

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] スラタデノツレブ
[販 売 名] テロメライシン注
[申 請 者] オンコリスバイオフーマ株式会社
[申 請 日] 令和 7 年 12 月 15 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 8 年 5 月 21 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、この内容で薬事審議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せず、10 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 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成績調査を実施すること。
2. 食道癌の治療及び上部消化管内視鏡診療に関する十分な知識及び経験を有する医師が、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、食道癌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、必要な措置を講ずること。
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。

審査報告書

令和 8 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] テロメライシン注
[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] スラタデノツレブ
[申 請 者] オンコリスバイオフーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 12 月 15 日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、*hTERT* 遺伝子プロモーター制御下に E1A 遺伝子及び E1B 遺伝子を同時に発現するように E1 領域が改変された遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型である。

[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：（R7 再）第 39 号、令和 7 年 12 月 12 日付け
医薬機審発 1212 第 4 号
先駆け審査指定再生医療等製品（指定番号：先駆け審査（30 再）第 1 号、平成 31 年 4 月 8 日付け薬生機審発 0408 第 16 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、本品目の根治切除及び化学放射線療法の適応とならない食道癌に対する有効性は示され、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、本品目については、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承認して差し支えないと判断した。

[効能、効果又は性能]

根治切除及び化学放射線療法の適応とならない食道癌

[用法及び用量又は使用方法]

放射線療法との併用において、通常、成人には 1 回あたり 1 mL (1×10^{12} vp) を概ね 2 週間間隔で計 3 回、上部消化管内視鏡下で腫瘍内投与する。腫瘍の大きさ・数によって 1 回あたり 2 mL (2×10^{12} vp) まで増量することができる。

[承認条件]

1. 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成績調査を実施すること。
2. 食道癌の治療及び上部消化管内視鏡診療に関する十分な知識及び経験を有する医師が、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、食道癌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、必要な措置を講ずること。
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 8 年 3 月 23 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。

申請品目

〔販 売 名〕 テロメライシン注
〔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〕 スラタデノツレブ
〔申 請 者〕 オンコリスバイオフーマ株式会社
〔申請年月日〕 令和 7 年 12 月 15 日
〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

本品は、*hTERT* 遺伝子プロモーター制御下に E1A 遺伝子及び E1B 遺伝子を同時に発現するように E1 領域が改変された遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型である。

〔申請時の効能、効果又は性能〕

根治切除及び化学放射線治療の適応とならない食道癌

〔申請時の用法及び用量又は使用方法〕

通常、成人には 1 回あたり本品 1 mL (1×10^{12} VP) を上部消化管内視鏡下で腫瘍内に投与する。腫瘍の大きさ・数によって 1 回あたりの本品投与量を 1 mL から最大 2 mL までの範囲で変更することができる。原則として、1 回目と 2 回目は 16～20 日、1 回目と 3 回目の投与は 30～34 日の間隔で投与し、放射線療法と併用する。

〔目 次〕

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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.....	9
4.	非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	12
5.	非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略	14
6.	臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	16
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.....	21
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	48
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	49

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.....	50
11.	審査報告（1）作成時における総合評価	50

[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等に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、*hTERT* 遺伝子プロモーター制御下で E1A 遺伝子及び E1B 遺伝子を同時に発現するように E1 領域が改変された遺伝子組換えアデノウイルスを主成分とする再生医療等製品である。腫瘍内に投与された本品が *hTERT* を高発現する腫瘍細胞に感染すると、本品に搭載されたウイルス複製開始遺伝子群が *hTERT* 遺伝子プロモーター制御下で発現し、本品が腫瘍内で増殖することによって腫瘍細胞を溶解し、抗腫瘍効果を示すことが期待される。

なお、本品は、「根治切除及び化学放射線治療の適応とならない食道癌」を予定される効能、効果又は性能として、令和 7 年 12 月 12 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：(R7 再) 第 39 号）。また、「切除不能、化学療法不耐容又は抵抗性の局所進行食道癌」を予定される効能、効果又は性能として、平成 31 年 4 月 8 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（30 再）第 1 号）。

1.2 開発の経緯等

食道癌は、食道壁の構成層が他の消化器官に比べて薄く周囲に血管やリンパ節が多数存在することから、早期にリンパ節転移を来しやすく、治療が困難な癌の 1 つである。

本邦において、食道癌の患者数は約 26,000 人と報告されている（https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a14（最終確認日：2026 年 3 月 23 日））。70 歳代以上が半数以上を占めており、また男女比約 5 : 1 と男性に多い。2017 年の年間死亡者数は男性 8,572 人、女性 2,066 人であり、全癌の約 3% を占める（https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a14（最終確認日：2026 年 3 月 23 日））。

本邦の食道癌に対する根治治療は、手術療法及び化学放射線療法である。化学放射線療法は、非外科的治療を行う場合の標準的治療として位置づけられており、標準化学療法と放射線療法を同時に併用する治療が汎用されているが、化学療法の副作用により治療が完遂できない場合も多く認められる。特に高齢者では、化学療法の副作用により治療が困難になる場合が多い。年齢、合併症等により、手術療法及び化学放射線療法を受けることが困難な患者には放射線療法が単独で行われる。しかしながら、放射線療法単独の治療成績は、転移を有さない症例に限っても 5 年生存率は 20% 程度であり、放射線療法単独を上回る治療成績が得られる治療法が開発が望まれている。

