

令和 3 年 5 月 24 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 遺伝子治療用製品 三. 遺伝子発現治療製品
[一般的名称] テセルパツレブ
[販 売 名] デリタクト注
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申 請 日] 令和 2 年 12 月 28 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 3 年 5 月 24 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当する。条件及び期限は次のとおりとすることが適当である。

承認条件

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、悪性神経膠腫の治療及び脳神経外科手術手技に十分な知識・経験を持つ医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、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本品を使用すること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。
3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

承認の期限

7 年

審査報告書

令和3年5月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] デリタクト注

[類 別] 遺伝子治療用製品 三. 遺伝子発現治療製品

[一般的名称] テセルパツレブ

[申 請 者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 令和2年12月28日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、 $\alpha 47$ 遺伝子及び2つの $\gamma 34.5$ 遺伝子を欠失し、大腸菌由来 *lacZ* 遺伝子の挿入により *ICP6* 遺伝子を不活化した遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 (F株由来) である。

[申 請 区 分] (1の1) 新再生医療等製品

[特 記 事 項] 希少疾病用再生医療等製品 (指定番号: (29再) 第4号、平成29年7月10日付け薬生機審発 0710 第1号)

先駆け審査指定再生医療等製品 (指定番号: 先駆け審査 (27再) 第2号、平成28年2月10日付け薬生機発 0210 第4号)、再生医療等製品先駆け総合評価相談実施品目

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の悪性神経膠腫に対する一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断する。ただし、現時点では情報が限られていることから、製造販売承認後も継続して本品の有効性を評価し確認することが適切と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能、並びに用法及び用量又は使用方法で医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第23条の26に基づく条件及び期限を付して本品を承認して差し支えないと判断した。

[効能、効果又は性能]

悪性神経膠腫

[用法及び用量又は使用方法]

通常、成人には1回あたり1 mL (1×10^9 PFU) を腫瘍内に投与する。原則として、1回目と2回目は5～14日の間隔、3回目以降は前回の投与から4週間の間隔で投与する。投与は6回までとする。

[承認条件]

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、悪性神経膠腫の治療及び脳神経外科手術手技に十分な知識・経験を持つ医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、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本品を使用すること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。
3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

審査報告 (1)

令和3年3月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

1. 申請品目

[販 売 名] デリタクト注

[類 別] 遺伝子治療用製品 三. 遺伝子発現治療製品

[一般的名称] テセルパツレブ

[申 請 者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 令和2年12月28日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、 $\alpha 47$ 遺伝子及び2つの $\gamma 34.5$ 遺伝子を欠失し、大腸菌由来 *lacZ* 遺伝子の挿入により *ICP6* 遺伝子を不活化した遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 (F株由来) である。

[申請時の効能、効果又は性能] 悪性神経膠腫

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

通常、成人では1回あたり1 mL (1×10^9 PFU) を腫瘍内に投与する。原則として、1回目と2回目は1週間の間隔、3回目以降は前回の投与から4週間の間隔で投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
4. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	14
5. 非臨床安全性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	20
8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	50
9. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程への対応について 53	
10. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	53
11. 審査報告（1）作成時における総合評価	54

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、増殖型の遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) である。本品は HSV-1 の F 株に由来し、腫瘍細胞における選択的な複製及び抗腫瘍免疫作用の向上を目的として、正常細胞での複製に必要な $\gamma 34.5$ 遺伝子¹⁾ 及び $\alpha 47$ 遺伝子²⁾ の欠失とともに、ICP6 遺伝子³⁾ がマーカーである *lacZ* 遺伝子の挿入により不活化されている。

本品を悪性神経膠腫患者の腫瘍内に直接投与することで、1) 腫瘍細胞内で選択的に複製され、複製の過程で感染細胞を破壊して殺細胞効果を示すこと、2) 腫瘍反応性 T 細胞の誘導により抗腫瘍免疫効果を示すことで、悪性神経膠腫患者の生命予後を改善することが期待されている。

本品は、「悪性神経膠腫」を予定される効能、効果又は性能として、平成 29 年 7 月 10 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：（29 再）第 4 号）。また、「悪性神経膠腫」を予定される効能、効果又は性能として、平成 28 年 2 月 10 日に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（先駆け審査（27 再）第 2 号）。

1.2 開発の経緯等

神経膠腫は神経細胞の支持組織であるグリア細胞から発生する原発性脳腫瘍である。神経膠腫は浸潤性が高く完治させることが非常に困難で、病理組織学的所見及び臨床的悪性度に基づき Grade I～IV に分類されている。中でも悪性度が高い Grade III（退形成性星細胞腫や退形成性乏突起神経膠腫等）及び Grade IV（膠芽腫）は悪性神経膠腫と呼ばれている。本邦における原発性脳腫瘍の年間発生数は約 2 万人と推定されており（脳腫瘍取扱い規約 第 4 版 金原出版 2018）、日本脳神経外科学会による脳腫瘍全国集計調査報告（2005～2008）における各分類の患者の割合を適用すると、Grade III の悪性神経膠腫及び Grade IV の膠芽腫の年間発生数は、それぞれ約 1,260 人及び約 2,400 人と推測される。

初発の悪性神経膠腫に対する標準的な治療は、外科的摘出、RT 及び TMZ 投与の集学的治療である（国内診療ガイドライン）。しかしながら、多くは初期治療から数カ月～数年で再発する。再発した悪性神経膠腫に対しては、ベバシズマブ等が使用されるものの確立された治療法はなく、悪性神経膠腫の患者の 5 年生存割合は、Grade III 及び IV についてそれぞれ 43.2～63.3% 及び 15.5% と予後不良であることから、新たな治療法の開発が期待されている。

がん治療におけるウイルス療法は、腫瘍細胞内で選択的に複製する増殖型ウイルスを腫瘍細胞に感染させ、複製に伴うウイルスそのものの直接的な殺細胞効果により腫瘍を治療する方法である。腫瘍内でのウイルスの複製能を最大限に保ちつつ、正常組織での病原性を最小限に押さえるため、ウイルスゲノムに遺伝子操作による改変を加えた遺伝子組換えウイルスを用いる。

¹⁾ HSV-1 の病原性に関連した遺伝子であり、 $\gamma 34.5$ 遺伝子を欠失させた変異株は正常細胞でのウイルス複製能が著しく減弱する。正常細胞では、ウイルス感染が起こると二本鎖 RNA 依存性プロテインキナーゼ (PKR) がリン酸化され、それが翻訳開始因子 (eIF-2a) をリン酸化し、その結果、ウイルスタンパク質を含む細胞内でのタンパク質合成が遮断され、ウイルス複製が起こらない。 $\gamma 34.5$ 遺伝子がコードするタンパク質は、リン酸化 PKR に拮抗して eIF-2a のリン酸化を阻害し、タンパク質合成及びウイルス複製を可能にする。 $\gamma 34.5$ 遺伝子欠失 HSV-1 は、正常細胞ではウイルス複製を行えないが、腫瘍細胞では PKR のリン酸化が低いいため、ウイルス複製が可能となる。

²⁾ $\alpha 47$ 遺伝子にコードされるタンパク質は、感染細胞の抗原提示関連トランスポーターを阻害して細胞表面の MHC class I の発現を抑えることによって、ウイルスタンパク質の抗原提示を抑制する。

³⁾ ウイルス合成に必要なリボヌクレオチド還元酵素 (RR) の大サブユニットである ICP6 をコードする。ICP6 が不活化された変異株は、非細胞分裂細胞では複製できず、細胞分裂が盛んで RR 活性が高い細胞でのみ複製が可能となる。

本品の開発に先立ち、人為的な遺伝子改変（ γ 34.5 遺伝子の欠失及び ICP6 遺伝子の不活化）を施した遺伝子組換え HSV-1 である G207 が開発された（Nat Med 1995; 1: 938-43）。本品は、東京大学医科学研究所の藤堂らによって G207 の α 47 遺伝子を欠失させることによって作製された G47 Δ を製品化したものであり、RT に不応の膠芽腫患者を対象とした国内第 I / II 相試験である臨床研究、及び RT 及び TMZ の併用後に腫瘍が残存又は再発した膠芽腫患者を対象とした国内第 II 相試験（GD01 試験）が実施された。

今般、GD01 試験の結果に基づき、「悪性神経膠腫」を効能・効果又は性能とする本品の承認申請がなされた。なお、GD01 試験は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の革新的がん医療実用化研究事業による医師主導治験として実施された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本品は、本品の WVSS を本品製造用の WCB を拡大培養した細胞に接種し、ウイルスを増幅させ、精製することにより製造される。

2.1 原薬

2.1.1 原薬製造用の細胞基材の調製及び管理

原薬製造用の細胞として、Vero 細胞が使用される。[] が [] より入手した [] Vero 細胞（ [] , [] （ [] [] [] [] , [] ）を起源とし、[] で継代し（継代数 [] ）調製されたシードセルから原薬製造用の MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A（R1）ガイドラインに従って実施された。MCB（ロット [] 、継代数 [] ）、WCB（ロット [] 、継代数 [] ）及び CAL（ロット [] 、継代数 [] ）に対し実施された外来性感染性物質否定試験は表 1 のとおりである。これらの試験の結果、実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は、[] 又は [] °C で保管される。MCB 及び WCB は、[] 又は [] の頻度で [] 、[] 及び [] を確認することで保存期間中の安定性が評価される。

MCB [] 、WCB [] 更新される。

表1 MCB、WCB 及び CAL に対する外来性感染性物質否定試験

試験項目	評価内容又は方法		MCB	WCB		CAL
					更新時	
レトロウイルス否定試験			■	■	■	■
	試験		■	■	■	■
	試験 ()		■	■	■	■
外来性ウイルス否定試験	in vitro	細胞	■	■	■	■
		細胞	■	■	■	■
		細胞	■	■	■	■
		細胞	■	■	■	■
	in vivo		■	■	■	■
			■	■	■	■
			■	■	■	■
			■	■	■	■
in vitroウシウイルス否定試験	in vitro	細胞	■	■	■	■
		細胞	■	■	■	■
in vitro ブタウイルス否定試験	in vitro	細胞	■	■	■	■
ヒトウイルス試験	、 、					

2.1.2 原薬製造用のウイルスシードストックの調製及び管理

[] より受領したウイルスシードを WCB（ロット []、継代数 []）から拡大培養した Vero 細胞（継代数 []）に感染させることにより、原薬製造用の MVSS（ロット []）が調製された。さらに、WCB から拡大培養した Vero 細胞（継代数 []）に MVSS を感染させることにより、原薬製造用の WVSS（ロット []）が調製された。

MVSS 及び WVSS に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A (R1) ガイドラインに従って実施された (表 2)。実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MVSS 及び WVSS は、 ℃で保管される。MVSS 及び WVSS は、 又は の頻度で
 を測定し、保存期間中の安定性が評価される。

MVSS [REDACTED]、WVSS [REDACTED]更新される。

表2 MVSS 及び WVSS に対する試験

試験項目	評価方法	MVSS	WVSS	
				更新時
レトロウイルス否定試験				
	試験			
	試験 ()			
外来性ウイルス否定試験 ^{*1}	in vitro	細胞		
		細胞		
		細胞		
	in vivo			
in vitro ウシウイルス否定試験 ^{*1}	in vitro	細胞		
		細胞		
in vitro ブタウイルス否定試験 ^{*1}	in vitro	細胞		
ヒトウイルス試験				
サルウイルス試験			^{*2}	
ウシウイルス試験				
ブタウイルス試験			^{*3}	
無菌試験	直接法 (JP)			
マイコプラズマ試験	()			
抗酸菌否定試験	培養法 (EP)			
力価	法			
遺伝子改変部位 DNA 配列解析試験	法			
分注均一性の確認	法 (法)			
試験				
試験	法			

*1 : 試験

*2: []、[]、[]、[]、[]、[]のみ

*3 : のみ

2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、細胞培養、ウイルス培養、ハーベスト、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び最終ろ過工程からなる。

重要工程は、 、 、 、 及び 工程とされている。ハーベスト工程における未精製バルクハーベストのウイルス否定試験は、 から得た を回収し、 に用いる （ ）を用いて実施され、 、 及び が設定されている。

原薬の製造工程について、ベリフィケーションによる管理戦略が設定されている。ベリフィケーション項目として、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX工程）が設定されている。

2.1.4 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用する Vero 細胞以外の生物由来原料等は表 3 のとおりであり、いずれも生物由来原料基準への適合性が確認されている。

表3 Vero細胞以外の生物由来原料等

原料等名	動物	使用部位	使用工程
ウシ胎児血清	ウシ	血液	■及び■、■及び■、■、■
トリプシン	ブタ	膵臓	■及び■、■、■
カゼイン加水分解物	ウシ	乳	■

生産培養終了後の未精製ハーベストに対し、製造ロットごとに外来性感染性物質の試験（XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験、無菌試験、XXXXXXXXXX試験⁴⁾）が実施される。

2.1.5 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A 及び製法 B（申請製法）とする）。なお、非臨床試験及び GD01 試験には製法 A の原薬を用いて製造された製品が使用された。

- 製法 A から製法 B（申請製法）：[]変更、[]、
[]、[]、[]の変更（ []から
[]へ）及び []の追加

製法変更に伴い品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の製品の同等性/同質性が確認されている（2.2.3 参照）。

2.1.6 特性

2.1.6.1 構造及び特性

実施された構造及び物理的・化学的性質、生物活性、純度並びに不純物に関する特性解析は、表 4 のとおりである。

表4 特性解析における評価項目

特性	試験項目
構造及び物理的・化学的特性	遺伝子変位部位の塩基配列確認試験、透過型電子顕微鏡観察、
生物活性	活性、
純度・不純物	、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*

2.1.6.2 構造及び物理的・化学的特性

■■■■後に■■■■を行い、 $\gamma 34.5$ 遺伝子の欠失、ICP6 遺伝子への *lacZ* 遺伝子の挿入及び $\alpha 47$ 遺伝子の欠失が確認された。また、透過型電子顕微鏡観察により、■■■■が観察された。

4) [redacted] から得た [redacted] を回収し、[redacted] ([redacted]
[redacted]) を用いて実施する。

2.1.6.3 生物活性

ヒト細胞株に対し、力価依存的な効果が確認された。また、濃度依存的な活性低下が確認された。活性に関する試験項目として力価が原薬の規格及び試験方法に設定されており、はのとされている。

2.1.6.4 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

透過型電子顕微鏡観察及びにより不純物F*（、）の存在が確認され、不純物E*とともに目的物質由来不純物とされた。及びは目的物質関連物質とされた。及び不純物E*は、のとされている。

2.1.6.5 製造工程由来不純物

不純物A*、不純物B*、不純物C*及び不純物D*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、不純物A*、不純物B*及び不純物D*は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.7 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、純度試験（不純物B*、不純物A*、不純物D*）、無菌、エンドトキシン、力価（法）及び（）が設定されている。

2.1.8 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験の概略は表5のとおりである。

表5 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3 ^{*1}	℃	日	、及び製シングルユースバッグ ^{*2}

*1：ロット、及び。

*2：、、、及びの及びをしている。

長期保存試験において、実施期間を通じて3ロット全てにおいて品質特性に明確な変化は認められなかった。また、製品の製法変更に関する検討（2.2.3の表7参照）を踏まえ、原薬の有効期間は、及び製シングルユースバッグを用いて℃で保存するとき、日とされた。

2.2 製品

2.2.1 製品及び処方並びに製剤設計

製品は、1バイアル（1 mL）あたりウイルス 1×10^9 PFUを含有する水性注射剤である。

副成分は濃グリセリン及びDPBSであり、DPBSには、塩化カリウム、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム七水和物及び注射用水が含まれる。

2.2.2 製造方法

製品の製造工程は、██████、充填・検査、ラベリング・凍結及び包装工程からなる。

重要工程は、██████、██████、██████工程とされ、██████で行われる。

製品の製造工程について、ベリフィケーションによる管理戦略が設定されている。ベリフィケーション項目として、██████及び██████（██████、██████、██████工程）、並びに██████ ████████ 試験及び██████ ████████ 試験（██████工程）が設定されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製品の開発過程における製造方法の主な変更点は表 6 のとおりである（それぞれの製法を、製法 A 及び製法 B（申請製法）とする）。なお、非臨床試験及び GD01 試験には製法 A の製品が使用された。

表 6 製法 A 及び製法 B の開発過程における製造方法等の主な変更点

変更点	製法 A	製法 B（申請製法）
██████	████████████████████	████████████████████
██████	████████████████████	████████████████████
	████████████████████	████████████████████
	████████████████████	████████████████████
	████████████████████	████████████████████
██████	████████████████████	████████████████████

製造変更に際して、ロット ████████～██████ ではウイルス収量及び製造工程由来不純物の推移の確認が行われ、ロット ████████ 以降ではロット ████████～██████ の製造で設定したプロセスパラメータの標準操作値や目標値で製造を行い、各プロセスで設定した評価項目、並びに工程内管理試験及び規格試験の項目が評価された。しかしながら、██████、████████████████████ ロットが続き、██████ ████████、██████ ████████、██████ ████████ 等の検討が続けられた（表 7）。ロット ████████ の製造結果より設定した品質管理戦略について、ロット ████████～██████ の製造を経て各管理項目が最適化された。最終的に、当該品質管理戦略により、プロセス全体は一定の頑健性が認められ、当面の品質確保は可能と判断された。なお、現時点で工程の変動要因を特定できていないことから、製造毎にベリフィケーションを実施することにより、目的の製品品質を確保する管理戦略とする必要があるとされた。

表 7 ロット ████████ 以降のプロセス評価一覧

ロット	使用目的	評価内容
██████	• 製法検討 • 規格設定 • 安定性（原薬・製品）	<██████工程> MOI を ████████ とし感染させる工程であったが、██████ で実施されたことが判明した。
██████	• 製法検討 • 規格設定 • 安定性（原薬）	<██████工程> ██████ 液の ████████ が ████████（仕込値基準）に対して ████████ を示し、██████ ████████ を満たさなかった。また、██████ が ████████（██████ ████████）に対し ████████ を示した。██████ ████████ を ████████ させる潜在的要因として ████████ 等が考えられた。これらの検討から、██████ の製造において、以下の対策を行うことにした。
██████	• 製法検討 • 規格設定 • 安定性（原薬）	• ████████ 工程：████████████████████、██████、████████████████████、██████ ████████（██████） • ████████ 工程：██████（██████）████████████████████、████████████████████ ████████

		<██████████工程> ██████████では██████████が██████████を満たさなかった（ロット██████████は試験を実施していない）。██████████包装材（██████████並びに██████████に██████████ためのバッグ）内の██████████に起因するものであり、██████████が██████████であったことから、██████████を見直すことにした。
██████████	- 製法検討 - 規格設定	<██████████工程> ██████████試験において、██████████回目の結果は██████████を満たさなかった。██████████を██████████で██████████、再試験を実施し、██████████を満たした。 <██████████工程> ██████████液の██████████が██████████（仕込値基準）に対して██████████を示し、██████████を満たさなかった。また、██████████は██████████（██████████）に対し██████████を示した。したがって、ロット██████████以降の製造では██████████を██████████日以内（標準██████████日間）とし、██████████を含む製剤工程の██████████をより厳格に管理する。また、██████████のモニタリングも継続し、プロセス特性に対する理解を深め、恒常的に品質を確保することにした。 <██████████工程> ██████████は██████████（██████████前後の██████████の差分が██████████%以下であること）に適合した。 ██████████、██████████及び██████████による製剤均一性への影響を██████████により評価した。██████████試験の分析誤差も考慮し、ロット内で均一であると判断した。
██████████	- 製法検討 - 規格設定	<██████████工程> ██████████本で、██████████の██████████状況を確認した結果、██████████本で██████████不良が認められた。██████████を見直すことにした。
██████████	製法検討	<██████████工程> 以上に対応するため、██████████検査（██████████・██████████）を設定した。

なお、製法 A から申請製法への製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後で██████████の██████████がなされるとともに、その他の評価項目において同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製品の管理

製品の規格及び試験方法として、性状、確認試験（██████████）、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、マイコプラズマ否定試験、力価（██████████法）、██████████（██████████、██████████、██████████）が設定されている。

