statistically significantly greater than the pre-specified null hypothesis rate of 20%. The statistical analysis results provide evidence to support the Applicant's proposed indication for KTE-C19 in this BLA.

(8) その他

- Post marketing study

An observational registry study (n=1500) that will collect safety information for patients treated with axicabtagene ciloleucel, including key early adverse reactions and follow-up for 15 years for detection and evaluation of second malignancies. (No routine collection of samples to evaluate for replication competent retrovirus (RCR) is planned as part of this study.)
- Interim analyses

The study protocol originally planned dividing the overall 1-sided alpha level of 0.025 between the inference on cohort 1 with an alpha level of 0.022 and the inference in cohorts 1 and 2 combined with an alpha level of 0.0075, using the methodology described in Song, 2007 and Wang, 2007. This alpha adjustment was based on a sample size of 72 in cohort 1 and a total sample size of 92

in cohorts 1 and 2 combined. Within cohort 1, two interim analyses and one final analysis would be performed.

- Interim analysis #1 would be conducted after 20 subjects in the mITT set of cohort 1 have had the opportunity to be evaluated for response 3 months after the KTE-C19 infusion. This interim analysis would be for futility purpose only.

- Interim analysis #2 would be conducted after 50 subjects in the mITT set of cohort 1 have had the opportunity to be evaluated for response 3 months after the KTE-C19 infusion. This interim analysis would assess early demonstration of efficacy.

The final analysis of cohort 1 would occur after 72 subjects in the mITT set of cohort 1 have had the opportunity to be assessed for response 6 months after the KTE-C19 infusion.

Using the Lan-DeMets family of alpha spending functions with a Pocock boundary, the 1-sided alpha level of 0.022 for analysis on cohort 1 would be spent as follows:

- The nominal 1-sided alpha level used to test for efficacy at interim analysis #2 of cohort 1 would be 0.017

- The nominal 1-sided alpha level used to test for efficacy at the final analysis for cohort 1 would be 0.011.

● **Onasemnogene abeparvovec-xioi / Zolgensma**

- (1) 米国承認年/優先審査等 : 2019 (Regular Approval) / Priority Review, Fast Track designation, Breakthrough therapy designation, Orphan designated
- (2) 適応 : For the treatment of pediatric patients less than 2 years of age with spinal muscular atrophy (SMA) with bi-allelic mutations in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene.
- (3) 適応疾患概要 : Spinal muscular atrophy (SMA) with bi-allelic mutations in the SMN1 gene is a serious autosomal recessive neurodegenerative disorder. Mutations in the SMN1 gene lead to survival motor neuron (SMN) protein deficiency that causes motor neuron loss in the brainstem and spinal cord, leading to weakness and muscle atrophy. Infantile SMA is the most severe and common form of SMA, with an estimated incidence of 1 in 10,000 live births and prevalence of about 1–2 per 100,000. Infants with SMA have problems with motor function, such as holding their head up, sucking and breathing that may be present at birth or by the age of 6 months. Most patients with infantile-onset SMA do not survive past early childhood due to respiratory failure. It is the most common monogenic cause of infant mortality. Nusinersen is the only FDA-approved treatment for SMA. Nusinersen has marketing approval for use in children and adults with SMA. Nusinersen is an antisense oligonucleotide, which inhibits splicing of exon 7 from SMN2 mRNA transcripts, and thus increases the SMN protein level.
- (4) 作用機序 : ZOLGENSMA (recombinant adeno-associated virus serotype-9-based gene therapy) is designed to deliver a normal copy of the gene encoding the SMN protein in patients with SMA.
- (5) データパッケージ概略 : <P1>CL-101 (N=15 in US, infantile-onset SMA) single-arm, open-label, dose-escalation, multicenter study, <P3>CL-303 (N=21 in US, infantile-onset SMA) single-arm, open-label, multicenter study, CL-302 (N=5, outside the US, infantile-onset SMA) single-arm, open-label study
- (6) 試験結果 :
 - <P3> CL-303 (N=21)
 - Efficacy : The two primary efficacy endpoints in the ongoing Phase 3 trial were: 1) The proportion of patients achieving the milestone of sitting without support for at least 30 seconds at 18 months of age and 2) Survival at 14 months of age. As of the data cutoff, 13 subjects had reached the time point of age 14 months, and 1 subject had reached the time point of age 18 months. 10/21 (47%) achieved the ability to sit independently for ≥ 30 seconds by 18 months of age. (natural history control (N=23): 0%) As for survival at 14 months of age, 13/21 (67%) met the endpoint. (natural history control (N=23): 25%) Comparison of the results of the ongoing clinical trial to available natural history data of infants with SMA provides primary evidence of the effectiveness of ZOLGENSMA. In addition, 16 of 19 patients had not required daily NIV use.
 - <P1> CL-101 (N=15)
 - Efficacy : The results for survival and motor milestone achievements at 24 months following ZOLGENSMA infusion are 2/3 (67%) in the low-dose cohort and 12/12 (100%) in the high-dose cohort. Comparison of the results of the high-dose cohort. Comparison of the results of the high-