本品については、オンコリスバイオファーマ株式会社により、標準的治療の適応とならない進行食道癌患者を対象とした国内第 I 相試験（TL04001 試験）が 2017 年 12 月から実施された。その後、2020 年 2 月から、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない局所進行食道癌患者を対象とした国内第 II 相試験（OBP101JP 試験）が実施された。また、2022 年 12 月から、進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（OBP-301-001 試験）が実施された。

今般、OBP101JP 試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。なお、本品は、2026 年 3 月時点において、いずれの国及び地域においても承認・販売されていない。

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、ヒトアデノウイルス 5 型の基本骨格を有し、*hTERT* 遺伝子プロモーター制御下に E1A 及び E1B 遺伝子を同時に発現するように E1 領域が改変された遺伝子組換えアデノウイルスである。

RVB 及び MVB に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A (R2) ガイドラインに従って実施された。実施された外来性感感染性物質に対する試験は、表 2 のとおりである。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感染性物質は検出されなかった。

RVB 及び MVB は、■■■■℃で保管される。RVB 及び MVB の更新予定はない。

表 2 RVB 及び MVB に対して実施された外来性感感染性物質に関する試験

無菌試験
マイコプラズマ否定試験
バイオバーデン
エンドトキシン*1
<i>in vitro</i> ウイルス試験*1 (■■■■ 及び ■■■■)
<i>in vivo</i> ウイルス試験*1 (■■■■ 、 ■■■■ 及び ■■■■)
<i>in vitro</i> ウシウイルス試験*1 (■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 及び ■■■■ (■■■■)、 ■■■■ (■■■■ *2))
<i>in vitro</i> ブタウイルス試験*1 (■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 及び ■■■■ (■■■■))
ヒトウイルス試験*1 (■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 及び ■■■■)
HPV 検出試験 (■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 及び ■■■■) *3
AAV 検出試験 (■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ 及び ■■■■) *1
逆転写酵素活性試験*1
RCA*1

*1 : ■■■■ でのみ実施。

*2 : ■■■■ を用いた試験は、■■■■ が ■■■■ ではなかったことにより試験は ■■■■ であった。

*3 : ■■■■ でのみ実施。■■■■ では ■■■■ 試験のみ実施。

2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、■■■■ 培養、■■■■ 培養、■■■■ 培養、ハーベスト、■■■■、■■■■、■■■■ クロマトグラフィー、■■■■、最終ろ過滅菌及び充填・試験・凍結・保管の各工程からなる。

重要工程は、■■■■、■■■■、■■■■ 及び ■■■■ 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.4 外来性感感染物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用する HeLa S3 細胞以外の生物由来原料等は、ハーベスト工程で使用する ■■■■ の製造に用いられるカザミノ酸のみであり、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）への適合性が確認されている。

また、原薬の製造工程において、■■■■ の最終培養液から得られた ■■■■ を一部回収し、ウイルスシードを添加せずに ■■■■ 日間延長培養した細胞を検体として、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス否定試験及び *in vivo* 外来性ウイルス否定試験が工程内管理試験として実施される。

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、製法 B、製法 C 及び製法 D（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B : ■■■■ の変更 (■■■■ から ■■■■) 及び ■■■■

の変更

- 製法 B から製法 C : の変更及び の変更、 の更新、 の更新、 及び の変更
- 製法 C から製法 D (申請製法) : の変更、 の変更、 の変更 (の更新及び の樹立)、 の変更、 の変更

非臨床試験では、製法 A 及び製法 B の被験物質が使用された。臨床試験では、製法 C の原薬で製造された製剤が使用された。

上記の製法変更に伴い、品質特性の同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.6 特性

2.1.6.1 構造及び特性

実施された特性解析は、表 3 のとおりである。

表 3 特性解析における評価項目

特性	試験項目
ウイルス粒子の特性	DNA 配列解析、感染力価、
不純物	純度試験 ()、 の割合、不純物C

2.1.6.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.6.1 における特性解析結果に基づき、 不純物D 及び 不純物E 並びに 不純物A 及び不純物B が目的物質由来不純物とされた。 不純物D 及び 不純物E は原薬の規格及び試験方法により、 不純物A 及び 不純物B は製剤の規格及び試験方法により、それぞれ適切に管理されている。なお、目的物質関連物質は特定されていない。

2.1.6.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、 不純物F 、 不純物G 及び 不純物C 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、宿主細胞由来 DNA 及び HCP は原薬の規格及び試験方法により、 不純物C は原薬の工程内管理試験により、それぞれ適切に管理されている。

2.1.7 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、
、純度試験 ()、宿主細胞由来 DNA、HCP、
否定試験 ()、
及び)、エンドトキシン、定量法 ()
() 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 4 に示すとおりである。

表 4 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	■℃	■ カ月	■製
苛酷試験*2	1	■℃	■ 週間	ボトル及び■製キャップ