2.2.5 製品の安定性

製品の主要な安定性試験の概略は表 8 のとおりである。

表 8 製品の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	1*1	≤ -10℃	12 カ月	
	1*2	≤ -10℃*4	12 カ月	
	1*3*5	≤ -10℃	12 カ月*6	
苛酷試験（温度）	1*2	()	1 日	パイアル
	1*2	10℃	1 日	
	1*2	10℃	1 日	
苛酷試験（光）	1*3	2,500 lux（D65 ランプ） 10℃	12 万 12 万 及び 120 万 lux・hr	

*1：ロット XXXXXXXXXX

*2: ロット

*3: ロット

*4 : 1ヵ月以降は-1℃で保存した。

*5：さらに追加で ロットの安定性試験を実施する。

*6：〇月まで実施予定。

長期保存試験では、3 ロット全てにおいて、実施した試験項目に実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）では、いずれの条件でも実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、全ての条件（ 及び 120 万 lux・hr）で の低下が認められた。

以上より、製品の有効期間は、XXXXXXXXXX栓及びXXXXXXXXXXバイアルを用いて、紙箱による遮光下、 -80°C で保存するとき、24 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製品の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本品を用いた *in vitro* 殺細胞活性試験及びアシクロビル感受性試験が実施された。

また、参考情報として、G47Δ、G207 及び野生型 HSV-1 を用いた *in vitro* 試験（ウイルス複製能、殺細胞効果、MHC class I の発現低下抑制作用及び腫瘍反応性 T 細胞の活性化作用）及び *in vivo* 試験（マウス腫瘍モデルでの抗腫瘍効果）に関する公表論文が提出された。

3.1 *in vitro* 殺細胞活性試験 ()

ヒト[]細胞株[]に対する本品の殺細胞活性が評価され、MOI と相関する殺細胞効果が示された（図 1）。

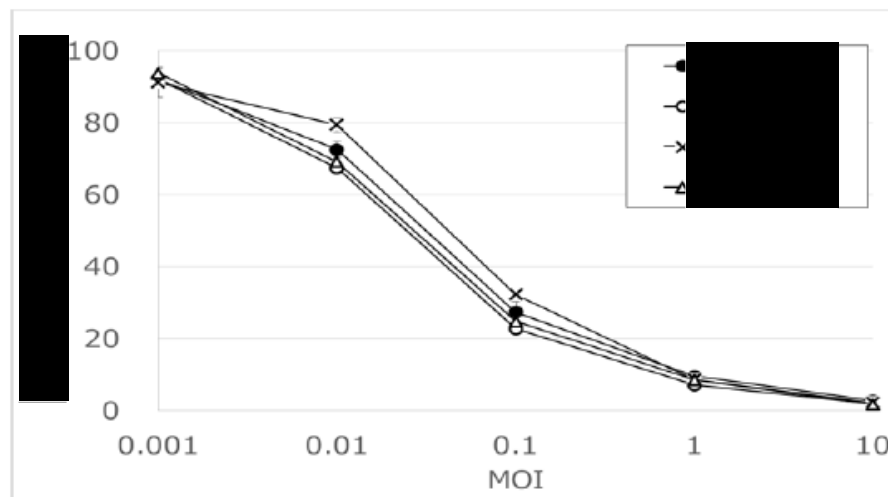


図1 *in vitro* 殺細胞活性 力価依存性 (Day 1)

3.2 アシクロビル感受性試験 (ロット 1)

細胞を用いて本品のアシクロビル感受性が評価され、G47Δ の はアシクロビル濃度依存的に低下することが認められた (図 2)。

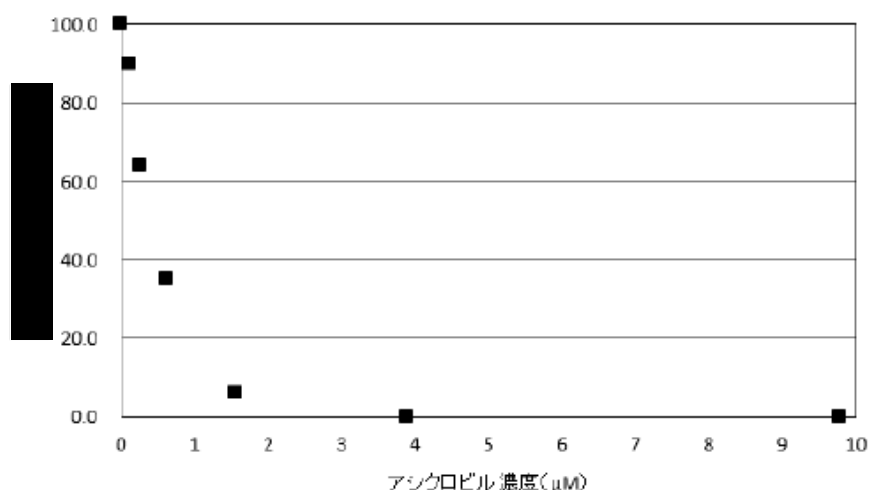


図2 アシクロビル感受性試験 (ロット 1)

3.3 参考資料

3.3.1 *in vitro* 試験

3.3.1.1 培養細胞におけるウイルス複製能

G47Δ、G207 又は野生型 HSV-1 を種々の細胞株に感染させ、産生ウイルス量をプラークアッセイ法で測定することにより、ウイルス複製能が評価された。G47Δ は、ヒト神経芽細胞腫 SK-N-SH 株、ヒト神経膠腫細胞 U87MG 株及び U373MG 株、ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞 SQ20B 株、ヒト前立腺癌細胞 LNCaP 株等で感染によるウイルス産生が確認された。多くの細胞株で G47Δ のウイルス回収量は G207 に比較し高く、野生型 HSV-1 に比較し低いことが確認された (Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 6396-401 及び Clin Cancer Res 2005; 11: 7886-90)。

3.3.1.2 培養細胞に対する殺細胞効果

G47Δ 又は G207 を種々の細胞株に感染させ、感染後 3 日間又は 4 日間の細胞生存率を測定することにより殺細胞効果が評価された。G47Δ は、ヒト神経膠腫細胞 U87MG 株、ヒト悪性黒色腫細胞 624 株及び 888 株、マウス神経芽細胞腫 Neuro2a 株、ヒト前立腺癌細胞 LNCaP 株及び DU145 株等に対し殺細胞活性を示した。いずれの細胞でも、G47Δ の殺細胞活性は G207 に比較し高いことが確認された (Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 6396-401 及び Clin Cancer Res 2005; 11: 7886-90)。

3.3.1.3 感染宿主細胞での MHC class I 発現低下抑制作用

G47Δ、G207 又は野生型 HSV-1 を種々の細胞株に感染させ、感染 24 時間又は 48 時間後の宿主細胞の MHC class I 発現量がフローサイトメトリー法により測定された。ヒト正常二倍体線維芽細胞 Detroit 551 株、3 種のヒト悪性黒色腫細胞株 (1102 株、938 株及び 888 株) 等において、G47Δ の MHC class I 発現低下抑制作用が認められた。また、G47Δ の MHC class I 発現低下抑制作用は G207 に比較し高いことが複数の細胞種で確認された (Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 6396-401)。

3.3.1.4 腫瘍反応性 T 細胞の活性化作用

G47Δ 又は G207 を種々の細胞株に感染させ、それぞれの細胞株に反応する腫瘍浸潤 T 細胞株と 37°C で 18 時間共培養したときの IFN- γ の分泌量が評価された。MHC class I の発現が高い 1102 株と 938 株において、腫瘍浸潤 T 細胞刺激による T 細胞からの IFN- γ の分泌が認められ、G47Δ を感染させたときの IFN- γ 分泌量は G207 に比較し多いことが確認された (Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 6396-401)。

3.3.2 *in vivo* 試験

3.3.2.1 脳腫瘍細胞株マウス皮下移植モデルでの抗腫瘍効果

ヒト神経膠腫細胞 U87MG 株を皮下移植したヌードマウス又はマウス神経芽細胞腫 Neuro2a 株を皮下移植した A/J マウスに、G47Δ 又は G207、あるいは媒体対照 (10%グリセロール/PBS 溶液) を腫瘍内投与した結果、G47Δ 又は G207 は、媒体対照と比較して高い腫瘍増殖抑制効果を示した。いずれの試験においても、G47Δ は G207 に比較して高い抗腫瘍増殖抑制効果を示した (Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 6396-401)。

3.3.2.2 前立腺癌細胞株マウス皮下移植モデルでの抗腫瘍効果

ヒト前立腺癌細胞 HONDA 株を皮下移植したヌードマウス又はマウス前立腺癌細胞 TRAMP-C2 株を皮下移植した C57BL/6 マウスに G47Δ を腫瘍内投与した結果、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用が認められた (Clin Cancer Res 2005; 11: 7886-90)。

3.3.2.3 乳癌細胞株マウス皮下移植及び脳内移植モデル並びにマウス自然発症乳癌モデルでの抗腫瘍効果

マウス乳癌細胞 M6c 株を皮下移植した C3(1)/T-Ag トランスジェニックマウスに G47Δ 又は媒体対照 (10%グリセロール/PBS 溶液) を腫瘍内投与した結果、G47Δ では媒体対照と比較して高い腫瘍増殖抑制作用が認められた。また、マウス乳癌細胞 M6c 株を脳内移植した C3(1)/T-Ag トランスジェニックマウスに G47Δ 又は媒体対照 (10%グリセロール/PBS 溶液) を腫瘍内投与した結果、G47Δ では媒体対照と比較して生存期間の延長が認められた。さらに、乳癌を自然発症した雌 C3(1)/T-Ag トランスジェニッ

クマウスに G47Δ を腫瘍内投与した結果、生存期間の中央値は対照群で 5.5 週、G47Δ 投与群で 8.5 週であり、生存期間の延長傾向が認められた（Cancer Res 2005; 65: 1532-40）。

3.3.2.4 神経線維腫症 2 型のマウス自然発症モデル及びヒト神経鞘腫マウス皮下移植モデルでの抗腫瘍効果

神経線維腫症2型を自然発症したP0-SchΔ (39-121) line 27トランスジェニックマウスに、G47Δ又は紫外線照射により不活化したG47Δを腫瘍内投与したときの腫瘍体積の推移が4カ月間観察された。腫瘍体積は、対照群（3例）では徐々に増加又は不変だったのに対し、G47Δ投与群（5例）では全例で減少した（投与後10日以内に投与前値から平均58.3%減少）（Hum Gene Ther 2006; 17: 20-30）。

神経線維腫症 2 型患者又は神経鞘腫症患者由来のヒト神経鞘腫組織を皮下移植したヌードマウスに G47Δ 又は媒体対照（PBS）を腫瘍内投与したときの腫瘍体積の推移が 6 週間観察された。腫瘍体積は、対照群（3 例）では全例で増加したが（投与前値から平均 19.6%増加）、G47Δ 投与群では 2 例で一過性の増加がみられたものの、全例（5 例）で縮小した（投与前値から平均 40.6%減少）。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の作用機序について以下のように説明している。

in vitro 試験の結果、G47Δ は神経膠腫細胞株を含む複数種の培養癌細胞株においてウイルス複製能力を示し、殺細胞活性を示した。また、MHC class I の高発現癌細胞株において MHC class I 発現低下抑制作用を示し、G47Δ 感染癌細胞株を腫瘍浸潤 T 細胞株と共培養した場合には、刺激による T 細胞からの IFN-γ 分泌が認められた。さらに、G47Δ の殺細胞活性はアシクロビル濃度依存的に抑制された。

in vivo 試験の結果、神経膠腫細胞株を移植したモデルマウスに G47Δ を投与したとき、12 例中 8 例に腫瘍消失が認められた。

以上より、本品の有効成分である G47Δ は神経膠腫細胞に対して高い抗腫瘍効果を示したことから、膠芽腫を含む神経膠腫に対し優れた治療効果を示すことが期待される。

機構は、提出された資料から、本品の効能、効果又は性能に関して、本品が腫瘍細胞で増殖し、腫瘍組織に対し殺細胞効果を示すことを示唆する成績が得られていると判断した。

4. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

4.1 非臨床体内動態

4.1.1 生体内分布（4.2.2.3-1）

本品の生体内分布に関する試験として、単回投与生体内分布試験の成績が提出された。

HSV-1 感受性系統である A/J マウスに本品を単回脳内投与した際の各臓器への分布と滞留性が検討された（表 9）。

表 9 マウス単回脳内投与生体内分布試験

動物種	投与経路	評価時点	用量	分析法
A/J マウス ($\blacksquare$ 週齢)	脳内	$\blacksquare$ $\blacksquare$ $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ $\blacksquare$	本品群： $\blacksquare$ PFU/body*1 対照群： 10%グリセロール/DPBS 溶液	本品由来の $\blacksquare$ 測定は、マウス組織から抽出した $\blacksquare$ を検体とし、 $\blacksquare$ $\blacksquare$ 法*2により実施された。本品を構成する $\blacksquare$ ($\blacksquare$ $\blacksquare$ と $\blacksquare$ $\blacksquare$) を特異的に検出する $\blacksquare$ $\blacksquare$ が使用された。

*1: 臨床試験での投与量は 1×10^9 PFU であり、ヒト体重を 60kg としたときに体重換算で約 10 倍となる。

*2: 検出限界は [REDACTED]、定量下限は [REDACTED]、定量範囲は [REDACTED]

■■■、■■■、■■■■、■■■■■、■■■、■■■、■、■■■、■■■、■■■、■■■、■■■、■■■■、■■■
 ■、■■■、■■■■（■■■■含む）、■■■（■■■■含む）、■■■、■■■■■、■■■■（■■■■含む）、■■■■
 （■■■■含む）及び■■■が測定対象とされた。

投与 ■■■■ 後では、本品由来の ■■■■ は投与部位である■■■■で高く検出され、次いで、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■及び■■■■（■■■■を含む）で認められた（表 10）。■■■■、■■■■及び■■■■を含むその他の組織・器官では、非常に低い（投与部位の 0.1%未満）か又は検出されなかった。

投与■後では、投与部位である■の本品由来の■は投与■後と比較して低下した。次いで■及び■に分布が認められた。

投与■●後には■●にのみ分布が認められた。

表 10 マウス単回脳内投与後の組織中の本品由来の 濃度

組織	本品由来の〇〇（〇〇〇〇）*					
	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇
〇〇〇〇	168,000 (5/5/5)	2,380 (3/3/3)	3,290 (3/5/5)	507,000 (3/3/3)	4,660 (3/3/3)	2,430 (4/5/5)
〇〇〇〇	2,610 (3/3/3)	297 (1/3/3)	316 (2/5/5)	2,590 (3/3/3)	693 (2/3/3)	1,720 (3/5/5)
〇〇〇	195 (3/3/3)	0 (0/1/3)	0 (0/1/5)	245 (1/2/3)	0 (0/2/3)	0 (0/0/5)
〇〇〇〇〇	1,300 (3/3/3)	0 (0/1/3)	0 (0/2/5)	1,120 (2/2/3)	40.0 (1/2/3)	0 (0/2/5)
〇〇〇	455 (2/3/3)	0 (0/0/3)	0 (0/0/5)	203 (1/1/3)	0 (0/0/3)	0 (0/0/5)
〇〇〇（〇〇〇 〇〇を含む）	138 (2/3/3)	0 (0/1/3)	0 (0/2/5)	68.3 (1/3/3)	0 (0/0/3)	0 (0/0/5)

*: 本品投与群の平均値。定量下限未満の場合の濃度は 0 として平均値を算出。括弧内の数値は「定量下限以上の[]を示した動物数/検出限界以上の[]を示した動物数/試験した全動物数」を示す。

4.1.2 排出

本品の排出を評価するための非臨床試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の体内動態について以下のように説明している。

感受性系統である A/J マウスに本品を単回脳内投与した結果、本品は投与部位を中心に主に中枢神経系に分布した。精巣及び卵巣で本品は検出されず、脳内投与時には生殖細胞への意図しない組込みリスクはないと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 非臨床安全性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床安全性に関する試験として、マウスを用いた単回脳内投与生体内分布試験（4.2.2.3-1）及び単回脳内投与毒性試験（4.2.3.1-1～3）の成績が提出された。反復投与試験は、正常動物を用いる場合脳実質内への投与となり、脳実質への物理的影響により本品のリスク評価が困難となると判断され、実施されていない。

5.1 単回脳内投与毒性試験

マウスを用いた単回脳内投与生体内分布試験及び単回脳内投与毒性試験が実施された（表 11）。本品投与による主な所見として、投与部位（ ）におけるグリオーシス及び血管周囲の単核細胞の浸潤並びに の脳室拡大が認められ、 PFU/body（臨床での一回投与量と比較して、ヒト体重 60kg の場合に体重換算で約 倍に相当する量）以上の投与量では死亡例が認められた。グリオーシス及び血管周囲の単核細胞浸潤はウイルス感染で特徴的に認められる変化であることから（アンダーソン 病理学カラーアトラス.メディカル・サイエンス・インターナショナル 2001; 412-4、Antiviral Res. 2006; 71: 141-8 及び神経治療 2019; 36: 171-5）、これらの試験で認められた所見は本品の感染によるものであり、本品にマーカーとして挿入された *lacZ* 遺伝子により発現する β -ガラクトシダーゼに関連した所見ではないと判断されている。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (PFU/body) *1	主な所見	添付資料
マウス (A/J)	脳内	間	0 (媒体)	PFU/body 投与群：投与部位 () のグリオーシス及び血管周囲の単核細胞の浸潤、大脳の脳室拡大。	4.2.2.3-1*2
マウス (A/J)	脳内	間	0 (媒体) (野生型 HSV-1)	0、及び PFU/body 投与群：脳室拡大。野生型 HSV-1 投与群：全例死亡、脳の出血。	4.2.3.1-1*3
マウス (A/J)	脳内	間	0 (媒体) (野生型 HSV-1)	及び PFU/body 投与群：各々 1/10 例死亡。脳の出血 (死亡例)、脳室拡大 (生存例)。野生型 HSV-1 投与群：9/10 例死亡。脳の出血及び脳腫大。	4.2.3.1-2*3
マウス (A/J)	脳内	間	0 (媒体) (野生型 HSV-1)	0、及び PFU/body 投与群：脳室拡大。野生型 HSV-1 投与群：全例死亡。脳の出血。	4.2.3.1-3*3

*1：媒体として 10%グリセロール/DPBS 溶液が用いられた。PFU/body は臨床での一回投与量 (1×10^9 PFU/body) と比較して、ヒト体重 60kg の場合に体重換算で約 倍に相当する。

*2：生体内分布試験だが、信頼性基準が適用されており、一般状態観察、体重推移、摂餌量、血液化学的検査及び病理組織学的検査 (、、、、、、、 (を含む)、、、、、、、、、 (を含む)、 (を含む)、 (を含む)、 (を含む)) も実施された。

*3：いずれも非 GLP 試験であり、の病理解剖学的検査のみ実施された。

5.2. その他の安全性評価

5.2.1 染色体への組込みの可能性

申請者は、本品は野生型 HSV-1 のウイルスゲノムと同様に宿主の染色体に組み込まれないと考えると説明している (Virology.1987; 158: 265-75 及び Sci Rep. 2017; 7: 1507)。

5.2.2 腫瘍形成及びがん化の可能性

申請者は、以下の点から、本品投与による腫瘍形成及びがん化のリスクは低いと考えると説明している。

- HSV-1 のウイルスゲノムは宿主の染色体に組み込まれないためがん原性を有していないことは広く知られていること (Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2015; 20:e664-9、Cancer Res. 2001; 61: 8459-64、J Am Acad Dermatol. 1997; 37: 508-10 及び Assessment report: Imlygic. European Medicines Agency. 2015)。
- 改変型 HSV-1 である G207 をヨザルの脳内に投与した試験において、初回投与 41 カ月後に投与部位である大脳に異常は報告されず、また G207 を原因とするがんの発生も報告されていない (J.Virol.1999; 73: 6319-26)。本品は G207 と同様に $\gamma 34.5$ 遺伝子欠失及び ICP6 遺伝子の不活化により正常細胞では複製できないため、G207 と同様に本品のがん原性リスクは低いと考えること。
- 本品に導入されている大腸菌 *lacZ* の遺伝子の発現産物である β -ガラクトシダーゼは、Ames 試験、染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において遺伝毒性を示さず、 β -ガラクトシダーゼを産生する *Papiliotrema terrestris* の静脈内単回投与試験ではがん化と関連する毒性所見を含め、毒性が