dose to the results of the low-dose cohort supports the effectiveness of ZOLGENSMA. In addition, seven (of 10 at baseline) patients in the high-dose cohort remained free of NIV use.

(7) 主なレビューコメント

- Clinical Review
 - Efficacy: Overall, substantial evidence indicates clinical benefit of ZOLGENSMA, based on data from the two open-label, single-arm trials. Improvement in survival and achievement of development motor milestones are clinically meaningful. Comparison of results of the ongoing phase 3 (CL-303) to available natural historical data for patients with infantile-onset SMA provides primary evidence of the effectiveness.
 - Safety: The more serious risks of ZOLGENSMA include acute liver injury and elevation of liver enzymes, and decreased platelet counts. These risks can be mitigated by routine medical management, appropriate labeling of Prescribing Information (PI), and the post marketing plan proposed by the applicant. High anti-AAV9 antibody titers are expected to preclude the possibility of re-administration of ZOLGENSMA even if the clinical benefits diminished over time.
- Statistical Review
 - Sample size consideration (CL-303)
 - Co-primary endpoint #1: Sitting without support for ≥ 30 seconds at 18 months of age
 - Response rate of the historical control is zero (or as low as 0.1%).
 - Assumed response rate of the ITT population is 30% - 40%, based on Study CL-101.
 - A sample size of 15 subjects that meet ITT criteria will be enrolled, and assuming approximately 30% of subjects are excluded from analysis, would yield an ITT population that would provide power of $> 90\%$ to detect a significant difference from 0.1% with $\alpha = 0.025$ using a 1-sided exact test for a binomial proportion
 - Co-primary endpoint #2: Survival at 14 months of age
 - Historical control: 25% survival rate.
 - Assumption that 80% of patients in the ITT population are expected to survive through 14 months of age.
 - An enrolled sample size of 15 subjects that meet ITT criteria (assuming 30% of subjects are excluded from the analysis) would yield an ITT population that would provide power of $> 80\%$ to detect a significant difference from the historical control with $\alpha = 0.05$ using a 2-sided Fisher's exact test.
 - Others
 - The statistical analysis results provide evidence to support the applicant's proposed indication for ZOLGENSMA in this BLA.

(8) その他

- Post marketing study

None of the following are required: a REMS, a safety PMR study, or a safety post-marketing commitment study. The applicant will conduct long-term follow-up studies to collect safety and efficacy information on patients who participated in Phase 1 or Phase 3 clinical trials. Safety monitoring will be conducted for 15 years' post-treatment with in-person annual visits for the first 5 years and then annual phone contact for 10 years. In addition, a voluntary registry study will assess effectiveness of treatments for SMA, the long-term safety of patients treated with ZOLGENSMA, and the overall 15 survival of patients with SMA. The sponsor will enroll at least 500 patients and follow-up will be for 15 years or until death, whichever is sooner.
- Background

The clinical trial of nusinersen included a large sample size, and a concurrent sham-procedure control to minimize bias, the enrolled study population was not identical to that of CL-303 or CL-301, and the follow-up duration of the nusinersen trial under the pre-specified interim analysis was shorter than that of CL-101 and CL-303. Therefore, this reviewer does not feel that a clear comparison can be made between the results of the nusinersen trial and the results of CL-303 or CL101.
- Dose in Phase 1

Stability data submitted late in the review cycle indicate that the product is unstable during long-term frozen storage. Because of uncertainty about the rate of decay of the initial drug product lot, FDA is unable to determine the doses that were administered to subjects in the Phase 1. Review team considered a post-marketing requirement for an additional study to identify optimal dosing in the context of safety evaluations. However, based on the preclinical data, we would not be able to study a dose that is 50-100% higher than the recommended dose, since the MTD that preclinical data could support evaluation would be 27% higher than the recommended dose. It is unclear if we would be able to identify any meaningful differences in efficacy given confounding variables, especially as a 27% difference in dose did not seem to identify impactful changes in outcomes based on preclinical data.