*1：申請製法で製造された原薬を使用。

*2：実施中。

長期保存試験において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、■製ボトル及び■製キャップを用いて、■℃で保存するとき、■ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（3 mL）に 1×10^{12} vp/mL の原薬を 2.0 mL 含有する注射剤である。製剤には、濃グリセリン、トロメタモール、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、L-ヒスチジン、トレハロース水和物、塩酸及び注射用水が副成分として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、■融解、調製、無菌ろ過、充填、表示及び凍結・試験・保管の各工程からなる。重要工程は、無菌ろ過及び充填工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、■の変更、■の変更、■の変更及び■の変更である（変更前の製法を申請前製法、変更後の製法を申請製法とする）。臨床試験では、申請前製法で製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、製法の変更前後において製剤の品質特性の同等性/同質性評価が実施され、同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（■）、pH、純度試験（■）、■（■）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、感染力価、■及び定量法（■）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験の概略は、表 5 のとおりである。

表 5 製剤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}	-80±10℃	18 カ月 ^{*2}	ガラスバイアル、 [redacted] ゴム栓 及びアルミキャップ
	3 ^{*3}	-80±10℃	[redacted] カ月 ^{*4}	
苛酷試験 ^{*5}	1 ^{*3}	-170±10℃	[redacted] 週間	
		-20±5℃	[redacted] 週間	
		[redacted]℃	[redacted] 日間	
使用時安定性試験	1 ^{*1}	室温	6 時間	

*1：申請製法で製造された原薬を用いて申請製法の [redacted] スケールで製造された製剤を使用。

*2：[redacted] カ月まで継続中。

*3：申請製法で製造された原薬を用いて申請製法の実生産スケールで製造された製剤を使用。

*4：[redacted] ロットは実施中。[redacted] ロットは今後実施予定。[redacted] カ月まで継続予定。

*5：実施中。

長期保存試験において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

使用時安定性試験では、品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアル、[redacted] ゴム栓及びアルミキャップを用いて、-80±10℃で保存するとき、18 カ月と設定された。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理、並びに規格及び試験方法の組合せによる本品の品質の管理戦略が構築された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.6.2 項及び 2.1.6.3 項参照）。

- CQA の特定：

本品の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- 原薬及び製剤の CQA

エンドトキシン、[redacted]、感染力価、[redacted]、[redacted]

- 原薬特有の CQA

[redacted] ([redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted])、宿主細胞由来 DNA、HCP、バイオバーデン、マイコプラズマ、*in vitro* 外来性ウイルス、*in vivo* 外来性ウイルス、[redacted]

- 製剤特有の CQA

性状、無菌、容器完全性、pH、採取容量、不溶性微粒子、不溶性異物、[redacted]、[redacted] ([redacted])

- 工程の特性解析：

CQA への影響に基づくリスクアセスメントにより工程パラメータが分類され、各工程の特性解析が実施された。

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、原薬及び製剤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

本品の効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、以下に示す本品又は非臨床試験用ベクター¹⁾を用いた *in vitro* 試験の成績及びヒト食道癌細胞株皮下移植モデルマウスを用いた *in vivo* 試験成績等が提出された。

3.1 *in vitro* 試験

3.1.1 ヒト悪性腫瘍由来細胞株における E1A タンパク質発現 (CTD 4.2.1.1-2)

4 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株及び 2 種類のヒト正常組織由来細胞に本品 (3×10^4 vp/細胞) を感染又はモック (各細胞株の培養に用いた培地) を添加させた際の、6 及び 12 時間後における E1A タンパク質発現量がウエスタンブロット法により評価された。

HepG2 細胞株における本品感染 6 時間後の E1A タンパク質発現量を 1 とした場合の、各細胞株における相対的 E1A タンパク質発現量²⁾ は、表 6 のとおりであった。モックを感染させた細胞では時間経過に伴い E1A タンパク質の発現量が増加しなかったのに対し、本品を感染させた細胞では、大腸癌由来細胞株 (SW620) に対する感染を除き、本品感染 6 時間後に比べ 12 時間後において E1A タンパク質の発現量が高い傾向が認められた。

表 6 各ヒト細胞における相対的 E1A タンパク質発現量

細胞	モック感染		本品感染	
	6 時間後	12 時間後	6 時間後	12 時間後
肺癌由来細胞株 H1299	0.05	0.17	1.99	4.55
肝癌由来細胞株 HepG2	0.13	0.01	0.93 ^{*1}	5.36
大腸癌由来細胞株 SW620	1.20	1.33	67.53	47.50
骨肉腫由来細胞株 U-2 OS	0.03	0.15	0.38	7.46
正常肺線維芽細胞 NHLF	0.27	0.03	0.18	2.68
正常腎臓上皮細胞 HRE	0.06	0.33	0.15	54.75

*1: 相対的発現量の算出において用いられた、E1A タンパク質発現量を 1 とした試料とは異なる。

3.1.2 ヒト悪性腫瘍由来細胞株における感染力価 (CTD 4.2.1.1-3)

15 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株及び 4 種類のヒト正常組織由来細胞に対する本品の感染力価が評価された。