認められていないこと (Regul Toxicol Pharmacol. 2018; 92: 213-9 及び The Australia New Zealand Food Standards Code. Applicant A1032.Supporting Document 1,2009)。

- 単回脳内投与生体内分布試験 (4.2.2.3-1) において本品投与群の[]及び[]周辺でグリオーシスが認められたが、一般的にグリオーシスががん化する報告はないことから、がん化に関連する所見ではないと判断していること (Neuron.2014; 81: 229-48)。

5.2.3 生殖発生毒性

申請者は、以下の点から、本品脳内投与時の生殖発生毒性リスクは低いと考えると説明している。

- HSV-1 のウイルスゲノムは宿主の染色体に組み込まれないため (Virology.1987; 158: 265-75 及び Sci Rep. 2017; 7: 1507)、本品の生殖細胞への意図しない組込みリスクはないと考えること。

5.2.4 局所刺激性

申請者は、単回脳内投与生体内分布試験 (4.2.2.3-1) において投与部位 ([]) にグリオーシス及び血管周囲への単核細胞浸潤が限局して認められたものの、いずれも軽度であったこと及びマウス単回脳内投与生体内分布試験 (4.2.2.3-1) の投与部位は脳実質内であるのに対し臨床では腫瘍内に投与されることを踏まえると、局所刺激性のリスクは低いと考えると説明している。

5.2.5 製造工程由来不純物の安全性評価

申請者は、市販予定の本品と比較してより多くの不純物を含有したロットを用いたマウス単回脳内投与生体内分布試験 (4.2.2.3-1) 及びマウス単回脳内投与生体内分布試験 (4.2.2.3-1) で用いたロットと製造方法が同一のロットを用いたマウス単回脳内投与毒性試験 (4.2.3.1-1～3) に基づき、本品の臨床使用において本品の製造工程由来不純物に起因する安全性上の懸念は低いと説明している。

5.2.6 副成分の安全性評価

本品の副成分である濃グリセリン及び DPBS の安全性評価が実施された。マウス単回脳内投与生体内分布試験 (4.2.2.3-1) の媒体対照群における 10%グリセロール/DPBS の投与量 ([]µL/body) は、臨床での投与量 (1 mL/body) に対して脳重量換算で約 [] 倍に相当する。申請者は、当該試験の媒体投与群において媒体に起因する変化が認められなかったこと、並びに濃グリセリン及び DPBS の構成成分の静脈内投与での医薬品添加剤としての使用前例を踏まえ、副成分の安全性に懸念はないと説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本品の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

5.R.1 生殖発生毒性について

機構は、本品の生殖発生毒性リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の点を踏まえると本品を脳内投与時の生殖発生毒性リスクは低いと考えると説明した。

- HSV-1 は宿主細胞の染色体に組み込まれないことから (Virology.1987; 158: 265-75 及び Sci Rep. 2017; 7: 1507)、本品の意図しない生殖細胞への組込みリスクはないと考えること。
- HSV-1 の神経指向性は、本品の HSV-1 遺伝子改変によっても変化はないこと。

- マウス単回脳内投与生体内分布試験（4.2.2.3-1）において[]及び[]（[]、[]、[]及び[]）には分布が認められなかったこと。

機構は、マウス単回脳内投与生体内分布試験（4.2.2.3-1）において[]の病理組織学的検査所見に変化が認められていないことも踏まえ、申請者の説明を了承した。

5.R.2 授乳婦への投与について

機構は、授乳婦への本品投与時に本品が乳汁移行により乳児に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、マウス単回脳内投与生体内分布試験（4.2.2.3-1）において[]で本品が検出されなかったことから、授乳婦への本品投与時に本品が乳汁に移行し、乳児に影響を及ぼす可能性は低いと考えるとして説明した。

機構は申請者の説明を了承した。

6. 臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 ウイルス排出

GD01 試験の 13 例の患者において血液、唾液（又は[]）、尿中の本品の DNA が PCR 法により検討された（初回投与[]、[]、[]、[]後、2 回目以降の投与[]、[]、[]、[]後）。本品の投与回数は最大で 6 回とされ、1 回目と 2 回目は 7 日（範囲：5～14 日）の間隔をおき、3 回目以降は前回の投与から 4 週間（範囲：±2 週間）の間隔をおいて定局的に腫瘍内に投与された。

患者 1 名で、血液、唾液及び尿検体のうち、初回投与日（投与後）の血液検体からのみ DNA が検出されたが、初回投与後 1 日目以降では、いずれの検体からも本品の DNA は検出されなかった。その他の患者からは本品の DNA は検出されなかった。

6.2 本品の投与に伴う抗 HSV 抗体産生

GD01 試験では、[]を用いて本品投与時（最大 6 回）及び本品最終投与後[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]時点における血清抗 HSV 抗体価（IgG 抗体及び IgM 抗体）が測定された。

本品投与前の血清抗 HSV 抗体価が陰性⁴⁾であった患者は 5 名、陽性又は偽陽性であった患者は 11 名（陽性 6 名、偽陽性 5 名）であった。陰性患者 5 名は本品投与により陽転化した。また、IgG 抗体価は投与後に増加傾向を示し、投与終了後 3 カ月後までにはピークに達し、その後低下する傾向が認められた。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本品のウイルス排出及び抗 HSV 抗体産生について以下のように説明している。

本品のウイルス排出について、患者 1 名で、血液、唾液及び尿検体のうち、初回投与日（投与後）の血液検体からのみ本品の DNA が検出されたが、それ以降は検出されず、またその他の患者からは検出されなかった。したがって、本品投与後、分泌物や排泄物を介した本品の環境中への拡散及び他者への感染の可能性は極めて低いと考える。

⁴⁾ IgG 抗体価が 2.0 未満

本品投与による抗 HSV 抗体産生については、患者数は限られているものの、有効性及び安全性と抗 HSV 抗体価とに相関はみられず、現時点で、抗体価の増加が本品の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 12 に示す国内第Ⅱ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、非 GCP 下で実施された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験が提出された。

表 12 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	GD01 試験	Ⅱ	RT 及び TMZ の治療歴を有し、腫瘍が残存又は再発した、病変数が 1 つのみの膠芽腫患者	19	本品 1×10^9 PFU を初回と第 2 回は 7 日間隔、3 回目以降は 4 週間間隔で最大 6 回まで腫瘍内投与	有効性 安全性
参考	国内	臨床研究	Ⅰ / Ⅱ	RT に不応の膠芽腫患者	13 <第 1 コホート> 3 <第 2 コホート> 3 <MTD コホート> 7	<第 1 コホート> 本品 3×10^8 PFU を 5～14 日間隔で最大 2 回まで腫瘍内投与 <第 2 及び MTD コホート> 本品 1×10^9 PFU を 5～14 日間隔で最大 2 回まで腫瘍内投与	安全性 用量設定 有効性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-1 及び CTD5.3.5.1-2 : GD01 試験<2015 年 4 月～2020 年 4 月>）

RT 及び TMZ の治療歴⁵⁾を有し、治療後にも腫瘍が残存⁶⁾していた又は治療後に再発した、病変数が 1 つのみの膠芽腫患者（目標症例数：30 例⁷⁾）を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 13 のとおりであった。

⁵⁾ RT の終了から本品の投与までに一定の期間を設定する計画とはされていなかった。

⁶⁾ RT 及び TMZ の治療の終了日から本品投与までの間隔は制限されなかった。

⁷⁾ 第Ⅰ/Ⅱ相臨床研究の中間報告時の 1 年生存割合が 40%であったことから、本試験の 1 年生存割合は 40%と想定された。1980～2001 年に開始された再発膠芽腫患者を対象とした合計 16 の臨床試験のメタアナリシスにおいて、再発膠芽腫患者の 1 年生存割合は 14%と報告（Neuro Oncol 2007; 9: 29-38）されていたことから、既存対照の 1 年生存割合は 15%と設定された。主要評価項目における 1 年生存割合について、有意水準片側 5%、検出力 80%で閾値 15%に対する単群の仮説検定を実施するために必要な患者数は、最終解析時に必要な患者数として 25 例（中間解析時 13 例）と算出された。さらに、十分な情報量を確保できるように、目標とする患者数は 30 例と設定された。

表 13 主な選択・除外基準

<選択基準> - 登録前の病理診断により膠芽腫の診断が確定している患者 - RT 及び TMZ の治療歴を有し、腫瘍が残存又は再発した患者 - 適格性判定日の 14 日以内の MRI 検査において、造影剤で増強効果を受ける 1.0 cm 以上の病変があることが確認された患者 - KPS が 60%以上の患者 <除外基準> - 脳外転移がある患者 - 頭蓋内に複数の病変を有する患者 - 脳室、脳幹又は後頭蓋窩に腫瘍が存在する患者 - 脳室経由で本品を投与しなくてはならない部位に腫瘍が存在する患者 - 上衣下・くも膜下播種を有する患者 - 本品の投与前 30 日以内に脳腫瘍切除術又はベバシズマブの投与歴がある患者
--

用法・用量は、定位脳手術装置を用いて穿頭手術を実施した後に、1 回あたり本品 1×10^9 PFU を緩徐に腫瘍内投与⁸⁾ することとされ、初回と第 2 回は 1 週間（5～14 日）間隔、3 回目以降は 4 週間（±2 週間）間隔で最大 6 回⁹⁾ まで投与¹⁰⁾ することとされた。

本試験の主要評価項目は、1 年生存割合と設定され、閾値を 15%¹¹⁾ と設定した単群の割合の仮説検定を実施し、有意水準片側 5% の下で統計学的に有意であった場合に、本品の有効性が示されたと判断することとされた。また、13 例で 1 年間の観察が終了した時点で早期の無益性中止又は有効中止を目的とした中間解析を実施することとされ、13 例の 1 年生存割合から z 統計量 (z0) を算出し、 $z0 \leq 0.3163$ の場合には無益性中止、 $z0 > 2.538$ の場合には早期有効中止、 $0.3163 < z0 \leq 2.538$ の場合には試験を継続することとされた。当該中止基準は O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いた Lan-DeMets 法に基づき設定された。

中間解析時点（2018 年 6 月 14 日データカットオフ）で同意取得が得られた 28 例のうち、選択基準又は除外基準に抵触した 9 例¹²⁾ を除いた 19 例が本試験に登録された。19 例のうち、評価不能とされた 3 例¹³⁾ を除

8) 投与方法は、患者の状態に応じて、投与回ごとに担当医師により決定された。（実際には、1 箇所穿頭部位から異なる方向で 1 病変に 2 回刺入して本品 1×10^9 PFU を 2 分割して投与された場合や、同時に 2 箇所穿頭し異なる刺入部位から 1 病変に 2 回刺入して本品 1×10^9 PFU を 2 分割して投与された場合等があった）。

9) 以下の①～⑤に該当する場合には 6 回未満であっても投与を終了することとされた。

- ① 標的部位の腫瘍が 1 cm 未満になった場合
- ② 腫瘍が増大し、腫瘍縮小効果の判定基準の「進行」に該当した場合
- ③ 患者の臨床症状が増悪した場合
- ④ 患者が投与の継続を希望しない場合
- ⑤ その他、治験責任医師又は治験分担医師が投与を終了すべきと判断した場合

10) 局所又は全身麻酔下で、MRI によるガイドを用いて定位脳手術で投与することとした。また、直前回の投与部位にかかわらず、投与時点で腫瘍が残存している部位に投与することとされた。

11) 1980～2001 年に開始された再発膠芽腫患者を対象とした合計 16 の臨床試験のメタアナリシスにおいて、再発膠芽腫患者の 1 年生存割合が 14%と報告（Neuro Oncol 2007; 9: 29-38）されていたことから設定された。

12) 除外された理由は、以下のとおりであった。

活動性の他の悪性腫瘍あり：2 例、膠芽腫の病理診断が不確定：1 例、「適格性判定日の 1 週間以内のステロイド投与量が一定ではない」及び「上衣下・くも膜下播種あり」：1 例、上衣下・くも膜下播種あり：1 例、臨床検査値（白血球数、好中球数及び血小板数）の基準を満たさず：1 例、「適格性判定日の 1 週間以内のステロイド投与量が一定ではない」及び「頭蓋内に複数の悪性神経膠腫病変あり」：1 例、「KPS が 60%未満である」、「3 カ月以上の生存が見込めない」及び治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した：1 例、「KPS が 60%未満」及び「3 カ月以上の生存が見込めない」：1 例

13) 第 1 回のデータカットオフ時点（2018 年 6 月 14 日）で本品投与中であり、有効性及び安全性に関する情報が入手できていなかったことから、評価不能と取り扱われた。

く16例がFASとされ、有効性の解析対象とされた。

また、本品が1回以上投与された集団19例が安全性の解析対象とされた。

FAS集団（16例）におけるベースライン時の患者背景及び治療歴は表14のとおりであった。

表 14 ベースライン時の患者背景及び治療歴等（FAS、16 例）

項目		例数（%）
年齢（歳）中央値（範囲）		53（25～73）
性別	男性	13（81.3）
	女性	3（18.8）
KPS（%）	70～80	8（50.0）
	90～100	8（50.0）
腫瘍の部位	右前頭葉	8（50.0）
	右側頭葉	3（18.8）
	左前頭葉	3（18.8）
	左頭頂葉	2（12.5）
	左側頭葉	1（6.3）
	脳梁膨大部	1（6.3）
手術歴	腫瘍摘出術	15（93.8）
	生検のみ	1（6.3）
総放射線量（Gy）中央値（範囲）		60.0（50.4～60.0）
TMZ の治療歴	あり	16（100）
	RT 期間中のみ併用投与	5（31.3）
	RT 期間中及び RT 終了後にも維持投与	11（68.8）
TMZ 以外の 抗悪性腫瘍剤の治療歴	ベバシズマブ	6（37.5）
	カルムスチン	5（31.3）
	IFN-β	1（6.3）
本品の投与回数（回）	1	0
	2	2（12.5）
	3	1（6.3）
	4	2（12.5）
	5	1（6.3）
	6	10（62.5）
IDH1 遺伝子変異 ^{*1}	あり	4（25.0）
	なし	12（75.0）
MGMT プロモーター領域 のメチル化 ^{*2}	あり	2（12.5）
	なし	3（18.8）
	不明	11（68.8）

*1：本試験では測定されていなかったため、東京大学医科学研究所で事後的に検査された。

*2：紹介元の医療施設の情報（紹介状等）に基づいて報告された。

有効性について、中間解析時点（2018 年 6 月 14 日データカットオフ）において、FAS（16 例）のうち本品投与開始から 1 年間が経過した患者（1 年以内に死亡又は 1 年時点での生存が観察された患者）である 13 例を対象¹⁴⁾に 1 年生存割合¹⁵⁾及びその z 統計量（z0）が算出された。その結果、z0 は 7.806 であり、事前に設定した早期有効中止の基準を満たしたことから、独立データモニタリング委員会から早期有効中止が勧告された。中間解析の対象とされた 13 例のベースライン時の患者背景及び治療歴は表 15、1 年生存割合の結果は表 16 のとおりであった。

¹⁴⁾ FAS のうち、中間解析時点で観察期間が 1 年に到達していなかった 3 例は、主要評価項目の解析から除外された。

¹⁵⁾ 割合を計算する際の分子は 1 年時点で生存していた患者数、分母は本品投与開始から 1 年経過時点までに死亡又は 1 年時点で生存していた患者数とされた（打切りの場合には 1 年間が経過していない患者は当該解析から除外されている）。

表 15 ベースライン時の患者背景及び治療歴等（FAS、13 例）

項目		例数（％）
年齢（歳）中央値（範囲）		53（25～73）
性別	男性	10（76.9）
	女性	3（23.1）
KPS（％）	70～80	6（46.2）
	90～100	7（53.8）
腫瘍の部位	右前頭葉	8（61.5）
	右側頭葉	2（15.4）
	左前頭葉	3（23.1）
	左頭頂葉	1（7.7）
	左側頭葉	1（7.7）
	脳梁膨大部	0
手術歴	腫瘍摘出術	13（100）
	生検のみ	0
総放射線量（Gy）中央値（範囲）		60.0（50.4～60.0）
TMZ の治療歴	あり	13（100）
	RT 期間中のみに併用投与	5（38.5）
	RT 期間中及び RT 終了後にも維持投与	8（61.5）
TMZ 以外の 抗悪性腫瘍剤の治療歴	ベバシズマブ	5（38.5）
	カルムスチン	5（38.5）
	IFN-β	1（7.7）
本品の投与回数（回）	1	0
	2	1（7.7）
	3	1（7.7）
	4	1（7.7）
	5	1（7.7）
	6	9（69.2）
IDHI 遺伝子変異*1	あり	4（30.8）
	なし	9（69.2）
MGMT プロモーター領域 のメチル化*2	あり	2（15.4）
	なし	3（23.1）
	不明	8（61.5）

*1：本試験では測定されていなかったため、東京大学医科学研究所で事後的に検査された。

*2：紹介元の医療施設の情報（紹介状等）に基づいて報告された。

表 16 本品の初回投与から 1 年生存割合の中間解析結果（2018 年 6 月 14 日データカットオフ）

例数	13
死亡数（％）	1（7.7）
1 年生存割合 [95%CI*]（％）	92.3 [64.0, 99.8]

*：F 分布に基づく正確な信頼区間

また、FAS（16 例）における、副次評価項目とされた OS の中間解析時点での結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 17 及び図 3 のとおりであった。なお、Kaplan-Meier 法に基づく 1 年時点の生存割合 [95%CI]（％）は 85.7 [53.9, 96.2] であった。

表 17 OS の中間解析時点の結果 (FAS、2018 年 6 月 14 日データカットオフ)

FAS	
例数	16
死亡数 (%)	5 (31.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	推定不能 [13.2, 推定不能]

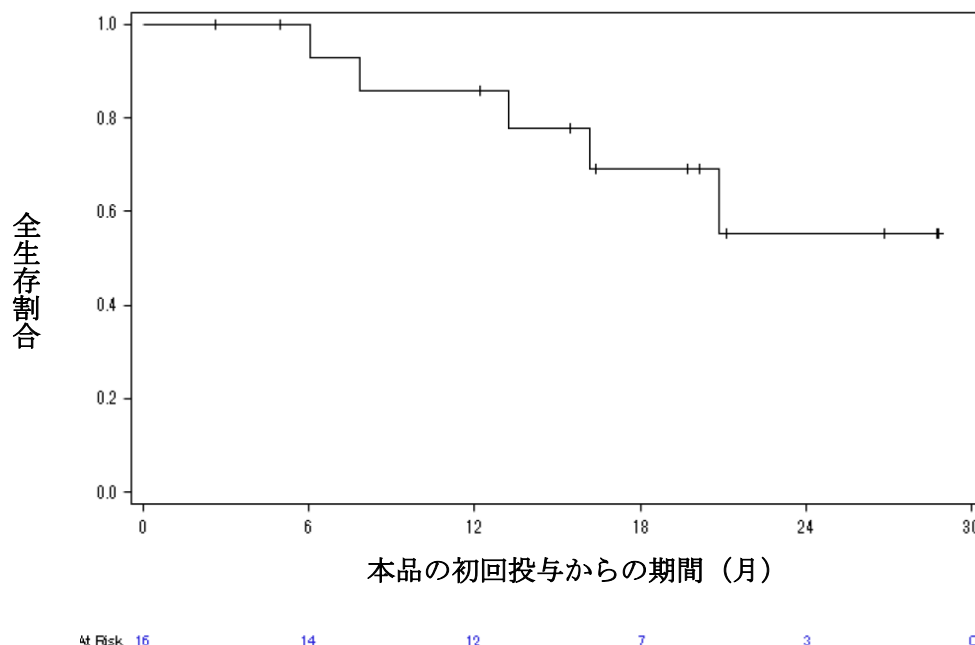


図 3 OS の中間解析時点の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2018 年 6 月 14 日データカットオフ)

安全性について、本品投与期間中又は本品最終投与後 24 カ月までの死亡は、12/19 例 (63.2%) に認められた。死因は死亡として報告された 1 例¹⁶⁾を除き疾患進行であり、いずれも本品との因果関係は否定された。

また、事前に規定されていなかったものの、中間解析時 (2018 年 6 月 14 日データカットオフ) に評価不能とされた 3 例を加えた 19 例を対象に OS の追加解析 (2018 年 12 月 31 日をデータカットオフ日) が実施された。19 例のベースライン時の患者背景及び治療歴は表 18、追加解析時点での結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 19 及び図 4 のとおりであった。

¹⁶⁾ 51 歳、女性、原疾患は右前頭葉膠芽腫。本品を 6 回投与した後、最終投与から 15 カ月後の来院時には著変はなかったものの、その 10 日後に自宅で死亡しているところを発見された。死亡は偶発的な要因によるもので膠芽腫の増悪は認められず、担当医師により本品との因果関係は否定された。

表 18 ベースライン時の患者及び治療歴等 (19 例)

項目		例数 (%)
年齢 (歳) 中央値 (範囲)		51 (25~73)
性別	男性	15 (78.9)
	女性	4 (21.1)
KPS (%)	70~80	10 (52.6)
	90~100	9 (47.4)
腫瘍の部位	右前頭葉	10 (52.6)
	右側頭葉	3 (15.8)
	左前頭葉	5 (26.3)
	左頭頂葉	3 (15.8)
	左側頭葉	2 (10.5)
	脳梁膨大部	1 (5.3)
手術歴	腫瘍摘出術	17 (89.5)
	生検のみ	2 (10.5)
総放射線量 (Gy) 中央値 (範囲)		60.0 (50.4~60.0)
TMZ の治療歴	あり	19 (100)
	RT 期間中のみに併用投与	6 (31.6)
	RT 期間中及び RT 終了後にも維持投与	13 (68.4)
TMZ 以外の 抗悪性腫瘍剤の治療歴	ベバシズマブ	7 (36.8)
	カルムスチン	6 (31.6)
	IFN-β	1 (5.3)
本品の投与回数 (回)	1	0
	2	2 (10.5)
	3	1 (5.3)
	4	2 (10.5)
	5	2 (10.5)
	6	12 (63.2)
IDHI 遺伝子変異*1	あり	6 (31.6)
	なし	13 (68.4)
MGMT プロモーター領域 のメチル化*2	あり	2 (10.5)
	なし	3 (15.8)
	不明	14 (73.7)

*1：本試験では測定されていなかったため、東京大学医科学研究所で事後的に検査された。

*2：紹介元の医療施設の情報（紹介状等）に基づいて報告された。

表 19 OS の追加解析時点の結果 (FAS、2018 年 12 月 31 日データカットオフ)

	FAS
例数	19
死亡数 (%)	8 (42.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.8 [13.2, 推定不能]

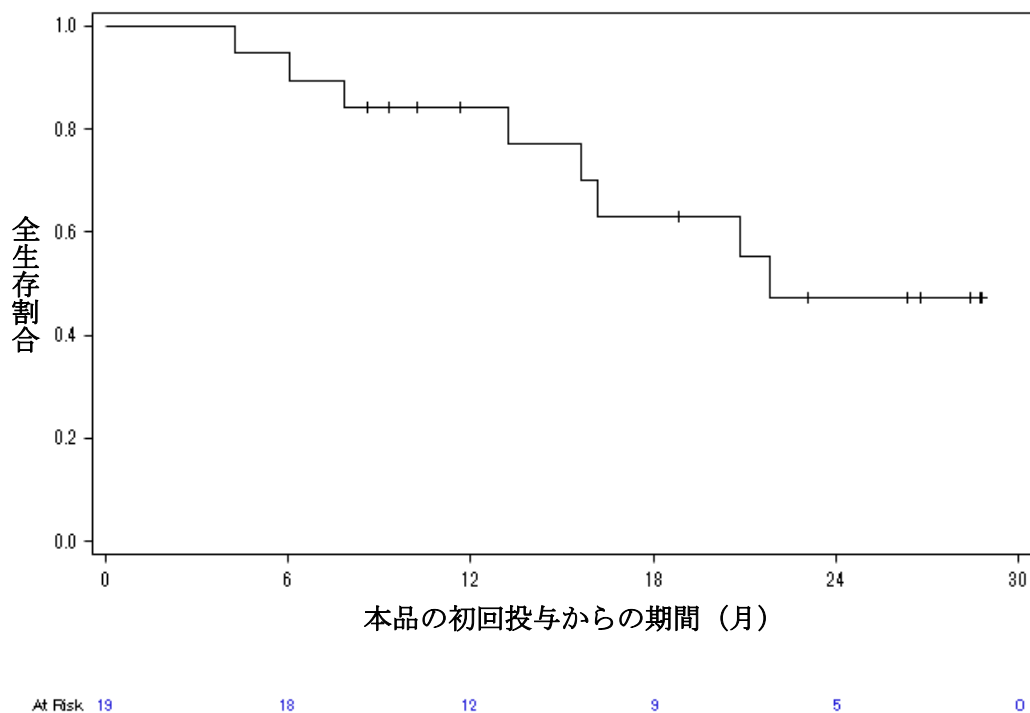


図4 OSの追加解析時点のKaplan-Meier曲線（FAS、2018年12月31日データカットオフ）

7.2 参考資料

7.2.1 国内臨床研究

7.2.1.1 国内第I/II相試験（CTD5.3.5.2-1：臨床研究＜2009年11月～2019年11月＞）

RTに不応の膠芽腫患者¹⁷⁾（目標症例数：21例（最大30例））を対象に、本品の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験である臨床研究が、国内2施設で実施された。

用法・用量は、第1コホートでは 3×10^8 PFU、第2コホートでは 1×10^9 PFU、第3コホートでは 3×10^9 PFU¹⁸⁾の本品を5～14日間隔（各コホートの最初の1例では7～14日間隔）で最大2回腫瘍内投与することとされた。またコホート1～3で設定されたMTDで患者を追加（MTDコホート）して投与することとされた。

しかしながら、第2コホートで本品との因果関係が疑われる痙攣発作の頻度増加 3/3例（いずれもGrade 2）及びGrade 1の発熱 1/3例が認められたこと等から、第3コホートを実施しないことと、第2コホートにおける本品の用法・用量をMTDとし、MTDコホートの用法・用量は第2コホートと同一とすることが決定された。

¹⁷⁾ 病理診断により膠芽腫の診断が確定しており、本品投与前14日以内の造影MRIで1.0 cm以上の病変があり、KPS60%以上（腫瘍摘出術によって生じた片麻痺によるKPSの低下がある患者では50%）等の条件を満たす患者が組み入れられた。また、以下の患者は組み入れできないこととされた。

- ・ 脳外転移がある患者
- ・ 頭蓋内に複数の病変を有する患者
- ・ 脳室、脳幹又は後頭蓋窩に腫瘍が存在する患者
- ・ 脳室経路で本品を投与しなくてはならない部位に腫瘍が存在する患者
- ・ 上衣下・くも膜下播種を有する患者

¹⁸⁾ 計画当初は 3×10^9 PFUが腫瘍内投与されるコホートが設定されていたが、独立データモニタリング委員会により 1×10^9 PFUをMTDとすることが決定されたため、 3×10^9 PFUではなく 1×10^9 PFUが投与することとされた。

本試験に登録された13例（第1コホート3例、第2コホート3例、MTDコホート7例¹⁹⁾）の全例に本品が投与され、安全性の解析対象とされた。

本品投与期間中又は最終観察時までの死亡は第1コホートの3/3例（100%）、第2コホート及びMTDコホートの9/10例（90%）に認められ、死因はすべて疾患進行であり、本品との因果関係は否定された。

有効性について、本品の2回目の投与から90日後までに期間におけるWHOの効果判定基準に基づく腫瘍縮小効果は、SDが2例、PDが11例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 GD01試験の1年生存割合の評価について

申請者は、GD01試験の主要評価項目（1年生存割合）及び閾値の設定根拠、並びにGD01試験の結果に基づく本品の有効性について、以下のように説明している。

GD01試験では、以下に示す理由から、有効性の主要評価項目及び閾値を「1年生存割合」及び「15%」と設定した。

＜主要評価項目について＞

膠芽腫を対象とした臨床試験の主要評価項目には、一般にPFSや生存割合が用いられる。しかしながら、既存の治療薬（分子標的薬等）と同じ基準を用いて新規の治療法である本品の効果判定（PDの判定）を行うことは適切ではないと考えたことから、PDと死亡をイベントして評価するPFSよりも、死亡のみをイベントとする生存割合がより客観的な指標であると考え、主要評価項目として生存割合を設定した。さらに、以下の理由から生存割合の観察期間を1年と設定することで死亡イベントの確認が可能と考え、生存割合の観察期間を1年と設定した。

- ・ 膠芽腫では、初回診断から死亡までの期間の中央値は約15カ月と報告されている（Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014; 23: 1985-96、J Neurooncol 2012; 107: 207-12 及び N Engl J Med. 2005; 352: 987-96）。GD01試験の対象がRT及びTMZによる治療歴を有しており、少なくとも初回診断から2カ月以上経過している患者であることを考慮すると、GD01試験の対象患者における本品投与から死亡までの期間は12カ月程度になると想定されること。
- ・ TMZの維持療法中に再発又は増悪した膠芽腫患者を対象に実施された、TMZ増量時の有効性等を検討した臨床試験における生存期間の中央値〔95%CI〕（カ月）は9.3〔8.1, 10.5〕と報告されていること（J Clin Oncol 2010; 28: 2051-7）。
- ・ 再発膠芽腫を対象に、医師選択による化学療法に対する交流電場腫瘍治療システム（TTF）の有効性等を検討した臨床試験において、生存期間の中央値〔95%CI〕（カ月）はそれぞれTTF群で6.6〔5.6, 7.8〕、医師選択による治療群で6.0〔5.2, 7.4〕であった（NovoTTF-100Aシステム審査報告書（平成27年2月25日））こと。

＜閾値について＞

1980年から2001年に開始された再発膠芽腫患者を対象にNorth Central Cancer Treatment Groupにより米国等で実施された臨床試験（16試験）に関するメタアナリシスにおいて、再発膠芽腫患者の1年生存

¹⁹⁾ 12例を組み入れる予定であったが、GD01試験を開始することとなったことから、7例が組み入れられた。

割合は 14%と報告（Neuro Oncol 2007; 9: 29-38）されている。当該 16 試験はエトポシド等の有効性を検討することを目的とした試験であり、いずれの試験でも延命効果が認められていないことを考慮すると、膠芽腫を無治療で経過観察した際の 1 年生存割合を反映していると考え、GD01 試験の 1 年生存割合の閾値を 15%と設定した。

<GD01 試験の結果について>

GD01 試験の主要評価項目とされた 1 年生存割合について、中間解析時（2018 年 6 月 14 日データカットオフ）において、中間解析の対象とされた 13 例の 1 年生存割合 [95%CI]（%）の結果は 92.3 [64.0, 99.8] であり、閾値である 15%と比較して本品の有効性が期待できる結果が得られた（7.1.1.1 参照）。中間解析の結果は事前に設定した早期有効中止の基準を満たしたことから、独立データモニタリング委員会から早期有効中止が勧告され、GD01 試験は早期有効中止となった。

また、中間解析時（2018 年 6 月 14 日データカットオフ）には評価不能とされた 3 例も加えた FAS の 19 例を対象とした OS の追加解析（2018 年 12 月 31 日をデータカットオフ日）の結果、OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 19 及び図 4 のとおりであった（7.1.1.1 参照）。

さらに、事前には計画されていなかったものの、2020 年 4 月 22 日時点の OS の解析（本品の初回投与日を OS の起算日と設定）が実施され、OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 20 及び図 5 のとおりであった。

表 20 OS の結果（FAS、2020 年 4 月 22 日時点）

	FAS
例数	19
イベント数 (%)	16 (84.2)
中央値 [95%CI]（カ月）	20.2 [14.5, 31.4]

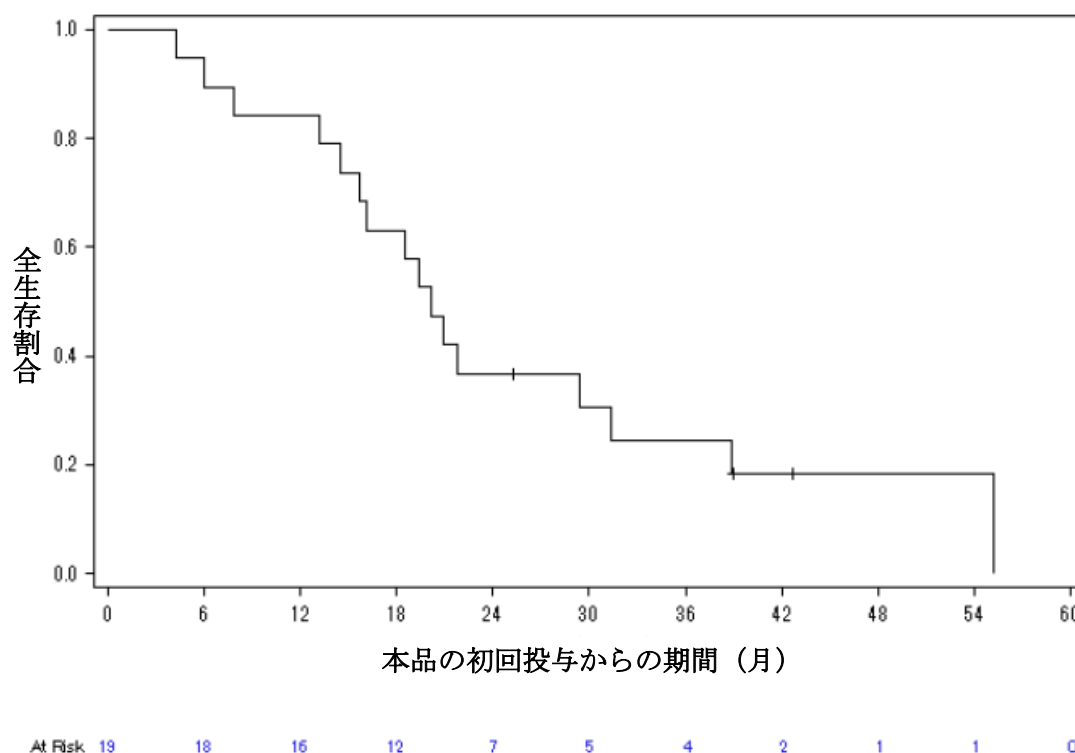


図 5 OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS、2020 年 4 月 22 日時点）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GD01 試験には以下の問題点があることから、1 年生存割合が閾値を上回ったことのみに基づき本品に有効性があると結論付けることは困難であると考ええる。

<問題点>

- GD01 試験は国内 1 施設のみで実施された非盲検非対照試験であるが、GD01 試験における 1 年生存割合や Time to event による評価は患者背景等の影響を受けることを考慮すると、GD01 試験の結果を外部対照である海外臨床試験のメタアナリシスとの比較により評価することには限界があること。
- GD01 試験における閾値の設定根拠となった海外臨床試験のメタアナリシスに関して、根拠となった論文の公表年（1980～2001 年）はいずれも 20 年以上前であり、現時点の本邦における医療実態を反映した閾値となっていないこと。
- 膠芽腫の中でも IDH1 遺伝子変異を有する患者は比較的予後良好とする報告（N Engl J Med 2009; 360: 765-73）があるが、一般に実臨床下での IDH1 遺伝子変異を有する患者の割合は 5%程度である一方で、GD01 試験には IDH1 遺伝子変異を有する患者が 6/19 例（31.6%）含まれており、IDH1 遺伝子変異を有する患者の割合が不明な海外臨床試験のメタアナリシスとの比較による評価には限界があること。

また、GD01 試験における主要評価項目の 1 年生存割合の解析方法については以下の問題点があり、GD01 試験が非盲検非対照試験であったことも踏まえると、中間解析結果に基づいて解析対象が規定された可能性を否定できない。結果にバイアスが生じた可能性があることから、治験実施者は解析方法の詳細を事前に適切に規定しておくべきであったと考える。

<問題点>

- 1 年生存割合の解析に用いる患者の規定は、中間解析のためのデータカットオフ時点（2018 年 6 月 14 日データカットオフ）の後に作成された統計解析計画書第 1.2 版（2018 年 6 月 14 日作成）において初めて設定されたこと。
- 中間解析のためのデータカットオフ時点（2018 年 6 月 14 日データカットオフ）で、登録順に 14 例目の患者が死亡していた。一方で、1 年生存割合の中間解析に用いる 13 例は登録順に 13 例までの患者とする計画であったとされ、14 例目の患者は中間解析から除外されている。しかしながら、中間解析の主要評価項目の解析は登録順に 13 例目までの患者を対象とするとの旨は、事前に治験実施計画書及び統計解析計画書に規定されていなかったこと。

したがって、機構は、OS（1年生存割合を含む）以外の有効性の評価項目についても確認し、本品の有効性について次項のとおり検討することとした。

7.R.1.2 OS 以外の有効性の評価項目及び評価結果について

GD01 試験では有効性の副次評価項目として、治験責任医師判定による PFS 及び腫瘍縮小効果が設定されていた。

PFS における疾患進行イベント及び腫瘍縮小効果の判定基準には、膠芽腫の臨床試験において一般的に用いられる RANO 基準ではなく、固形がんに対する免疫療法の効果判定に関するガイドライン（irRC 基準（Clin Cancer Res 2009; 15: 7412-20））に準じて設定された表 21 に示す基準が用いられた。治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線の中間解析時（2018 年 6 月 14 日データカットオフ）及び追加解析時（2018 年 12 月 31 日をデータカットオフ日）の結果は、それぞれ表 22 及び 23、並びに図 6 及び 7 のとおりであった。また、腫瘍縮小効果は表 24 のとおりであった。

表 21 GD01 試験における腫瘍縮小効果の判定基準

CR（完全奏効）	約 4 週間以上の間隔で施行した連続した 2 回の MRI 検査で、標的病変が完全に消失し、新病変の出現がない場合
PR（部分奏効）	約 4 週間以上の間隔で施行した 2 回の MRI 検査で、標的病変の面積の和が初回投与前に比べ 50%以上縮小し、新病変の出現がない場合
SD（安定）	CR、PR、PD 以外の場合
PD（進行）	約 4 週間以上の間隔で施行した連続した 2 回の MRI 検査で、標的病変の面積の和がそれぞれの直前回の MRI 検査に比べ 25%以上増大するか、新病変の出現があった場合。

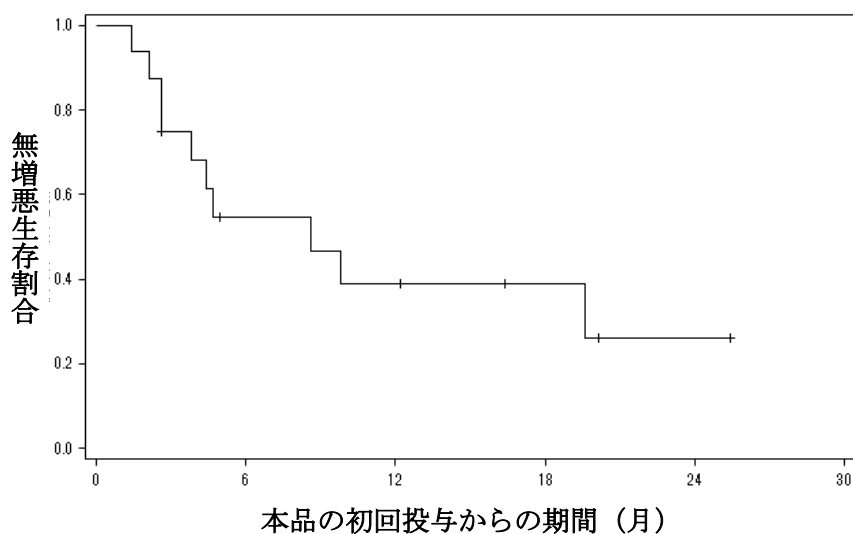
第 2 回目投与後 7 日の MRI 検査は、初回投与前日の MRI 検査の 4 週間以内であっても判定に用いる。