本品感染 5 日後の各細胞株における本品の ID_{50} ³⁾ は表 7 のとおりであり、細胞種による感受性に差異はあるものの、本品がいずれの細胞種においても感染性を有することが示された。

¹⁾ 本品と同一のゲノムを有するが、本品との品質特性の同等性/同質性は確認されていない。

²⁾ 各細胞株に本品を 3×10^4 vp/細胞で感染させたときの E1A タンパク質と α -tubulin タンパク質の発光強度比を算出し、その値を HepG2 細胞株に本品を 3×10^4 vp/細胞で感染させたときの E1A タンパク質と α -tubulin タンパク質の発光強度比で除して求めた値。

³⁾ 生細胞由来の ATP 量を指標として細胞生存率が算出され、細胞生存率の急激な低下が認められた濃度、細胞生存率が最低値レベルになった濃度及びこれらの濃度間に測定結果がある場合は当該濃度の結果を用いて、線形回帰モデルにより ID_{50} が算出された。

表 7 各ヒト細胞における本品の ID₅₀

細胞	ID ₅₀ (vp/cell)
舌扁平上皮癌由来細胞株HSC-3	31,200
舌扁平上皮癌由来細胞株HSC-4	13,500
舌扁平上皮癌由来細胞株SCC-4	1,830
食道扁平上皮癌由来細胞株TE-8	6,880
食道扁平上皮癌由来細胞株T.Tn	37,000
下部食道腺癌由来細胞株FLO-1	854
非小細胞肺癌由来細胞株H1299	522
非小細胞肺癌由来細胞株H460	2,020
肝癌由来細胞株HepG2	8,940
胃癌由来細胞株MKN45	5,400
大腸癌由来細胞株SW620	368
膵臓腺癌由来細胞株PANC-1	605
乳癌由来細胞株MCF7	65,900
前立腺癌由来細胞株LNCaP Clone FGC	357
骨肉腫由来細胞株 U-2 OS	648
正常肺線維芽細胞NHLF	11,000
正常表皮角化細胞NHEK-Ad	420
正常気管支上皮細胞NHBE	834
正常腎臓上皮細胞HRE	1,130

3.1.3 ヒト食道癌由来細胞株における放射線照射併用時の細胞生存率 (Cancer Res 2010; 70: 9339-48⁴⁾)

ヒト食道扁平上皮癌由来細胞株 (TE-8) 及びヒト食道腺癌由来細胞株 (SEG1) に非臨床試験用ベクターを MOI 0.1、1、5、10、50、100 で又はモック (生理食塩水) を感染させ、感染から 24 時間後に放射線を 1、2、5、10 又は 25 Gy 照射し、5 日後における各細胞株の生存率が XTT 法⁵⁾ により評価された。

XTT 法による評価の結果、MOI 及び放射線照射量が増加すると細胞生存率が減少する傾向が認められた。

3.1.4 ヒト食道癌由来細胞株における MRN 複合体構成因子の発現及び ATM タンパク質のリン酸化 (Cancer Res 2010; 70: 9339-48⁴⁾)

ヒト肺癌由来細胞株 (A549) に非臨床試験用ベクターを MOI 10 で感染させ、感染から 24 時間後に放射線を 10 Gy で照射した。対照試料では、放射線照射のみを行った。放射線照射から 30 分後の MRN 複合体⁶⁾ の構成因子のタンパク質 (Mre11、Rad50 及び NBS1) の発現量及び ATM タンパク質のリン酸化が、ウエスタンブロット法により評価された。

ウエスタンブロット法による評価の結果、放射線照射に加えて本品を感染させた場合、放射線照射のみを行った場合と比較して、MRN 複合体の構成因子の発現量の減少及び ATM タンパク質のリン酸化の減少が確認された。

⁴⁾ 参考資料として提出された。

⁵⁾ 非臨床試験用ベクター又はモックを感染させ、放射線を照射後 5 日間培養した細胞に XTT を添加し、吸光度が測定された。

⁶⁾ Mre11、Rad50 及び NBS1 タンパク質から構成される複合体。MRN 複合体が DNA 損傷部位を認識し、ATM タンパク質がリン酸化され、活性化することで DNA 損傷部位が修復される。

3.2 in vivo 試験

3.2.1 ヒト食道癌細胞株皮下移植モデルマウスを用いた試験（添付資料 4.2.1.1-8）

ヒト食道扁平上皮癌由来細胞株（TE-8）（ 2×10^6 cells/body）を腹部に移植した雌性免疫不全マウス（CAnN.Cg-Foxn1^{nu}/CrIcrIj）に対し、非臨床試験用ベクター（ 4×10^9 vp/body 又は 4×10^{10} vp/body）又は PBS が、平均腫瘍体積が $201.1 \sim 202.5 \text{ mm}^3$ に到達した日を 0 日目として、0、2 及び 4 日目に腫瘍内投与された。14 日目における腫瘍体積は表 8 のとおりであり、非臨床試験用ベクター投与群では PBS 投与群と比較して統計学的に有意に腫瘍体積増加の抑制が認められた。