表 22 PFS の中間解析時の結果（治験責任医師判定、FAS、2018 年 6 月 14 日データカットオフ）

	FAS
例数	16
イベント数 (%)	10 (62.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.6 [2.6, 推定不能]

表 23 PFS の追加解析時の結果（治験責任医師判定、FAS、2018 年 12 月 31 日データカットオフ）

	FAS
例数	19
イベント数 (%)	14 (73.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	4.8 [3.6, 19.6]



At Risk 16 7 5 3 1 0

図6 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2018年6月14日データカットオフ）

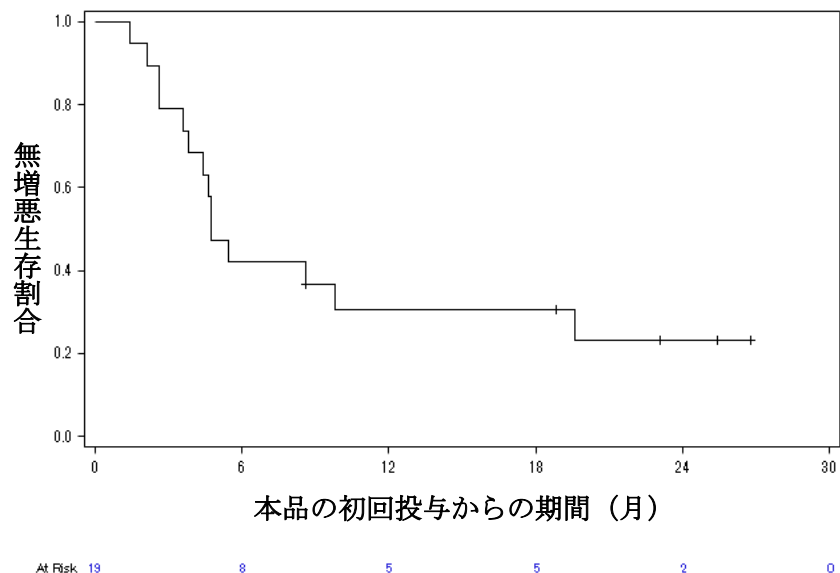


図7 PFSの追加解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2018年12月31日データカットオフ）

表 24 腫瘍縮小効果の追加解析時の結果
（治験責任医師判定、FAS、2018 年 12 月 31 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（％）
	FAS 19 例
CR	0
PR	1 (5.3)
SD	18 (94.7)
PD	0
奏効（CR+PR）	1
（奏効割合 [95%CI]）	(5.3 [0.1, 26.0])

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PFS は Time to event 型の評価項目であることから、非盲検非対照試験である GD01 試験の有効性を PFS に基づき評価することは困難であると判断した。

また、腫瘍縮小効果については、GD01 試験の対象患者と同様に RT 及び TMZ の治療歴を有する再発悪性神経膠腫患者を対象にベバシズマブを単独投与した国内第Ⅱ相試験（Jpn J Clin Oncol 2012; 42: 887–95）における膠芽腫患者の奏効割合 [95%CI]（％）が 27.6 [12.7, 47.2] であったことを考慮すると、GD01 試験の結果から本品の有効性を示唆する腫瘍縮小効果は得られていないと考える。

7.R.1.3 MRI 画像の評価結果について

前項（7.R.1.1 及び 7.R.1.2）に記載したとおり、機構は GD01 試験において事前に設定された有効性の主要及び副次評価項目の結果からは本品の有効性が認められると結論することは困難であると判断した。

一方で、GD01 試験の生存期間は、近年報告された膠芽腫に対する臨床試験結果（N Engl J Med 2014; 370: 709-22、Jpn J Clin Oncol 2012; 42: 887–95 等）と遜色がない結果であったこと、膠芽腫に対する新規治療法の開発が滞っており、特に再発膠芽腫に対しては現時点でエビデンスレベルの高い有効な治療法がないことを考慮し、機構は GD01 試験の症例について MRI（造影 T1 強調画像及び FLAIR 画像）の画像評価を行うこととした。

画像評価の結果は、以下のとおりであった。

- 最良総合効果が PR と判定された 1 例については、FLAIR 画像では高信号域の拡大を認め、PR であると評価することは困難である。
- 最良総合効果が SD と判定された患者については、一部（4 例程度）で本品投与期間中の長期にわたり SD が持続していることが確認された。

膠芽腫は、悪性腫瘍の中でも非常に進行が速く、長期にわたり SD が持続することは非常に稀である。したがって、GD01 試験において長期にわたり SD が持続している患者が一部存在したことを考慮すると、本品の一定の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、腫瘍が残存又は再発した膠芽腫患者に対して本品の単独投与又は TMZ との併用投与時に注意を要する有害事象は、免疫反応に伴う症状、骨髄抑制、痙攣発作、脳浮腫及び頭蓋内腫瘍出血であると考える。

また、機構は、本品投与にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、膠芽腫の治療及び脳神経外科手術手技に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理、本品の投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本品の投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 本品の安全性プロファイルについて

申請者は、GD01 試験（データカットオフ：2020 年 4 月 ■ 日）及び国内第 I / II 相試験において認められた本品の安全性情報を基に、本品投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

GD01 試験及び国内第 I / II 相試験における安全性の概要は表 25 のとおりであった。

	表 25 安全性の概要（GD01 試験及び国内第 I / II 相試験）	
	例数（％）	
	GD01 試験 19 例	国内第 I / II 相試験 1×10 ⁹ PFU 投与集団 10 例
全有害事象	19（100）	9（90.0）
Grade 3 以上の有害事象	17（89.5）	3（30.0）
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	6（31.6）	0
投与中止に至った有害事象	1（5.3）	0

GD01 試験で 3 例以上に認められた有害事象は表 26 のとおりであった。

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	表 26 3 例以上に認められた有害事象（GD01 試験）	
	例数（％）	
	19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	19（100）	17（89.5）
一般・全身障害及び投与部位の状態 発熱	18（94.7）	1（5.3）

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
疼痛	8 (42.1)	0
末梢性浮腫	3 (15.8)	0
胃腸障害		
悪心	14 (73.7)	0
嘔吐	13 (68.4)	1 (5.3)
便秘	8 (42.1)	0
嚥下障害	5 (26.3)	1 (5.3)
下痢	4 (21.1)	0
口内炎	4 (21.1)	0
臨床検査		
リンパ球数減少	14 (73.7)	12 (63.2)
白血球数減少	12 (63.2)	4 (21.1)
体重減少	10 (52.6)	3 (15.8)
血小板数減少	9 (47.4)	0
好中球数減少	8 (42.1)	3 (15.8)
白血球数増加	4 (21.1)	0
肝機能検査値上昇	3 (15.8)	0
神経系障害		
頭痛	13 (68.4)	0
脳浮腫	12 (63.2)	5 (26.3)
意識レベルの低下	9 (47.4)	3 (15.8)
痙攣発作	9 (47.4)	1 (5.3)
不全片麻痺	8 (42.1)	5 (26.3)
片麻痺	7 (36.8)	4 (21.1)
感覚障害	4 (21.1)	0
構語障害	3 (15.8)	0
同名性半盲	3 (15.8)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
創合併症	13 (68.4)	0
転倒	7 (36.8)	0
挫傷	3 (15.8)	0
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	7 (36.8)	0
胃腸炎	3 (15.8)	0
血管障害		
低血圧	8 (42.1)	0
高血圧	4 (21.1)	3 (15.8)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	8 (42.1)	3 (15.8)
低ナトリウム血症	5 (26.3)	2 (10.5)
高ナトリウム血症	4 (21.1)	2 (10.5)
筋骨格系及び結合組織傷害		
背部痛	5 (26.3)	0
関節痛	3 (15.8)	0
筋力低下	3 (15.8)	2 (10.5)
筋骨格痛	3 (15.8)	0
四肢痛	3 (15.8)	0
心臓障害		
洞性徐脈	6 (31.6)	0
洞性頻脈	3 (15.8)	1 (5.3)
精神障害		
不眠症	6 (31.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
誤嚥性肺炎	4 (21.1)	0
肺臓炎	3 (15.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
褥瘡性潰瘍	3 (15.8)	0
腎及び尿路傷害		
尿失禁	5 (26.3)	0
血液及びリンパ系傷害		
貧血	5 (26.3)	0

国内第 I / II 相試験で 2 例以上に認められた有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 2 例以上に認められた有害事象（国内第 I / II 相試験）

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	第 1 コホート 3 例		第 2 コホート 及び MTD コホート 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)	9 (90.0)	3 (30.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	2 (66.6)	0	6 (60.0)	0
胃腸障害				
悪心	1 (33.3)	0	3 (30.0)	0
嘔吐	3 (100)	0	3 (30.0)	1 (10.0)
臨床検査				
白血球数減少	0	0	4 (40.0)	1 (10.0)
ヘモグロビン減少	0	0	2 (20.0)	0
神経系障害				
頭痛	3 (100)	0	5 (50.0)	1 (10.0)
痙攣発作	1 (33.3)	0	3 (30.0)	0
傷害、中毒及び処置合併症				
創合併症	0	0	2 (20.0)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	1 (33.3)	0	2 (20.0)	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	0	0	2 (20.0)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
頭蓋内腫瘍出血	1 (33.3)	0	2 (20.0)	0

GD01 試験で認められた重篤な有害事象は、発熱 3 例（15.8%）、死亡、脳梗塞、片麻痺、失神、尿路感染、処置後感染及び皮下組織膿瘍各 1 例（5.3%）であり、このうち、発熱 1 例は本品との因果関係が否定されなかった。本品投与後の死亡は 12 例（疾患進行 11 例及び死亡 1 例）認められた。投与中止に至った有害事象は、処置後感染 1 例（5.3%）であり、本品との因果関係は否定された。

国内第 I / II 相試験で認められた重篤な有害事象は、第 1 コホートにおけるリンパ球数減少 1 例（33.3%）であり、本品との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GD01 試験及び国内第 I / II 相試験において重篤な有害事象が認められているものの、本品との因果関係が否定されない事象は発熱のみであること、死亡に至った有害事象は認められていないことから、本

品投与に際して膠芽腫の治療及び脳神経外科手術手技に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本品の投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本品 1×10^9 PFU 投与は忍容可能と判断した。

また機構は、GD01 試験で発現が多かった事象等に着目して以下の検討を行った。

7.R.2.2 免疫反応に伴う症状について

申請者は、本品投与による免疫反応に伴う症状について以下のように説明している。

免疫反応に伴う症状として、MedDRA/JPT の「発熱」、「脳浮腫」及び「過敏症」に該当する事象を集計した。

GD01 試験及び国内第 I / II 相試験における免疫反応に伴う症状の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 免疫反応に伴う症状の発現状況 (GD01 試験及び国内第 I / II 相試験)				
PT (MedDRA/J 21.0)	例数 (%)			
	GD01 試験 19 例		国内第 I / II 相試験 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
免疫反応に伴う症状	19 (100)	6 (31.6)	8 (61.5)	0
発熱	18 (94.7)	1 (5.3)	8 (61.5)	0
脳浮腫	12 (63.2)	5 (26.3)	0	0
過敏症	2 (10.5)	0	0	0

重篤な免疫反応に伴う症状を発現した患者の詳細は表 29 のとおりであった。なお、国内第 I / II 相試験では重篤な免疫反応に伴う症状は認められなかった。

表 29 重篤な免疫反応に伴う症状を発現した患者一覧 (GD01 試験)								
年齢	性別	PT (MedDRA/J 21.0)	Grade	発現時期 (回目)	本品との 因果関係	持続期間 (日)	転帰	再投与
41	男	発熱	2	2	あり	6	回復	あり
41	男	発熱	1	6	なし	5	回復	なし
61	男	発熱	2	1	なし	199	回復	あり

GD01 試験において、死亡に至った免疫反応に伴う症状及び投与中止に至った免疫反応に伴う症状は認められなかった。

GD01 試験²⁰⁾における免疫反応に伴う症状の初回発現時期の中央値(範囲)は、11.0(2~93)日であった。

また、過敏症が認められた 2 例は、それぞれ MRI 造影剤に対する過敏症及び TMZ に対するアレルギーであり、本品との因果関係が否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

²⁰⁾ 国内第 I / II 相試験では本品の初回投与日に関する情報を収集していないことから、算出できなかった。以下、同様。

GD01 試験における本品投与後の発熱の発現頻度は高く、本品との因果関係が否定できない重篤な発熱が認められていることから、本品投与に際しては免疫反応に伴う症状の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における免疫反応に伴う症状の発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.3 骨髄抑制について

申請者は、本品投与による骨髄抑制について以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA/J SMQ（広域）の「造血障害による血球減少症」に該当する事象を集計した。

GD01 試験及び国内第 I / II 相試験における骨髄抑制の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 骨髄抑制の発現状況（（GD01 試験及び国内第 I / II 相試験）				
PT (MedDRA/J 21.0)	例数 (%)			
	GD01 試験 19 例		国内第 I / II 相試験 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	19 (100)	14 (73.7)	8 (61.5)	2 (15.4)
リンパ球数減少	14 (73.7)	12 (63.2)	2 (15.4)	1 (7.7)
白血球数減少	12 (63.2)	4 (21.1)	4 (30.8)	1 (7.7)
血小板数減少	9 (47.4)	0	0	0
好中球数減少	8 (42.1)	3 (15.8)	0	0
貧血	5 (26.3)	0	0	0
網状赤血球数減少	1 (5.3)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	2 (15.4)	0

GD01 試験における Grade 3 以上の有害事象のうち、リンパ球数減少 5 例（26.3%）、白血球数減少及び好中球数減少各 1 例（5.3%）は、本品との因果関係が否定されなかった。

GD01 試験において、重篤、死亡及び投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

GD01 試験における骨髄抑制の初回発現時期の中央値（範囲）は、7.0（2～129）日であった。

国内第 I / II 相試験において重篤な有害事象としてリンパ球数減少が 1 例（7.7%）で認められたが、本品との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GD01 試験における本品投与後の骨髄抑制の発現頻度は高く、本品との因果関係が否定できない Grade 3 以上の骨髄抑制が認められていることから、本品投与に際しては骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.4 痙攣発作について

申請者は、本品投与による痙攣発作について以下のように説明している。

痙攣発作として、MedDRA/J PT の「痙攣発作」に該当する事象を集計した。

GD01 試験及び国内第 I / II 相試験における痙攣発作の発現状況は表 31 のとおりであった。

表 31 痙攣発作の発現状況（GD01 試験及び国内第 I / II 相試験）

PT (MedDRA/J 21.0)	例数 (%)			
	GD01 試験 19 例		国内第 I / II 相試験 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
痙攣発作	9 (47.4)	1 (5.3)	4 (30.8)	0

GD01 試験において痙攣発作を発現した 9 例のうち本品との因果関係が否定されたのは 6 例であり、疾患の増悪、手術の影響及び脳浮腫の増悪が原因とされた。

GD01 試験及び国内第 I / II 相試験において、重篤な痙攣発作、死亡に至った痙攣発作及び投与中止に至った痙攣発作は認められなかった。

GD01 試験における痙攣発作の初回発現時期の中央値（範囲）は、63.0（1～277）日であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GD01 試験において痙攣発作の発現が認められたことから、本品投与に際しては痙攣発作の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における痙攣発作の発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.5 脳浮腫について

申請者は、本品投与による脳浮腫について以下のように説明している。

脳浮腫として、MedDRA/J PT の「脳浮腫」に該当する事象を集計した。

GD01 試験における脳浮腫の発現状況は表 32 のとおりであった。なお、国内第 I / II 相試験では脳浮腫の発現は認められなかった。

表 32 脳浮腫の発現状況（GD01 試験及び国内第 I / II 相試験）

PT (MedDRA/J 21.0)	例数 (%)	
	19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
脳浮腫	12 (63.2)	5 (26.3)

GD01 試験において脳浮腫を発現した 12 例のうち本品との因果関係が否定されたのは 9 例であり、いずれも疾患の増悪が原因とされた。また、重篤な脳浮腫、死亡に至った脳浮腫及び投与中止に至った脳浮腫は認められなかった。

GD01 試験における脳浮腫の初回発現時期の中央値（範囲）は、94.5（16～801）日であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GD01 試験で脳浮腫の発現が認められていることから、本品投与に際しては脳浮腫の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における脳浮腫の発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.6 頭蓋内腫瘍出血

申請者は、本品投与による頭蓋内腫瘍出血について以下のように説明している。

頭蓋内腫瘍出血として、MedDRA/J PT の「頭蓋内腫瘍出血」に該当する事象を集計した。

GD01 試験及び国内第 I / II 相試験において頭蓋内腫瘍出血を発現した患者の詳細は表 33 のとおりであった。

表 33 頭蓋内腫瘍出血を発現した患者一覧（GD01 試験及び国内第 I / II 相試験）

年齢	性別	PT (MedDRA/J 21.0)	Grade	重篤性	発現時期 (回目)	本品との 因果関係	持続期間 (日)	転帰	再投与
GD01 試験									
61	女	頭蓋内腫瘍出血	1	非重篤	1	なし	15	回復	あり
61	男	頭蓋内腫瘍出血	1	非重篤	2	なし	29	回復	あり
		頭蓋内腫瘍出血	1	非重篤	5	なし	51	未回復	なし
国内第 I / II 相試験									
70 代	女	頭蓋内腫瘍出血	1	非重篤	不明	あり	不明	不明	なし
50 代	女	頭蓋内腫瘍出血	1	非重篤	不明	あり	不明	不明	なし
40 代	女	頭蓋内腫瘍出血	1	非重篤	不明	あり	不明	不明	なし

GD01 試験における頭蓋内腫瘍出血の初回発現時期の中央値（範囲）は、17.5（1～34）日であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GD01 試験では頭蓋内腫瘍出血の発現が認められていることから、本品投与に際しては頭蓋内腫瘍出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における頭蓋内腫瘍出血の発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.7 その他

GD01 試験及び国内第 I / II 相試験において本品投与後に認められた意識レベルの低下及び失神、神経麻痺、脳梗塞、肺臓炎、処置後出血、並びに処置後感染及び皮下組織膿瘍は、以下のとおりであった。いずれも本品との因果関係はすべて否定されているものの、本品の作用機序や投与経路を考慮すると、機構は、製造販売後に引き続き情報収集するとともに、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.2.7.1 意識レベルの低下及び失神について

申請者は、本品投与による意識レベルの低下及び失神について以下のように説明している。

意識レベルの低下及び失神として、MedDRA/J PT の「意識レベルの低下」、「失神」及び「意識変容状態」に該当する事象を集計した。

GD01 試験における意識レベルの低下及び失神の発現状況は表 34 のとおりであった。なお、国内第 I / II 相試験では意識レベルの低下及び失神の発現は認められなかった。

表 34 意識レベルの低下及び失神の発現状況 (GD01 試験)

PT (MedDRA/J 21.0)	例数 (%)	
	19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
意識レベルの低下及び失神	10 (52.6)	6 (31.6)
意識レベルの低下	9 (47.4)	3 (15.8)
失神	2 (10.5)	2 (10.5)
意識変容状態	1 (5.3)	1 (5.3)

GD01 試験において重篤な意識レベルを発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 重篤な意識レベルの低下及び失神に伴う症状を発現した患者一覧 (GD01 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA/J 21.0)	Grade	発現時期 (回目)	本品との 因果関係	持続期間 (日)	転帰	再投与
51	男	失神	3	2	なし	2	回復	—

死亡に至った意識レベルの低下及び失神及び投与中止に至った意識レベルの低下及び失神は認められなかった。GD01 試験における意識レベルの低下及び失神の初回発現時期の中央値 (範囲) は、116.0 (10～646) 日であった。

7.R.2.7.2 神経麻痺について

申請者は、本品投与による神経麻痺について以下のように説明している。

神経麻痺として、MedDRA/J PT の「不全片麻痺」、「片麻痺」、「脳神経障害」、「第 3 脳神経障害」及び「第 6 脳神経障害」に該当する事象を集計した。

GD01 試験及び国内第 I / II 相試験における神経麻痺の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 神経麻痺の発現状況 (GD01 試験)