表 8 ヒト食道癌細胞株皮下移植モデルマウスにおける 14 日目の腫瘍体積

	PBS 投与群*1	非臨床試験用ベクター投与群*1 (4×10^9 vp/body)	非臨床試験用ベクター投与群*1 (4×10^{10} vp/body)
0 日目	202.5 ± 14.4	201.3 ± 14.5	201.1 ± 13.5
14 日目	592.1 ± 101.3	313.0 ± 82.8*2	280.4 ± 71.3*2

腫瘍体積（平均値 ± 標準偏差）（ mm^3 ）

*1：各群 n=10

*2：PBS 投与群に対して $p < 0.001$ （Dunnett 検定）。

3.2.2 ヒト食道癌細胞株皮下移植モデルマウスを用いた試験（Cancer Res 2010; 70: 9339-48⁴⁾）

ヒト食道扁平上皮癌由来細胞株（TE-8）（ 2×10^6 cells/body）又はヒト食道腺癌由来細胞株（SEG1）（ 2×10^6 cells/body）を側腹部に移植した雌性免疫不全マウス（BALB/c nu/nu）を用いた抗腫瘍効果の評価が行われた。各群の被験物質及び放射線照射の有無は以下のとおりであり、腫瘍の直径が 3～5 mm に到達した日を 0 日目とし、0、7 及び 14 日目に被験物質投与及び放射線照射が行われた。

群 1：PBS 投与、放射線照射なし

群 2：PBS 投与、放射線照射あり（2 Gy）

群 3：非臨床試験用ベクター（ 1×10^8 PFU/腫瘍）投与、放射線照射なし

群 4：非臨床試験用ベクター（ 1×10^8 PFU/腫瘍）投与、放射線照射あり（2 Gy）

TE-8 細胞株を用いた試料の最終測定時点である 28 日目及び SEG1 細胞株を用いた試料の最終測定時点である 42 日目における腫瘍体積が評価された結果、両細胞株について、群 1 の腫瘍体積増加に対し、群 2、3 及び 4 では抑制が認められた。群 4 では、群 2 及び 3 と比較してより腫瘍体積増加の抑制傾向が認められた。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品単独投与及び放射線療法と併用した際の本品の食道癌に対する効果について、以下のように説明している。

in vitro 試験において、複数のヒト悪性腫瘍由来細胞株での E1A タンパク質の発現が認められた（3.1.1 項及び Acta Med Okayama 2022; 76: 203-15）。また、複数のヒト癌細胞由来細胞株及びヒト正常細胞由来細胞株に対する本品の感染性が示された（3.1.2 項）。放射線照射と非臨床試験用ベクターを併用した場合においては、MRN 複合体の構成因子のタンパク質の発現量の減少及び ATM のリン酸化の減少が認められ、DNA の修復が阻害されることが示唆された。

in vivo 試験のうち、ヒト食道癌細胞株皮下移植モデルマウスを用いた試験において、非臨床試験用ベ

クター投与群では PBS 投与群と比較して統計学的に有意に腫瘍体積増加の抑制が認められた (3.2.1 項)。また、ヒト食道癌細胞株皮下移植モデルマウスを用いて非臨床試験用ベクターと放射線照射を併用した際の抗腫瘍効果を評価した試験において、非臨床試験用ベクターと放射線照射を併用した群では非臨床試験用ベクターのみを感染させた群と比較して腫瘍体積の増加の抑制傾向が認められた (3.2.2 項)。

以上より、本品を腫瘍内投与することにより、本品が食道癌細胞に感染し当該細胞内で増殖することで腫瘍細胞が溶解され则认为。また、本品と放射線照射を併用した場合、本品単独投与及び放射線照射単独と比較してより強い抗腫瘍効果を示すと考える。

機構は、本品は正常細胞にも感染し、また感染後に正常細胞において E1A タンパク質の発現が認められていることから、本品が正常細胞で増殖する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

3.1.1 及び 3.1.2 項における結果のとおり、本品が正常細胞に感染した場合、増殖する可能性が考えられる。しかしながら、本品を複数回腫瘍内投与した臨床試験において、初回投与開始後 48 時間時点では血漿中の感染性粒子は消失していることが確認されている (6.2 項参照)。また、本品の正常細胞における増殖に起因する臨床症状として、アデノウイルス感染に起因する症状及び扁桃炎が考えられるが、いずれの症状も臨床試験では認められなかった。したがって、本品が正常細胞に感染・増殖した場合でも、本品の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考える。さらに、本品の臨床投与経路は腫瘍内への直接投与であるため、標的細胞である腫瘍細胞にのみ本品が感染・増殖すると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品は食道癌に対する抗腫瘍効果を示し、さらに放射線療法と併用した際に強い抗腫瘍効果を示す旨の申請者の説明は理解した。本品が正常細胞でも増殖する可能性はあると考えるものの、本品は腫瘍内に投与され、当該投与経路において初回投与開始後 48 時間時点では血漿中の感染性粒子は消失していることが示されていることを踏まえると (6.2 項参照)、本品が他の組織で感染・増殖する可能性は低いものと判断した。