PT (MedDRA/J 21.0)	例数 (%)			
	GD01 試験 19 例		国内第 I / II 相試験 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経麻痺	14 (73.7)	9 (47.4)	2 (15.3)	1 (7.7)
不全片麻痺	8 (42.1)	5 (26.3)	0	0
片麻痺	7 (36.8)	4 (21.1)	0	0
第 3 脳神経障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
第 6 脳神経障害	0	0	1 (7.7)	0
脳神経障害	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)

GD01 試験において重篤な神経麻痺を発現した患者の詳細は表 37 のとおりであった。国内第 I / II 相試験において重篤な事象の発現は認められなかった。

表 37 重篤な神経麻痺に伴う症状を発現した患者一覧 (GD01 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA/J 21.0)	Grade	発現時期 (回目)	本品との 因果関係	持続期間 (日)	転帰	再投与
51	男	片麻痺	3	6	なし	337	未回復	なし

死亡に至った神経麻痺及び投与中止に至った神経麻痺は認められなかった。

GD01 試験における神経麻痺の初回発現時期の中央値 (範囲) は、112.5 (2~536) 日であった。

7.R.2.7.3 脳梗塞について

申請者は、本品投与による脳梗塞について以下のように説明している。

脳梗塞として、MedDRA/J PT の「脳梗塞」に該当する事象を集計した。

GD01 試験において脳梗塞を発現した患者の詳細は表 38 のとおりであった。なお、国内第 I / II 相試験では脳梗塞の発現は認められなかった。

表 38 脳梗塞を発現した患者一覧 (GD01 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA/J 21.0)	Grade	発現時期 (回目)	本品との 因果関係	持続期間 (日)	転帰	再投与
51	男	脳梗塞	3	2	なし	386	未回復	なし
61	男	脳梗塞	2	2	なし	481	未回復	なし
		脳梗塞	2	2	なし	466	未回復	なし

GD01 試験における脳梗塞の初回発現時期の中央値 (範囲) は、136.5 (12~261) 日であった。

7.R.2.7.4 肺臓炎について

申請者は、本品投与による肺臓炎について以下のように説明している。

肺臓炎として、MedDRA/J PT の「肺臓炎」に該当する事象を集計した。

GD01 試験において肺臓炎を発現した患者の詳細は表 39 のとおりであった。なお、国内第 I / II 相試験では肺臓炎の発現は認められなかった。

表 39 肺臓炎を発現した患者一覧 (GD01 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA/J 21.0)	Grade	重篤性	発現時期 (回目)	本品との 因果関係	持続期間 (日)	転帰	再投与
61	女	肺臓炎	2	非重篤	6	なし	21	回復	なし
61	男	肺臓炎	2	非重篤	5	なし	54	未回復	なし
41	男	肺臓炎	2	非重篤	6	なし	11	回復	なし

GD01 試験における肺臓炎の初回発現時期の中央値 (範囲) は、558.0 (540~573) 日であった。

7.R.2.7.5 処置後出血について

申請者は、本品投与による処置後出血について以下のように説明している。

処置後出血として、MedDRA/J PT の「処置後出血」に該当する事象を集計した。

GD01 試験における処置後出血の発現状況は表 40 のとおりであった。なお、国内第 I / II 相試験では処置後出血の発現は認められなかった。

表 40 処置後出血を発現した患者一覧 (GD01 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA/J 21.0)	Grade	重篤性	発現時期 (回目)	本品との 因果関係	持続期間 (日)	転帰	再投与
41	男	処置後出血	1	非重篤	6	なし	30	回復	なし
61	男	処置後出血	1	非重篤	2	なし	17	回復	なし

いずれの症例も手術に伴う術後出血であり、本品との因果関係は否定された。

GD01 試験における処置後出血の初回発現時期の中央値（範囲）は、309.0（127～491）日であった。

7.R.2.7.6 処置後感染及び皮下組織膿瘍について

申請者は、GD01 試験において重篤な有害事象として認められた処置後感染及び皮下組織膿瘍各 1 例について、以下のように説明している。

重篤な処置後感染のため本品の投与を 2 回で終了した症例について、前医の手術の際に留置された異物（骨弁、チタンプレート及びゴアテックス）に起因するものと判断され、本品との関連性は否定されたものの、本品投与に伴う外科手術との関連性は否定できないと考える。一方、皮下組織膿瘍は本品投与終了後に実施された開頭術における創部感染によるものと判断され、本品との関連性は否定されており、本品投与に伴う外科手術との関連性もないと考える。

7.R.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

本品の申請時の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞は、以下のように設定されていた。

効能、効果又は性能	効能、効果又は性能に関連する使用上の注意
悪性神経腫	「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、本品の「効能、効果又は性能」及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

下線部追記	
効能、効果又は性能	効能、効果又は性能に関連する使用上の注意
悪性神経腫	- 放射線治療とテモゾロミドの治療歴を有する患者を対象とすること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.3.1 臨床的位置づけ及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び脳腫瘍に関する代表的な教科書において、本品に関する記載は認められなかった。

申請者は、本品の臨床的位置づけ及び投与対象について、以下のように説明している。

膠芽腫に対する既存治療として、手術、RT 及び薬物治療があるが、本品はいずれの治療法とも異なる

作用機序を有する新規の治療モダリティである。

GD01 試験において、RT 及び TMZ の治療歴を有し腫瘍が残存した又は再発した膠芽腫患者における本品投与後 1 年時点での生存割合の結果は、既存治療の成績と比較して有効性が示唆されたことから、本品は膠芽腫に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

GD01試験の有効性評価に影響を与えうる以下の①及び②の点に関する検討も踏まえると、GD01試験において本品の有効性が示されたことから、GD01試験の対象患者に対して本品の投与が推奨され则认为る。

① pseudo-progression²¹⁾ の影響について

pseudo-progressionは、「化学放射線治療終了後の初めての経過観察時点のMRIで造影領域の拡大が見られるものの、その後治療法を変更せずとも造影領域が縮小してくる現象」(J Clin Oncol 2010; 28: 1963-72) と定義され、治療により一時的に腫瘍近傍の血管透過性が亢進することが一因と考えられている。以下の理由から、GD01試験では、pseudo-progressionの患者を適切に除外できていると考える。

- MRI画像でpseudo-progressionが疑われる症例（腫瘍細胞が存在しない患者及び腫瘍の中に非特異的炎症や浮腫を伴う患者）は、本試験の組入れ基準である「残存又は再発の膠芽腫」に該当しないため登録されていないこと。
- 化学放射線治療終了後から 3 カ月未満（pseudo-progression を疑う所見が最も発現しやすいとされる時期）であるか否かにかかわらず、全患者において、本品の初回投与直前のみならず、各回投与直前に生検を実施し、全患者で投与期間中に病理組織学的に viable な腫瘍細胞が存在することを確認していた。いずれの生検組織からも pseudo-progression であることを示す病理組織所見は観察されなかったこと。

② IDH1 遺伝子変異及び MGMT プロモータ領域のメチル化の遺伝子変異の影響について

GD01試験におけるIDH1遺伝子変異別²²⁾ のOSの追加解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表41及び図8のとおりであった。

表 41 IDH1 遺伝子変異別の OS の追加解析結果 (FAS、2018 年 12 月 31 日データカットオフ)

	遺伝子変異あり	遺伝子変異なし
例数	6	13
イベント数 (%)	1 (16.7)	7 (53.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	推定不能 [6.0, 推定不能]	20.9 [13.2, 推定不能]

²¹⁾ 国内診療ガイドラインでは、以下のように記載されている。

Stupp プロトコル（膠芽腫の手術後に、RT 期間中及び RT 終了後に TMZ を経口投与するプロトコル (N Engl J Med 2005; 352: 987-96 及び Lancet Oncol 2009; 10: 459-66) ）において、治療早期に造影病変の増大にもかかわらず、臨床症状の悪化に乏しく、摘出組織での組織所見が壊死像主体である病態と呼称することが定着している。Pseudoprogression の場合は化学放射線治療後 3 カ月以降に腫瘍縮小が観察される傾向が強くなり、真の増悪との鑑別が可能になってくる。逆に 3 カ月以内では真の増悪例との鑑別が特に問題となってくる。

²²⁾ GD01 試験では IDH1 遺伝子変異の確認を行っていなかったが、事後的に東京大学医科学研究所で確認された。

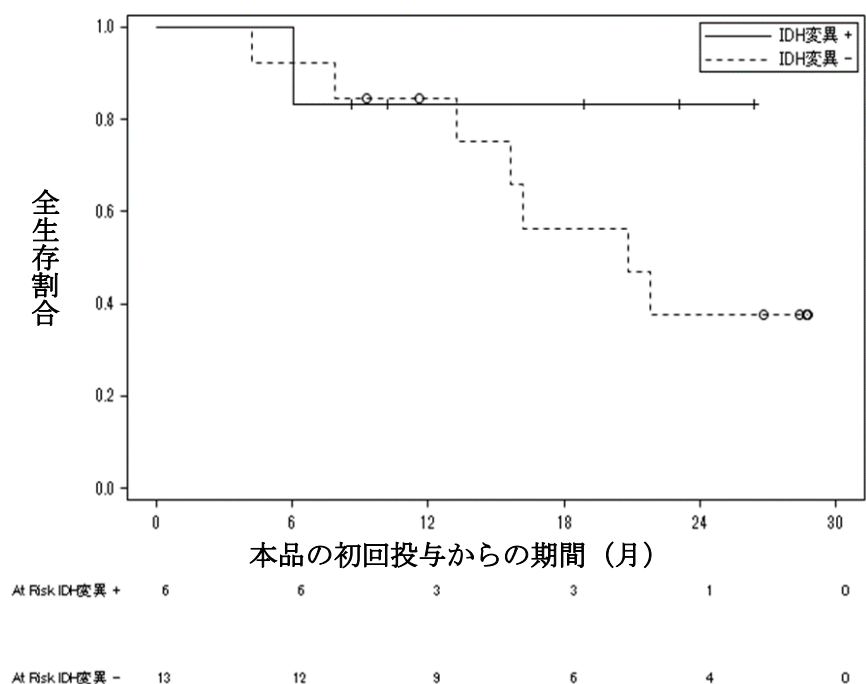


図8 IDH1 遺伝子変異別の OS の追加解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2018 年 12 月 31 日データカットオフ)

また、MGMTプロモータ領域のメチル化について、結果が判明した5例²³⁾ (メチル化あり2例、メチル化なし3例) におけるメチル化の有無別のOSの追加解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表42及び図9のとおりであった。

表 42 MGMT プロモータ領域のメチル化の有無別の OS の追加解析結果
(5 例、2018 年 12 月 31 日データカットオフ)

	メチル化あり	メチル化なし
例数	2	3
イベント数 (%)	1 (50.0)	2 (66.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	推定不能 [15.6, 推定不能]	20.9 [6.0, 推定不能]

²³⁾ 東京大学医科学研究所では検査を行っていないことから、紹介元の医療施設の情報 (紹介状等) に基づき確認された。

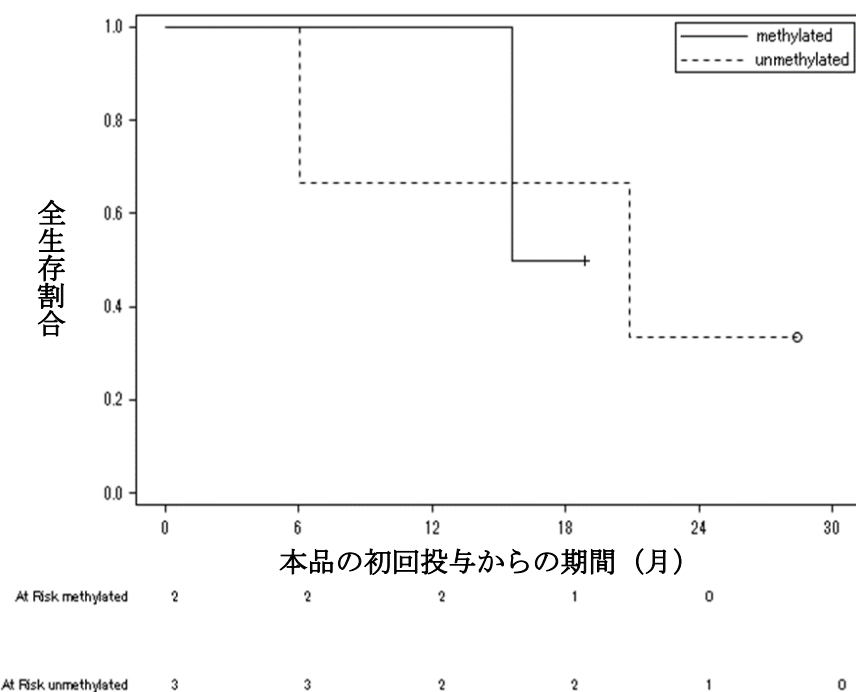


図9 MGMTプロモータ領域のメチル化の有無別のOSの追加解析時のKaplan-Meier曲線
(5例、2018年12月31日データカットオフ)

以上の結果から、*IDH1*遺伝子変異及びMGMTプロモータ領域のメチル化の有無にかかわらず、本品の有効性は期待できると考える。

また、GD01試験の対象からは除外されたものの、表43に示す①～⑤の患者については本品の投与が推奨されると考える。

表 43 GD01 試験で対象から除外した理由と、本品の投与が推奨されると考える理由

除外された患者	除外した理由	本品の投与が推奨されると考える理由
① WHO 分類の Grade III の悪性神経膠腫の患者	悪性神経膠腫の中で最も発生頻度が高く、悪性度も高い膠芽腫（WHO 分類の Grade IV）の患者を対象にヒストリカルコントロールを設定して本品の有効性及び安全性を評価することとしたこと。	- Grade III の悪性神経膠腫に対しては膠芽腫に準じた治療が行われていること。 - 病理学的に膠芽腫と Grade III の悪性神経膠腫である退形成性星細胞腫の分化度の境界は必ずしも明確ではないこと。
② 腫瘍の脳外転移を有する患者	- 髄液播種した患者を想定しており、当該患者の生存期間は 2.7～3.4 カ月と報告（J Neurosurg 1994; 80: 834-9 及び J Korean Neurosurg Soc 2011; 49: 334-8）されていることから、本品の有効性及び安全性を評価するのに十分な評価期間が見込めないこと。 - 病巣が広範囲にわたり測定病変が特定できないため腫瘍縮小効果の判定ができないこと。	本品の作用機序（腫瘍細胞選択的な殺細胞作用及び抗腫瘍免疫惹起による抗腫瘍効果）を考慮すると、本品の有効性が期待できること。
③ 頭蓋内の複数の悪性神経膠腫病変を有する患者	本品の有効性評価が困難となると考えられたこと。	
④ 上衣下・くも膜下病変を有する患者	髄液を伝わって脊髄に播種しているリスクがあり、②の患者と同じく本品の有効性及び安全性を評価するのに十分な評価期間が見込めないこと。	
⑤ 脳室・脳幹・後頭蓋に存在する腫瘍、あるいは脳室経由で本品を投与しなければならない腫瘍を有する患者	- 脳室又は脳室経由で本品を投与することにより正常圧水頭症を発現する危険性があること。 - 脳幹には生命維持機能等の中枢が存在すること。 - 後頭蓋窩の定位脳手術は全身麻酔下に腹臥位で実施する必要があること。	本品の作用機序（腫瘍細胞選択的な殺細胞作用及び抗腫瘍免疫惹起による抗腫瘍効果）を考慮すると、本品の有効性が期待できると考えること。 また、正常圧水頭症については、シャント手術により管理可能であること。

成人初発膠芽腫患者に対し科学的根拠に基づき強く推奨されている治療は Stupp プロトコールのみであり、国内診療ガイドラインでは、手術後に TMZ を RT 期間中に投与、及び又は RT 終了後に維持投与すること（標準治療）とされている。本品を使用する場合にも、標準治療である RT 及び TMZ による治療を行うことが必要と考えるが、GD01 試験では 16/19 例で TMZ 維持投与下で本品が投与されており Historical Data と比較して有効性が示唆されていること、及び本品の作用機序を踏まえると治療早期から本品を投与することで長期的な有効性を得られると考えられることから、TMZ の維持療法との併用が推奨される。

また、標準治療以外の治療は、国内診療ガイドラインでは、ベバシズマブ、ニムスチン及びカルムスチン脳内留置用剤が「科学的根拠はないが、行うように勧められる（推奨グレード C1）」とされている。本品は、ベバシズマブ及びカルムスチン脳内留置用剤の使用が推奨されない患者（ベバシズマブの使用で生存期間の延長が期待できない膠芽腫患者、腫瘍の部分切除等でカルムスチン脳内留置用剤を留置できるスペースが得られない患者 等）に対しても治療選択肢を広げることが期待され、TMZ に対するアレルギー等の理由で TMZ の投与が不可能である場合はニムスチンとの併用投与も可能と考える。

さらに、GD01 試験の対象患者は RT 及び TMZ の治療歴のある患者であったが、以下の理由等から前治療に関係なく本品の有効性が期待されることから、【効能、効果又は性能】において本品の前治療歴を限定する必要はないと考える。

- 本品の作用機序を考慮すると、前治療によらず抗腫瘍効果が期待できると考えること。
- GD01 試験では TMZ 以外にベバシズマブやカルムスチン脳内留置用剤の治療歴を有する患者（10 例）が組み入れられていた。当該治療歴のある患者（10 例）及び治療歴のない患者（9 例）における Kaplan-Meier 法により推定した OS の中央値 [95%CI]（カ月）は、それぞれ推定不能 [4.2, 推定不能] 及び 20.9 [7.9, 推定不能] であったことから（2018 年 12 月 31 日データカットオフ）、前治療に抵抗性の患者に対しても本品の有効性が期待できると考えること。

一方、GD01 試験及び臨床研究では小児を対象としておらず、小児の臨床試験成績は得られていないことから、本品の作用機序を踏まえると小児患者に対する有効性は期待できると考えるものの、小児患者に対する安全性は確立していないと考える。

以上から、申請時の本品の【効能、効果又は性能】は「悪性神経膠芽腫」と設定した。また、医療現場に GD01 試験の対象患者に関する情報を適切に提供するため、添付文書の臨床成績の項に、GD01 試験の対象患者の詳細（前治療歴、除外基準等）を記載した上で、＜効能、効果又は性能に関する使用上の注意＞の項に「「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。」としていたが、これに加えて以下を設定する。

- 放射線化学療法の治療歴がない患者へ本品を投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- テント下の病変へ本品を投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GD01 試験における生存等の Time to event による評価は、患者背景等の影響を受けるため、外部対照との比較により有効性評価を行うことには限界がある。また、GD01 試験は単施設で実施された臨床試験であることから、本品の有効性及び安全性は今後複数の医療機関で評価することが重要であり、そのための体制を速やかに構築する必要があると考える。

一方、長期にわたる SD の持続が非常に稀である進行の速い膠芽腫に対し、GD01 試験において長期にわたり SD が持続している症例が一部存在したことを考慮すると、一定の有効性が期待できると判断できることから（7.R.1.3 参照）、本品を膠芽腫に対する新たな治療選択肢として検討することは可能と考える。

申請者が本品の投与対象として推奨できる患者として示した表 43 の①について、GD01 試験は膠芽腫患者を対象とした試験成績であることから、本品の投与が推奨される対象は膠芽腫患者であると考えられる。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、WHO 分類の Grade III の悪性神経膠腫の患者数は極めて少なく、治療選択肢も限定的であることを考慮すると、本品の【効能、効果又は性能】を膠芽腫に限定する必要性は乏しいと判断した。

表 43 の②～⑤については、当該患者に対する治療選択肢は非常に限られていること、正常圧水頭症等の合併症については脳神経外科医であれば管理可能であることから、髄腔内投与が必要となる患者を除いては、病変の部位や各患者の状態に応じて担当医師により本品の投与の可否を選択する余地を残しても良いと判断した。したがって、表 43 の②～⑤の患者が臨床試験から除外されていたことを添付文書の臨床成績の項等に記載し医療現場に情報提供する必要があるものの、表 43 の②～⑤の患者を本品の【効能、効果又は性能】から除外する必要性は乏しいと判断した。

なお、GD01 試験の対象患者は RT 及び TMZ の治療歴のある患者であり、国内診療ガイドラインにおいても RT 及び TMZ による治療が悪性神経膠腫に対し推奨されている治療であるのに対し、本品を RT 及び TMZ の治療に優先して投与するに足るエビデンスが得られていないことから、現時点で本品を RT 及び TMZ の治療に優先して投与することは推奨されないと判断した。RT 及び TMZ の治療を実施したものの腫瘍が残存又は再発し、新たな治療が必要な患者については、治療選択肢が限られていること等を踏まえると、新規の治療モダリティである本品を使用可能な状況とすることは可能と考える。

また、小児への適用については、小児を対象とした臨床試験はこれまでに実施されておらず、本品の投与は推奨されないと考えるが、成人と同様に小児に対する治療選択肢も限定的であることを踏まえると、本品の小児への適応に必要なデータの収集について、速やかに検討する必要があると考える。

以上から、本品の「効能、効果又は性能」及び「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」を以下のように設定することが適切であると判断した。

効能、効果又は性能	効能、効果又は性能に関連する使用上の注意
悪性神経膠腫	- 放射線治療とテモゾロミドの治療歴を有する患者を対象とすること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の【用法及び用量又は使用方法】及び「用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」は、以下のように設定されていた。

用法及び用量又は使用方法	用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意
通常、成人では1回あたり1 mL (1×10 ⁹ PFU) を腫瘍内に投与する。原則として、1回目と2回目は1週間の間隔、3回目以降は前回の投与から4週間の間隔で投与する。	- 本品投与直後より免疫反応に伴う症状があらわれることがある。ベネフィット及びリスクを考慮し、本品の投与継続を慎重に判断すること。 6回を超えて本品を投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。 - テモゾロミドと併用する場合は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 - 本品は定位脳手術等により腫瘍内に投与すること。本品は遮光して融解し、融解後は速やかに投与すること。やむを得ず融解後保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内に投与すること。また、残液は適切に廃棄すること。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本品の【用法・用量又は使用方法】及び「用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」を以下のように設定することが適切であると判断した。

用法及び用量又は使用方法	用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意
通常、成人には 1 回あたり 1 mL (1×10 ⁹ PFU) を腫瘍内に投与する。原則として、1 回目と 2 回目は 4 週間 5～14 日の間隔、3 回目以降は前回の投与から 4 週間の間隔で投与する。投与は 6 回までとする。	- 本品投与直後より免疫反応に伴う症状があらわれることがある。ベネフィット及びリスクを考慮し、本品の投与継続を慎重に判断すること。 6 回を超えて本品を投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。 - テモゾロミドと併用する場合は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 - 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、テモゾロミドと併用すること。 1 回あたりの投与量は、脳内の腫瘍病変全体に対する投与量を示す。2 カ所以上に投与する場合には、1 回投与量を分割して投与すること。 - 定位脳手術以外により本品が腫瘍内投与された臨床試験成績は得られていない。 - テント下の病変に本品が投与された臨床試験成績は得られていない。 - 本品は遮光して融解し、融解後は速やかに投与すること。やむを得ず融解後保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で遮光保存し、24 時間以内に投与すること。また、残液は適切に廃棄すること。

7.R.4.1 本品の用法及び用量又使用方法について

申請者は、本品の【用法及び用量又は使用方法】の設定根拠について、以下のように説明している。

<本品の投与量について>

国内第 I / II 相試験において本品を 1×10⁹ PFU/回で投与した際の安全性が確認されたことから、GD01 試験における本品の投与量を 1×10⁹ PFU/回と設定した。また、GD01 試験では、15/19 例で、一病変に対して 1×10⁹ PFU を 1 穿刺につき 2 カ所、又は 2 穿刺による分割投与がなされており、製造販売後においても、GD01 試験の投与方法に基づき本品を投与する必要があると考える。さらに、頭蓋内に複数病変を有する患者に対する本品の投与経験はないものの、一病変に対する分割投与の経験から、1×10⁹ PFU を複数病変に分割投与することも推奨できると考える。

したがって、1 回あたり 1 mL (1×10⁹ PFU) を腫瘍内投与することを【用法及び用量又は使用方法】として設定し、<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>に以下の内容を追加するとともに、臨床試験における分割方法について資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する予定である。

- 1 回あたりの投与量は、脳内の腫瘍病変全体に対する投与量を示す。2 カ所以上に投与する場合には、1 回投与量を分割して投与すること。

<本品の投与間隔及び投与回数について>

投与間隔について、国内第 I / II 相試験では初回投与の有効性を検討することを目的に第 2 回目の投与時に組織検体を採取することとしたことから、初回と第 2 回目の投与間隔を 5～14 日と設定した。GD01 試験では国内第 I / II 相試験の設定を踏襲し、初回と第 2 回目の投与間隔を 5～14 日と設定した。また、4 週間以内に本品の消失が認められると想定されたことから、3 回目以降の投与間隔を 4 週間と設定した。

投与回数について、非臨床試験の結果から本品の有効性は投与回数を増やすことにより高くなると期待され、また膠芽腫患者の生存期間を考慮すると本品の投与が可能なのは 6 回程度と想定し、GD01 試験では最大の投与回数を 6 回と設定した。本品で期待される殺細胞効果及び抗腫瘍免疫効果を考慮すると、本品の投与に際しては、複数回の投与を通して本品が腫瘍全体に行き渡ることが重要と考えている。製造販売後に 6 回の投与では本品が腫瘍全体に行き渡らなかった場合等、6 回目の投与終了後に病勢が安定している患者では、7 回目以降の投与の選択肢があることに臨床的意義はあると考える。

以上より、【用法及び用量又は使用方法】において投与間隔及び投与回数に関して「標準的には、1回目と2回目は1週間の間隔、3回目以降は前回の投与から4週間の間隔を空けて、6回投与する。」を設定し、＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞に以下を記載する。

- 6回を超えて本品を投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

＜本品の投与方法について＞

定位脳手術は、脳内の一座標に正確に針を到達させる方法として脳神経外科手術で一般的に用いられていることから、GD01 試験における投与方法は定位脳手術に限定した。しかしながら、本品の投与方法として、目視下での投与等、定位脳手術以外の方法で本品を腫瘍内投与することも可能と考え、本品の＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞に、本品は定位脳手術等により腫瘍内に投与することと記載することとした。

＜本品と TMZ 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について＞

- ベバシズマブ

本品の投与に際して頭部を切開する必要があるため、GD01 試験では創傷治癒遅延が認められるベバシズマブの投与を禁止した。ただし、ベバシズマブの薬理作用から、本品の有効性を減弱させることは想定されにくいことから、ベバシズマブと本品の併用投与を考慮する場合もあると考える。

- ニムスチン

TMZ の投与ができない患者に対する TMZ の代替薬として投与されていることから、ニムスチンと本品の併用投与を考慮する場合もあると考える。

- カルムスチン脳内留置用剤

カルムスチン脳内留置用剤が摘出腔に残存している場合には、本品投与経路に影響を与える可能性があるため、本品の投与を予定している患者ではカルムスチン脳内留置用剤の使用は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

【用法及び用量又は使用方法】について、GD01 試験の設定に基づき設定することは可能と判断した。ただし、6回を超えて本品を投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、現時点では6回を超えて本品を投与することは適切ではないと考えることから、以下の点についても【用法及び用量又は使用方法】において明確に設定することが適切であると判断した。

- 本品の投与回数は6回までであること。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞について、本品の投与方法に関する上記の申請者の説明は理解可能であるが、定位脳手術以外の方法で本品を投与した投与経験はないことから、その旨を明確にするべきであると考え。また、テント下の病変に本品が投与された臨床試験成績は得られておらず、特に脳幹への投与については極めてリスクが高いことが予想されることから慎重に考慮すべきと考える。TMZ 以外の抗悪性腫瘍剤と本品との併用投与については、有効性及び安全性が不明であることから、許容できないと考える。なお、「本品投与直後より免疫反応に伴う症状が現れることがある。ベネフィットとリスクを考慮し、本品の投与継続を慎重に判断すること。」については、有害事象発現時における一般的な内容であり、敢えて＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項において注意喚起する必要性は乏しいと判断した。

以上から、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞を以下のように設定することが適切であると判断した。

用法及び用量又は使用方法	用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意
通常、成人には1回あたり1 mL (1×10 ⁹ PFU) を腫瘍内に投与する。1回目と2回目は1週間（5～14日）の間隔、3回目以降は前回の投与から4週間の間隔で投与する。投与は6回までとする。	- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、テモゾロミドと併用すること。 1回あたりの投与量は、脳内の腫瘍病変全体に対する投与量を示す。2カ所以上に投与する場合には、1回投与量を分割して投与すること。 - 定位脳手術以外により本品が腫瘍内投与された臨床試験成績は得られていない。 - テント下の病変に本品が投与された臨床試験成績は得られていない。 - 本品は遮光して融解し、融解後は速やかに投与すること。やむを得ず融解後保存する場合は、2～8℃で遮光保存し、24時間以内に投与すること。また、残液は適切に廃棄すること。

8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

8.1 製造販売後の検討事項について

申請者は、本品の製造販売後調査等について以下のとおり説明している。

現時点までに得られている本品の有効性及び安全性に関する情報は限られていることから、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（表 44）を実施する。

表 44 使用成績比較調査の骨子（案）

目 的	本品の悪性神経膠腫患者に対する有効性及び安全性を確認する。また、既存治療（対照群）の有効性データをレトロスペクティブに調査し、本品と比較検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	- 本品群：本品が投与された全ての患者 - 対照群：本品納入施設において、本品初回投与日から2年遡った一定期間（本品初回投与日から2年6カ月前の時点から2年前の時点の6カ月間）の間に悪性神経膠腫（初発又は再発）と診断された全ての患者
調査期間	承認日から7年間
観察期間	- 本品群：悪性神経膠腫の診断日（初発又は再発診断日）*1から本品初回投与2年後までの期間。なお本品投与開始から2年を超えて生存している患者については、本品投与開始から2年をもって追跡は打ち切りとする。 - 対照群：悪性神経膠腫の診断日（初発又は再発診断日）から2年間
有効性の評価項目	＜主要評価項目＞ OS（悪性神経膠腫の診断日（初発又は再発診断日）から、患者が死亡するまでの期間（死亡の原因は問わない））。 ＜副次評価項目＞ OSに影響を及ぼす要因（本品の投与開始時期（化学放射線療法終了後3カ月未満/終了後3カ月以降等）、本品投与回数、悪性神経膠腫の診断日時点の病変区分（単一、複数）、Recursive Partitioning Analysisに基づく悪性神経膠腫の予後因子（組織型（Grade）、年齢、KPS、手術摘出度、精神状態、神経症状の持続期間、総照射線量、神経機能（労働/作業が可能か否か）、MGMTプロモータのメチル化及びIDH1/2遺伝子変異の有無等）
有効性の評価方法	- 初発膠芽腫*2及び再発膠芽腫*3のそれぞれに対し、以下の解析を実施する。 本品群と対照群の症例の比率が1:1となるよう傾向スコアマッチングを実施し、抽出された集団のOSについて、有意水準両側5%のログランク検定を実施する。Kaplan-Meier法を用いて生存期間の中央値、1年生存割合及び2年生存割合を算出するとともに、Greenwoodの公式を用いて95%信頼区間を算出する。Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比とその95%信頼区間を算出する。なお、マッチング因子は、悪性神経膠腫の予後に影響を及ぼす10因子とする。 - 本品群について、初発膠芽腫、再発膠芽腫、初発退形成性乏突起膠腫、再発退形成性乏突起膠腫、初発退形成性星細胞腫及び再発退形成性星細胞腫のそれぞれに対し、以下の解析を実施する。

	OS に影響を及ぼすと考えられる因子を検討するため、Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量解析及び多変量解析を実施し、各因子のハザード比及び 95%信頼区間を算出する。 ・ Grade III の退形成性乏突起膠腫及び退形成性星細胞腫のそれぞれに対し、以下の解析を実施する。 本品群と対照群の症例の比率が 1:1 となるよう傾向スコアマッチングを実施し、抽出された集団の OS について、Kaplan-Meier 法を用いて生存期間の中央値、1 年生存割合及び 2 年生存割合を算出するとともに、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を算出する。Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比とその 95%信頼区間を算出する。なお、マッチング因子は、膠芽腫と同じ 10 因子とする。
安全性の調査項目	・ 副作用・感染症種類別発現状況 ・ 重篤な有害事象発現状況 ・ 安全性に影響を及ぼす要因 ・ 安全性の検討事項：免疫反応に伴う症状、痙攣発作等の中樞神経症状、一過性のリンパ球数減少、アナフィラキシー等の過敏症状、手術の手技に関連する有害事象、抗ヘルペスウイルス薬投与による本品の効果減弱、正常圧水頭症及び中樞神経系にみられる自己免疫疾患
目標症例数	膠芽腫の目標症例数： ・ 本品群：初発膠芽腫 150 例、再発膠芽腫 100 例の計 250 例 ・ 対照群：初発膠芽腫 300 例、再発膠芽腫 200 例の計 500 例 設定根拠：初発膠芽腫、再発膠芽腫に対する既存治療の 2 年生存割合を各々■%^{*4}、■%^{*5}と想定した。本品の 2 年生存割合が既存治療より ■%上回ると仮定して、本品群と対照群の症例数の比率を■:■、有意水準両側 ■■%、検出力 ■■%、追跡期間を 2 年間として、生存時間についてログランク検定に基づく例数設定を行った結果、初発膠芽腫：148 例、再発膠芽腫：97 例が必要症例数となる。 本品群と対照群の患者背景をマッチングするにあたり、本品群の 2 倍の数を設定した。マッチング因子は、悪性神経膠腫の予後に影響を及ぼす 10 因子（組織型（Grade）、年齢、KPS、手術摘出度、精神状態、神経症状の持続期間、総照射線量、神経機能（労働/作業が可能か否か）、MGMT プロモータのメチル化及び IDH1/2 遺伝子変異の有無）とする。 Grade III の悪性神経膠腫（退形成性乏突起膠腫、退形成性星細胞腫）の目標症例数： ・ 本品群：退形成性乏突起膠腫 30～50 例、退形成性星細胞腫 30～50 例 ・ 対照群：退形成性乏突起膠腫 60～100 例、退形成性星細胞腫 60～100 例 設定根拠：退形成性乏突起膠腫、退形成性星細胞腫に対する既存治療の 2 年生存割合は各々 ■%^{*6}、■%^{*7}と想定した。本品の 2 年生存割合が既存治療より ■%上回ると仮定して、症例数を 30～50 例と設定^{*8}した。生存関数に指数分布を仮定し、■■■■回のシミュレーションを行ったところ、比例ハザードモデルで得られたハザード比の点推定値が 1 未満となる確率は、1 群あたり ■■例、■■例、■■例のとき、退形成性乏突起膠腫で ■■%、■■%、■■%、退形成性星細胞腫で ■■%、■■%、■■%となった。 本品群と対照群の患者背景をマッチングするにあたり、本品群の 2 倍の数を設定した。マッチング因子は膠芽腫と同じ 10 因子とする。

*1：初発患者の「悪性神経膠腫の診断日」は初めて悪性神経膠腫と調査担当医師により診断された日。再発患者の「悪性神経膠腫の診断日」は化学放射線治療後に、腫瘍の増大（腫瘍の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加）が認められた場合、もしくは初回の化学放射線治療開始時に比べ、腫瘍の増大は認められていないが MRI 等の画像診断により新たな腫瘍が出現した場合、又は悪性転化（Grade III の悪性神経膠腫から膠芽腫に転化した場合等）が認められ調査担当医師により再発と診断された日とする。

*2：対照群は初回の化学放射線治療後に腫瘍の縮小が認められなかった患者とする。
本品群は初回の化学放射線治療後に腫瘍の縮小が認められず、本品が投与された患者とする。

*3：対照群は、初回の化学放射線治療開始時に比べ、腫瘍の増大（腫瘍の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加）が認められた場合、もしくは初回の化学放射線治療開始時に比べ、腫瘍の増大は認められていないが MRI 等の画像診断により新たな腫瘍が出現した患者とする。
本品群は初回の化学放射線治療後 3 カ月以降に初めて再発と診断され、本品が投与された患者とする。

*4：N Engl J Med 2014; 370: 709-22

*5：Neuro Oncol 2015; 17: 1504-13

*6：J Neurooncol 2015; 122: 111-9

*7：Neuro Oncol 2017; 19: 252-8

*8：本品群については、初回の化学放射線治療後 3 カ月以降に本品が投与された退形成性乏突起膠腫、退形成性星細胞腫患者とする。Grade III の悪性神経膠腫は Grade IV（膠芽腫）と比べて生存割合が高いため、初発・再発区分による生存割合の検討がなされていない。したがって、初発・再発を併合して解析することとした。

有効性の主要評価項目（群間比較）として、傾向スコアモデルにより交絡調整した解析を実施する計画とした。悪性神経膠腫の予後因子に関する報告（J Natl Cancer Inst 1993; 85: 704-10 及び Radiother Oncol 2018; 129: 347-51）を踏まえ、10 因子（組織型（Grade）、年齢、KPS、手術摘出度、精神状態、神経症状の持続期間、総照射線量、神経機能（労働/作業が可能か否か）、MGMT プロモータのメチル化及び IDH1/2 遺伝子変異の有無）を悪性神経膠腫の予後に影響を及ぼす交絡因子とし調査項目とした。

販売開始当初は慎重に施設を選定する予定であり [REDACTED] [REDACTED] 施設を中心に [REDACTED] 施設程度を見込んでいる。本品の適応である悪性神経膠腫の年間発症例数は、膠芽腫で約 2,000 人、Grade III の悪性神経膠腫で約 1,000 人と想定されている。対照群は、本品納入施設において本品初回投与日から 2 年遡った一定期間（本品初回投与日から 2 年 6 カ月前の時点から 2 年前の時点の 6 カ月間）の間に悪性神経膠腫（初発又は再発）と診断された全ての患者とし、既存治療データを後向きに収集することにした。

また、下位（小脳、中脳、橋、延髄）に病変を有する患者については、現時点で臨床試験成績が得られていないものの、当該患者に対する治療選択肢は非常に限られていること、当該患者数は非常に限られていること等を考慮し、製造販売後臨床試験（表 45）において安全性及び有効性を評価することとした。

表 45 製造販売後臨床試験の骨子（案）

目 的	悪性神経膠腫患者のうち、下位（小脳、中脳、橋、延髄）に病変を有する患者群における、本品投与に対する安全性を主要評価項目とし、併せて有効性を評価する。
調査方法	製造販売後臨床試験
対象患者	下位（小脳、中脳、橋、延髄）に病変を有する悪性神経膠腫患者
試験期間	承認日から 7 年
観察期間	2 年間
有効性の評価項目及び評価方法	・ OS（初発患者の場合は放射線治療終了日、再発の場合は再発診断日から患者が死亡するまでの期間（死亡の原因は問わない））：Kaplan-Meier 法を用いて生存期間の中央値、1 年生存率を算出するとともに Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を算出する。Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比とその 95%信頼区間を算出する。 ・ 1 年生存割合：点推定値とその正確な 95%信頼区間を算出する。
安全性の評価項目	・ 有害事象、副作用 ・ 本品の中止に至る有害事象、副作用 ・ 安全性の検討事項： - 免疫反応に伴う症状、痙攣発作等の中枢神経症状、一過性のリンパ球数減少、アナフィラキシー等の過敏症状、手術の演技に関連する有害事象、抗ヘルペス薬投与による本品の効果の減弱及び正常圧水頭症及び中枢神経系にみられる自己免疫疾患
目標症例数	本品群（Grade III の悪性神経膠腫及び膠芽腫）：14 例 設定根拠：Grade III の悪性神経膠腫及び膠芽腫に対する対照群（外部比較対照としてレトロスペクティブにデータを集積：目標症例数 21 例）の 1 年生存割合を [REDACTED]%^{*1}、[REDACTED]%^{*2} と想定し、生存関数に指数分布を仮定し、[REDACTED] 回のシミュレーションを実施した結果、比例ハザードモデルで得られたハザード比の点推定値が 1 未満となる確率は、1 群あたり [REDACTED] 名～[REDACTED] 名とき Grade III の悪性神経膠腫で [REDACTED]%～[REDACTED]%, 膠芽腫で [REDACTED]%～[REDACTED]% となったこと、並びに下位病変を有する悪性神経膠腫患者の数は限られていることを踏まえ、14 名と設定する。