4. 非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床体内動態に関する資料として、コットンラットを用いた反復筋肉内投与生体内分布試験及び担癌モデルマウスを用いた単回腫瘍内投与生体内分布試験の成績が提出された。

4.1 分析法

本品の非臨床体内動態評価において、本品の gDNA 濃度が qPCR 法により測定された。

4.2 非臨床生体内分布

本品を用いた表 9 に示す試験により、各組織への本品の gDNA の分布が評価された。

表 9 本品の生体内分布試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vp/animal)	結果概要	添付資料
雌雄コ ットラッ ト	反復 筋肉内 投与*1	初回投与 後5日間、 5週間及 び3カ月 間 最終投与 後3カ月 間	1×10^9 1×10^{11}	血液、投与部位（骨格筋）、脳、肝臓、腎臓、肺、脾臓、精巣及び卵巣への分布が評価された。 1×10^9 vp/animal 投与群では、初回投与後 5 日目の血液中で本品の gDNA が検出された。また、すべての時点において、投与部位（骨格筋）で本品の gDNA が検出されたが、時間経過に伴い減少傾向を示し、最終投与後 3 カ月目では LOQ 付近まで減少した。 1×10^{11} vp/animal 投与群では、初回投与後 5 日目の血液中で本品の gDNA が検出された。また、最終投与後 3 カ月目まで、投与部位（骨格筋）、肝臓、肺及び脾臓で本品の gDNA が検出された。投与部位（骨格筋）、肝臓、肺及び脾臓以外の gDNA は最終投与後 3 カ月目では BLOQ であった。卵巣では初回投与後 3 カ月目の 10 検体中 1 検体のみで本品の gDNA が検出され、その他の検体では LOQ 未満であった。精巣ではすべての検体で LOQ 未満であった。	4.2.1.3-2
雌担癌モ デルマウ ス*2	単回 腫瘍内 投与	28 日間 70 日間	3.6×10^8 3.6×10^9 $3.6 \times 10^{10*3}$	血清、投与部位（腫瘍）、脳、心臓、肺、卵巣、肝臓、子宮、腎臓、膀胱、結腸、腋窩リンパ節及び腸間膜リンパ節への分布が評価された*4。 3.6×10^8 vp/animal 投与群では、本品投与後 70 日目に血清、投与部位（腫瘍）、心臓、肺、肝臓及び腋窩リンパ節で本品の gDNA が検出された。 3.6×10^9 vp/animal 投与群では、本品投与後 70 日目に血清、投与部位（腫瘍）、脳、肺、肝臓及び腋窩リンパ節で本品の gDNA が検出された。 3.6×10^{10} vp/animal 投与群では、本品投与後 28 日目に血液、投与部位（腫瘍）、脳、心臓、肺、肝臓、腋窩リンパ節及び腸間膜リンパ節で本品の gDNA が検出された。本品投与後 70 日目にはすべての臓器で本品の gDNA が検出され、gDNA 濃度は 28 日目と比較して同程度又は増加傾向を示した。また、投与部位（腫瘍）、血清及び腋窩リンパ節における gDNA 濃度は、他の臓器と比較して高い傾向にあった。	4.2.2.3-1*5

*1：2 週間隔で計 7 回反復投与。

*2：ヒト肺癌由来細胞株（A549）を右側胸郭に移植した担癌モデルマウス。

*3：体重換算で申請用量の 86.2 倍であった。

*4： 3.6×10^8 vp/animal 投与群及び 3.6×10^9 vp/animal 投与群では、子宮、膀胱、結腸及び腸間膜リンパ節は解析されなかった。

*5：測定法の分析法バリデーションは実施されていない。

4.3 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、本品の非臨床体内動態について、以下のように説明している。

担癌モデルマウスに本品を単回腫瘍内投与した生体内分布試験の 3.6×10^{10} vp/animal 投与群において、本品の gDNA は投与部位（腫瘍）、腋窩リンパ節及び血清を中心に分布することが確認された。特に投与部位（腫瘍）の gDNA は本品投与後 70 日目まで検出され、その濃度は他の臓器と比較して高い傾向にあった。さらに、その他の組織においても本品投与後 28 日目と比較して、投与後 70 日目で本品の gDNA 濃度が高い傾向が認められた。以上の結果から、腫瘍内で複製された本品が持続的に血管内に滲

出し、全身の臓器に長時間分布する可能性が示唆されたと考える。

また、コットンラットに本品を反復筋肉内投与した生体内分布試験の 1×10^{11} vp/animal 投与群において、初回投与後 3 カ月目から最終投与後 3 カ月目にかけて投与部位（骨格筋）、肝臓、肺及び脾臓での本品の gDNA の分布が認められた。筋肉内投与では本品の複製は限定的と考えられるものの、筋肉細胞から持続的に血管内に滲出したベクターが全身の臓器に分布する可能性が示唆されたと考える。