*1：J Neurol Sci 2015; 353: 92-7 及び BMC Cancer 2014; 14: 115

*2：J Neurooncol 2019; 145: 479-86

これらの使用成績比較調査及び製造販売後臨床試験のデータは、申請者が管理する自社で構築した EDC システムに登録される。

8.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

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。

使用成績比較調査では、対照群として、本品納入施設において、本品初回投与日から2年遡った一定期間（本品初回投与日から2年6カ月前の時点から2年前の時点の6カ月間）の間に悪性神経膠腫（初発又は再発）と診断された全ての患者とされている。しかしながら、無作為化されていない対照群との比較では群間の比較可能性を確保することに限界があること、また、前向きに実施する試験と同様の質及び量の情報を得ることができないわけではないことから、本来は無作為化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。一方で、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も想定される。したがって、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後ろ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、本品の対象となる悪性神経膠腫患者の治療目標は生存期間の延長であると考え。したがって、有効性の主要評価項目をOSと設定することは妥当と考える。

安全性について、「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、「骨髄抑制」、「脳浮腫」及び「頭蓋内腫瘍出血」についても、安全性の検討事項として設定し情報収集する必要があると考える。

有効性及び安全性評価項目の観察期間について、対象患者の追跡可能性を踏まえ、申請者の設定は妥当と考える。

下位（小脳、中脳、橋、延髄）に病変を有する患者については、当該患者数は非常に限られていること等を考慮し、安全性及び有効性に関する成績を製造販売後臨床試験において取得し評価する必要があると考える。

使用成績比較調査及び製造販売後臨床試験の詳細については、本品の有効性及び安全性評価に関する専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

9. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程への対応について

本品の使用は、カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に該当し、同法同条に基づき、遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程について承認を取得している（承認番号：14-36V-0002）。

10. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

10.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

10.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

11. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の悪性神経膠腫に対する一定の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品の有効性及び安全性に関する情報は現時点で限定的であるものの、悪性神経膠腫患者に対する治療の選択肢の一つとして本品を臨床現場に提供する意義はあるものとする。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できた場合には、製造販売後、一定の期限までに引き続き本品の有効性の確認及びさらなる安全性の情報収集を行うこと等の医薬品医療機器法第 23 条の 26 に基づく条件及び期限を付して、本品目を承認して差し支えないと考える。なお、同条に基づく期限は、製造販売後調査の計画内容（販売準備期間、症例登録期間、各症例の観察期間、申請準備期間等）を考慮し、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

以上

審査報告（2）

令和3年5月13日

申請品目

〔販 売 名〕	デリタクト注
〔一 般 名〕	テセルパツレブ
〔申 請 者〕	第一三共株式会社
〔申請年月日〕	令和2年12月28日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20 達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、GD01 試験の試験デザイン、閾値の設定等には問題点があることから、事前に設定された有効性の主要及び副次評価項目の結果のみに基づき本品の有効性が認められたと結論することは困難であると判断した。一方で、MRI の画像評価の結果、長期にわたる SD の持続が非常に稀である進行の速い膠芽腫に対し、長期にわたり SD が持続している症例が一部存在したことを考慮すると、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（審査報告（1）の「7.R.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について、8.R 機構における審査の概略」）。

専門協議において、本品の一定の有効性は期待できるとした機構の判断は専門委員により支持された。また、追加で情報提供すべき点として、以下の意見が出された。

- 長期 SD も OS と同様に被験者背景の影響を受けやすいため、様々な条件で絞り込まれた GD01 試験の集団での結果は、本品の有効性を過大評価している可能性がある。
- 本品が悪性神経膠腫に対する新たな治療モダリティとなることへの期待はあるものの、現時点で得られている結果からは他の治療選択肢よりも優れた有効性が示されているとは言えず、製造販売後に実施される評価によって本品の有効性が明らかになる段階である。したがって、医療現場において本品の有効性に対し過剰な期待を持たれることがないように、GD01 試験の成績を医療現場に適切に情報提供する必要がある。

機構は、専門協議における議論に基づき、本品の有効性に関して得られている情報は限られており、GD01 試験の成績を資材等で医療現場に適切に情報提供することを申請者に求め、申請者は適切に対応すると回答したため、申請者の説明を了承した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、腫瘍が残存又は再発した膠芽腫患者に対して本品を単独投与又は TMZ と併用投与する際に注意を要する有害事象は、免疫反応に伴う症状、骨髄抑制、痙攣発作、脳浮腫及び頭蓋内腫瘍出血であると判断した。

また、機構は、本品投与にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、膠芽腫の治療及び脳神経外科手術手技に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理、本品の投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本品の投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、追加で情報提供すべき点として以下の意見が出された。

- 本品は投与のために複数回の脳穿刺という侵襲的な投与手技が必要であり、GD01 試験においても、投与手技に伴う有害事象が多数認められていることから、本品自体のリスクのみならず、本品の投与手技の詳細及び投与手技に伴うリスクを適切に臨床現場に情報提供することが必要である。

機構は、専門協議における議論に基づき、本品は投与のために複数回の脳穿刺という侵襲的な投与手技が必要になること、投与手技の詳細及び投与手技に伴うリスクについて資材等で医療現場に適切に情報提供することを申請者に求めた。申請者は適切に対応すると回答したため、機構はこれを了承した。

1.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、GD01 試験に組み入れられた患者の詳細等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり設定することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員からは以下の意見が出された。

- 悪性神経膠腫のうち、Grade IVの膠芽腫を本品の投与対象とすることは妥当である。
- Grade IIIの悪性神経膠腫を対象とすることに関して、Grade IIIの悪性神経膠腫は膠芽腫に比べて生存期間が長いことに加えて、GD01 試験で示された本品の有効性は限られていること及び本品を用いた治療は複数回の脳穿刺という侵襲性の高い投与手技を伴うことを考慮すると、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる再発患者に対してのみ本品を用いた治療を考慮することが可能と考える。

機構は、以上の専門委員の意見及び「1.4 用法及び用量又は使用方法について」における投与部位に関する専門委員の意見を踏まえ、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を以下のように整備した上で設定するよう申請者に求めた。また、Grade IIIの悪性

神経膠腫に対する本品の適応にあたっては、再発患者であるかどうかを含めてベネフィット及びリスクを慎重に検討することの必要性を資材等で医療現場に適切に情報提供することを申請者に求めた。

【効能、効果又は性能】

悪性神経膠腫

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

- 放射線治療とテモゾロミドの治療歴を有する患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の背景（膠芽腫であること、腫瘍部位等）及び最大6回の脳穿刺を行う可能性があることについて、「臨床成績」の項の内容を熟知するとともに、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ベネフィット及びリスクを慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>の項は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。また、追加で検討すべき点として、専門委員より以下の意見が出された。

- 脳幹部への投与は、手技が確立していない上に、投与により出血等の有害事象が発現した場合には重症化又は死に至る可能性が高い。したがって、脳幹部への投与は極めてリスクが高いと考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>の項を以下のように設定するよう申請者に求めた。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、成人には1回あたり1 mL（ 1×10^9 PFU）を腫瘍内に投与する。原則として、1回目と2回目は5～14日の間隔、3回目以降は前回の投与から4週間の間隔で投与する。投与は6回までとする。

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、テモゾロミドと併用すること。
- 1回あたりの投与量は、脳内の病変全体に対する投与量を示す。2カ所以上に投与する場合には、1回投与量を分割して投与すること。
- 定位脳手術以外により本品を投与した臨床試験成績は得られていない。
- テント下の病変に本品を投与した臨床試験成績は得られておらず、投与手技に伴う合併症等のリスクを考慮した上で、本品の投与の可否を慎重に判断すること。脳幹部の病変への投与はリスクが極めて高いため避けること。
- 本品は遮光して融解し、融解後は速やかに投与すること。やむを得ず融解後保存する場合は、2～8°Cで遮光保存し、24時間以内に投与すること。また、残液は適切に廃棄すること。

1.5 製造販売後承認条件評価計画（案）について

申請者より、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、本品を投与する全ての患者を対象に、本品を使用しない患者の情報との比較評価を行う使用成績比較調査及び下位に病変を有する患者を対象とした製造販売後臨床試験の計画案が提示された。

機構は、「8 リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、製造販売後の安全性の検討事項として「骨髄抑制」、「脳浮腫」及び「頭蓋内腫瘍出血」を追加することが必要であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。また、追加で検討すべき点として専門委員より以下の意見が出された。

- OSの群間比較を行う場合は、事前に計画した仮説検定の検出力を確保するために、群ごとの必要イベント数を計画書に明記する必要がある。

機構は、上記の議論に加え、申請者から提示された以下の修正を考慮し、表46に示す使用成績比較調査及び表47に示す製造販売後臨床試験により、製造販売後承認条件評価を実施することが適切と判断した。

<主な修正>

- 群ごとの必要イベント数を設定する。
- 安全性の検討事項として「発熱」、「脳浮腫」、「出血」及び「感染症」を追加し、「免疫反応に伴う症状」、「アナフィラキシー等の過敏症状」、「抗ヘルペスウイルス薬投与による本品の効果減弱」及び「手術の手技に関連する有害事象」を削除する。また、「痙攣発作等の中樞神経症状」を「痙攣発作」に、「一過性のリンパ球数減少」を「血球減少」に変更する。

表 46 使用成績比較調査の骨子（案）

目 的	本品の悪性神経膠腫患者に対する有効性及び安全性を確認する。また、既存治療（対照群）の有効性データをレトロスペクティブに調査し、本品と比較検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	・本品群：本品が投与された全ての患者 ・対照群：本品納入施設において、本品初回投与日から2年遡った一定期間（本品初回投与日から2年6カ月前の時点から2年前の時点の6カ月間）の間に悪性神経膠腫と診断された全ての患者
調査期間	承認日から7年間
観察期間	・本品群：悪性神経膠腫の診断日（初発又は再発 ^{*1} 診断日）から本品初回投与2年後までの期間。なお、本品投与開始から2年を超えて生存している患者については、調査期間終了まで観察を継続する。 ・対照群：悪性神経膠腫の診断日（初発又は再発 ^{*1} 診断日）から2年間。なお、悪性黒色腫の診断日から2年を超えて生存している患者については、調査期間終了まで前向き調査に切替えて観察を継続する。
主な有効性の評価項目及び評価方法	OS（悪性神経膠腫の診断日 ^{*1} から、患者が死亡するまでの期間（死亡の原因は問わない））：初発膠芽腫 ^{*2} 及び再発膠芽腫 ^{*3} のそれぞれに対し、本品群と対照群の症例の比率が1：1となるよう傾向スコアマッチング ^{*4} を実施し、抽出された集団のOSについて、有意水準両側5%のログランク検定を実施する。 また、Grade IIIの悪性神経膠腫（退形成性乏突起膠腫及び退形成性星細胞腫） ^{*5} に対しては、膠芽腫と同様に傾向スコアマッチングを実施するとともに、抽出された集団のOSについて、Cox比例ハザードモデルを用いたハザード比の点推定値が1を下回るか否かを確認する。

安全性の検討事項	発熱、脳浮腫、血球減少、痙攣発作、出血、感染症、正常圧水頭症及び中枢神経系にみられる自己免疫疾患
目標症例数	膠芽腫の目標症例数 ・本品群：初発膠芽腫 150 例、再発膠芽腫 100 例の計 250 例 ・対照群：初発膠芽腫 300 例、再発膠芽腫 200 例の計 500 例 設定根拠：初発膠芽腫、再発膠芽腫に対する既存治療の 2 年生存割合を各々■%^{*6}、■%^{*7}と想定した。本品の 2 年生存割合が既存治療より■%上回ると仮定して、本品群と対照群の症例数の比率を■：■、有意水準両側■%、検出力■%、追跡期間を 2 年間として、生存時間についてログランク検定に基づく例数設定を行った。必要イベント数は、初発膠芽腫では本品群：82 例及び対照群：104 例、並びに再発膠芽腫では本品群：68 例及び対照群：83 例である。 Grade III の悪性神経膠腫の目標症例数 ・本品群：退形成性乏突起膠腫 30～50 例、退形成性星細胞腫 30～50 例 ・対照群：退形成性乏突起膠腫 60～100 例、退形成性星細胞腫 60～100 例 設定根拠：退形成性乏突起膠腫、退形成性星細胞腫に対する既存治療の 2 年生存割合は各々■%^{*8}、■%^{*9}と想定した。本品の 2 年生存割合が既存治療より■%上回ると仮定し、シミュレーションを用いてハザード比の点推定値が 1 未満となる確率が■%を超える必要イベント数として、退形成性乏突起膠腫では本品群：1 例及び対照群：6 例、並びに退形成性星細胞腫では本品群：6 例及び対照群：10 例である。

*1：再発患者の「悪性神経膠腫の診断日」は化学放射線治療後に、初回の化学放射線治療開始時に比べ腫瘍の増大（腫瘍の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加）が認められた場合、もしくは初回の化学放射線治療開始時に比べ、腫瘍の増大は認められていないが MRI 等の画像診断により新たな腫瘍が出現した場合、又は悪性転化（Grade III の悪性神経膠腫から膠芽腫に転化した場合等）が認められ調査担当医師により再発と診断された日とする。

*2：対照群は初回の化学放射線治療後に腫瘍の縮小が認められなかった患者とする。

本品群は初回の化学放射線治療後に腫瘍の縮小が認められず、本品が投与された患者とする。

*3：対照群は、初回の化学放射線治療後 3 カ月以降に初めて再発（悪性転化除く）と診断された患者。再発の定義は、初回の化学放射線治療開始時に比べ、腫瘍の増大（腫瘍の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加）が認められた場合、もしくは初回の化学放射線治療開始時に比べ、腫瘍の増大は認められていないが MRI 等の画像診断により新たな腫瘍が出現した場合とする。

本品群は初回の化学放射線治療後 3 カ月以降に初めて再発（悪性転化除く）と診断され、本品が投与された患者とする。再発の定義は対照群と同じ。

*4：傾向スコアマッチングの推定に用いる因子は悪性神経膠腫の予後に影響を及ぼす 10 因子（組織型（Grade）、年齢、KPS、手術摘出度、精神状態、神経症状の持続期間、総照射線量、神経機能（労働/作業が可能か否か）、MGMT プロモータのメチル化及び IDH1/2 遺伝子変異の有無とする。

*5：本品群については、初回の化学放射線治療後 3 カ月以降に本品が投与された患者とする。

*6：N Engl J Med 2014; 370: 709-22

*7：Neuro Oncol 2015; 17: 1504-13

*8：J Neurooncol 2015; 122: 111-9

*9：Neuro Oncol 2017; 19: 252-8

表 47 製造販売後臨床試験の骨子（案）

目 的	悪性神経膠腫患者のうち、下位（主として小脳）に病変を有する患者群における、本品投与に対する有効性及び安全性を評価する。
調査方法	製造販売後臨床試験
対象患者	本品群：下位（主として小脳）に病変を有する悪性神経膠腫患者 対照群：使用成績比較調査における対照群のうち下位に病変を有する患者
試験期間	承認日から7年
観察期間	試験期間中又は死亡まで
主な有効性の評価項目及び評価方法	OS（悪性神経膠腫の診断日（初発又は再発診断日）から、患者が死亡するまでの期間（死亡の原因は問わない））：Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比の点推定値が1を下回るかを確認する。
安全性の検討事項	発熱、脳浮腫、血球減少、痙攣発作、出血、感染症、正常圧水頭症及び中枢神経系にみられる自己免疫疾患
目標症例数	本品群：14例 設定根拠：Grade III の悪性神経膠腫及び膠芽腫に対する対照群（外部比較対照として使用成績比較調査における対照群のうち下位に病変を有する患者（目標症例数21例）を活用）の1年生存割合を $\blacksquare\%$ *1又は $\blacksquare\%$ *2と想定した。本品の1年生存割合が既存治療より $\blacksquare\%$ 上回ると仮定し、シミュレーションを用いてハザード比の点推定値が1未満となる確率が $\blacksquare\%$ を超える必要イベント数として、Grade III の悪性神経膠腫では本品群：2例及び対照群：3例、並びに膠芽腫では本品群：3例及び対照群：5例である。

*1 : J Neurol Sci 2015; 353: 92-7 及び BMC Cancer 2014; 14: 115

*2 : J Neurooncol 2019; 145: 479-86

1.6 その他

1.6.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食審査発 1105 第 2 号）に基づき、以下の理由から、指定再生医療等製品としての指定は不要と判断した。

- 本品の製造に使用される動物由来成分は、いずれも生物由来原料基準に適合しており、感染症発症に係るリスクは極めて小さいと考えられること。
- 原薬製造用の Vero 細胞は、細胞基材（MCB、WCB 及び CAL）、ウイルスシードストック（MVSS 及び WVSS）、並びに生産培養終了後の未精製ハーベストにおける広範なウイルス試験から、病原性ウイルスを保持している可能性は極めて低いと考えられること。
- 本品が感染する動植物等の種類は野生型 HSV-1 と同等と考えられる。HSV-1 はヒトを自然宿主とし、自然界で他のほ乳動物、植物及び微生物への感染・拡散するという報告はないこと。
- 本品は腫瘍細胞内で選択的に複製され、実験室内における一部の培養正常細胞を除き正常細胞でのウイルス複製能を失っている。そのため第三者に本品が直接水平感染する可能性は極めて低いと考えられること。なお、本品は野生型 HSV-1 と同様、アシクロビルに感受性がある。
- 本品は HSV-1 ゲノム上の離れた 4 箇所（3 つの遺伝子）に変異が加えられているため、本品由来の遺伝子組換え生物に該当する █████ █████ が自然に生じる可能性も極めて小さいと考えられること。なお、█████ █████ として █████ █████ █████ 試験が設定されており、ロット毎に █████ █████ が検出されないことを確認の上出荷される。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、効能、効果又は性能、並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に実施されるのであれば、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 23 条の 26 に基づく条件及び期限を付して本品を承認して差し支えないと判断する。また、同条に基づく期限は 7 年が適当であり、指定再生医療等製品への指定は不要と判断する。

〔効能、効果又は性能〕

悪性神経膠腫

〔用法及び用量又は使用方法〕

通常、成人には 1 回あたり 1 mL（ 1×10^9 PFU）を腫瘍内に投与する。原則として、1 回目と 2 回目は 5～14 日の間隔、3 回目以降は前回の投与から 4 週間の間隔で投与する。投与は 6 回までとする。

〔承認条件〕

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、悪性神経膠腫の治療及び脳神経外科手術手技に十分な知識・経験を持つ医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、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本品を使用すること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。
3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■ ■■ ■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
CAL	Cell at the limit of in vitro cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限細胞
CR	Complete response	完全奏効
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DPBS	Dulbecco's phosphate buffered saline	ダルベッコリン酸緩衝生理食塩液
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■ ■■■■
EDC	Electronic data capture	－
EP	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■■■■■■■■
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FLAIR	Fluid-attenuated inversion-recovery	－
G207	－	γ 34.5 遺伝子を欠失し、ICP6 遺伝子を不活化した遺伝子組換え HSV-1
G47Δ	－	γ 34.5 遺伝子及び α 47 遺伝子を欠失し、ICP6 遺伝子を不活化した遺伝子組換え HSV-1
■■■	■■■■■■■■■■	■ ■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■ ■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■ ■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■ ■■■	■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■ ■■■■■■■■
■■■	■■■ ■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■
■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
HSV	Herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
■■■	■■■■■■■■■■	■■■ ■■ ■■■■■■■■

IDH	Isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IFN-β	Interferon beta	インターフェロン ベータ
IFN-γ	Interferon gamma	インターフェロン ガンマ
ICP6	Infected cell protein 6	ー
JP	Japanese Pharmacopoeia	日本薬局方
KPS	Karnofsky performance status	ー
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MGMT	O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase	ー
MHC	Major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
MOI	Multiplicity of infection	感染多重度
MRI	Magnet resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐性量
MVSS	Master virus seed stock	マスターウイルスシードストック
OS	Overall survival	全生存期間
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Progressive disease	進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PFU	Plaque forming unit	プラークフォーミングユニット
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
RT	Radiotherapy	放射線治療
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SD	Stable disease	安定
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類