なお、筋肉内投与による評価は臨床投与経路とは異なるものの、筋肉内投与後に血中で本品の gDNA が検出されており、血中への滲出以降の分布は腫瘍内に投与した際の傾向と共通することから、筋肉内投与による結果から臨床投与経路における生体内分布を説明できると考える。また、雌担癌モデルマウスにおける腫瘍は胸郭に存在し、本品の対象である食道癌とは腫瘍の部位が異なるものの、上記と同様に局所投与されたウイルスの多くは投与部位近傍に留まることから、腫瘍の存在部位により本品の生体内分布が変化することは想定されず、当該試験を食道癌における評価に引用できるものと考ええる。

雌雄生殖組織への蓄積について、雌担癌モデルマウスに本品を単回腫瘍内投与した生体内分布試験において、最高用量を投与された 3.6×10^{10} vp/animal 投与群の卵巣で、本品投与後 28 日目には本品の gDNA の分布は認められなかったものの、70 日目には分布が認められた。当該事象は腫瘍内で複製された本品が持続的に血管内に滲出し、卵巣に長時間分布したためと考えられ、本品の作用機序からは理解可能である。一方で、本品投与により腫瘍が縮小することにより、腫瘍内での本品の複製が減少すると想定され、卵巣への本品の分布も時間経過に伴い減少すると考えられる。また、雌担癌モデルマウスを用いた試験と比較して高用量の本品（ 1×10^{11} vp/animal）をコットンラットに対して反復筋肉内投与し、より長期の観察期間で評価された生体内分布試験の結果から、卵巣では初回投与後 3 カ月目で本品の gDNA が検出されたものの、最終投与後 3 カ月目で LOQ 未満となった。なお、当該試験では、精巣での本品の分布は認められていない。以上のことから、本品の雌雄生殖組織への蓄積の影響は小さいと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 非臨床安全性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資料として、コットンラットを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本品の、コットンラット⁷⁾を用いた単回投与毒性試験が実施された（表 10）。主に肝臓の炎症性所見及びそれに付随する血液学的変化が認められた。

⁷⁾ アデノウイルスの病理学的研究に汎用されており（J Virol 1993; 67: 101-11、Emerg Infect Dis. 2004; 10: 2182-8 等）、コットンラットの正常組織で TERT プロモーターが作用しウイルスが増殖できる適切な動物種であることが確認できていることから、被験動物として使用することとされた。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vp/body)	本品投与群の主な所見	添付資料
雌雄コットンラット	筋肉内	3 カ月間	0 (媒体*1) 1×10 ⁹ 1×10 ¹⁰ 1×10 ¹¹	溶媒群を除く投与群：白血球数・リンパ球数高値、総タンパク・アルブミン・BUN・クレアチニン・グロブリン・トリグリセリド低値、Na・K・Cl・P 高値、肝臓の肝細胞変性・核内封入体、投与部位の非化膿性炎症・筋線維変性・筋線維萎縮 1×10 ¹⁰ 及び 1×10 ¹¹ vp/body 投与群：肝臓の炎症、投与部位の筋線維再生	4.2.1.3-1
雌雄コットンラット	肝臓内	2 週間	0 (媒体*2) 1×10 ¹¹	1×10 ¹¹ vp/body 投与群：白血球数・好酸球数・好塩基球数・大型非染色細胞数・リンパ球数高値、AST・ALT 高値、BUN・クレアチニン低値、肝臓の癒着・線維索性炎症・肉芽腫性炎症・壊死 回復性：あり（肝臓の癒着及び線維化を除く）	4.2.3.1-1

*1：

*2：

5.2 反復投与毒性試験

本品のコットンラットを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 11）。投与部位反応及び脾臓の変化が認められた。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路 投与方法	観察期間	用量 (vp/body)	本品投与群の主な所見	添付資料
雌雄コットンラット	筋肉内 2 週間間隔 7 回	3 カ月間	0 (媒体*1) 1×10 ⁹ 1×10 ¹¹	溶媒群を除く投与群：投与部位（後肢）の炎症・変性 1×10 ¹¹ vp/body 投与群：投与部位の筋外膜線維化、脾臓の白脾髄細胞密度増加 回復性：あり	4.2.1.3-2

*1：

5.3 その他の安全性評価

5.3.1 染色体への組込みの可能性

申請者は、野生型アデノウイルスのウイルスゲノムは宿主の染色体に組み込まれず（Biochemistry. 2016; 81: 700-8）、本品も同様に染色体への組込みのリスクは低いと考えると説明している。

5.3.2 腫瘍形成及びがん化の可能性

申請者は、アデノウイルスのウイルスゲノムは宿主の染色体に組み込まれない（5.3.1 項参照）ため、がん原性を有していないと考えられ、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。

5.3.3 生殖発生毒性

申請者は、以下の理由から、本品投与による生殖発生毒性リスクは低いと考えると説明している。

- アデノウイルスのウイルスゲノムは宿主の染色体に組み込まれない（5.3.1 項参照）ため、本品の生

殖細胞への意図しない組込みリスクは極めて低いと考えること。

- 本品の分布試験において卵巣にゲノムが検出されたものの、一過性であったこと（4.2 項参照）。
- ヒトの生殖細胞では TERT が発現している（Maturitas 2013; 75: 380-5 及び Mol Hum Reprod 2001; 7: 947-55）ことから、理論上は本品投与時に本品が生殖細胞に感染・増殖し細胞傷害性を示す可能性が考えられるものの、本品のコットンラットを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験において卵巣及び精巣の病理所見は認められなかったこと。
- アデノウイルスベクターを用いた非臨床試験に関する複数の報告（Mol Ther 2000; 1: 263-74、Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99: 1383-8、Mol Ther. 2001; 3: 557-64）において、ウイルス DNA の垂直伝搬の懸念は示唆されていないこと。

5.3.4 局所刺激性

局所刺激性評価は、臨床投与経路である食道腫瘍周辺の筋肉組織に曝露された場合を想定し、反復筋肉内投与毒性試験（5.2 項参照）で評価された。申請者は、当該試験において投与部位の炎症反応性変化が認められたものの、軽微又は軽度な変化であり、回復性が確認されてい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。

5.3.5 製造工程由来不純物の安全性評価

最終製品に残存する可能性のある製造工程由来不純物は、2.1.6.3 項に示すとおりである。本品における残存量を踏まえ、公表論文に基づく安全性評価が実施され、ヒトに対する安全性上の懸念は小さいと申請者は考察している。

5.3.6 副成分の安全性評価

本品の副成分は、2.2.1 項に示すとおりである。臨床投与量における本品中のこれらの副成分の含有量を踏まえ、他投与経路を含む医薬品添加剤としての使用前例等に基づく安全性評価が実施され、ヒトに対する安全性上の懸念は小さいと申請者は考察している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料から、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。

6. 臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の臨床体内動態に関する資料として、TL04001 試験、OBP101JP 試験の成績等が提出された。

6.1 分析法

血漿、唾液、喀痰、尿及び糞便中の本品の gDNA は、qPCR 法により測定された。各試験における検体の検出感度は、表 12 のとおりである。

TL04001 試験では、IRES DNA 及び E1A DNA が両方検出された検体を陽性、いずれか一方のみが検出された検体を擬陽性と判定することとされた。

OBP101JP 試験では、DNA 抽出時に █████ 遺伝子を搭載したアデノウイルスを検体中に添加し、DNA 溶液中に含まれる █████ 遺伝子のコピー数をもとに IRES DNA 濃度を補正した上で、IRES DNA が検出

された検体を陽性と判定することとされた。陽性検体のうち残余検体量が十分であったものについては、TCID₅₀ 法により感染性が評価された。

表 12 各試験における qPCR の検体の検出感度

検体	TL04001 試験 ^{*1}	OBP101JP 試験 ^{*2}
血漿	2×10^4 vp/mL	1×10^4 vp/mL
唾液	5×10^4 vp/mL	1×10^5 vp/mL
喀痰	6×10^5 vp/mL	6×10^4 vp/g
尿	5×10^4 vp/mL	3×10^4 vp/mL
糞便	3.3×10^7 vp/g	3.7×10^5 vp/g

*1 : LOD。

*2 : LLOQ。

また、TL04001 試験では、アデノウイルス 5 型に対する中和抗体価は、HEK293 細胞に本品及び患者から採取し希釈した血漿検体の混合液を添加し、細胞変性が抑制されることを確認することにより評価された。60%以上の細胞が細胞変性を引き起こさなかった場合の血漿検体のうち、最も低い希釈倍率の逆数を中和抗体価とした。

6.2 臨床体内動態

TL04001 試験及び OBP101JP 試験における用法・用量、検体及び検体採取時期は、表 13 のとおりである。

表 13 各試験の用法・用量、検体及び検体採取時期

試験名	用法・用量	検体	検体採取時期
TL04001 試験	以下の用量の本品を3回（Day 1、18 及び 32）腫瘍内投与* ¹ 低用量群：1×10 ¹¹ vp 高用量群：1×10 ¹² vp	血漿 唾液 喀痰 尿 糞便 腫瘍	<本品の gDNA> 血漿 1 回目投与：投与前、投与開始後 30 分、24、48 時間、3*³、10 日目*³ 2 回目投与：投与前、投与開始後 30 分、24、48 時間 3 回目投与：投与前、投与開始後 30 分、24、48 時間、3*³、10*³、39、94 日目 唾液、喀痰、尿 1 回目投与：投与前、投与開始後 24、48 時間、3*³、10*³ 日目 2 回目投与：投与前、投与開始後 24、48 時間 3 回目投与：投与前、投与開始後 24、48 時間、3*³、10*³ 日目 糞便 1 回目投与：投与前、投与開始後 24 時間 2 回目投与：投与前 <免疫応答> 血漿中の抗アデノウイルス 5 型抗体 投与前、1 回目投与開始後 70 日目
OBP101JP 試験	以下の用量の本品 1～2 mL を約 2 週間隔（Day 1、18 及び 32）で 3 回腫瘍内投与* ² 1×10 ¹² vp/mL	血漿 唾液 喀痰 尿 糞便	<本品の gDNA> 血漿 1 回目投与：投与前、投与開始後 30 分、24、48 時間、7 日目 2 回目投与：投与前、投与開始後 30 分、24 時間 3 回目投与：投与前、投与開始後 30 分、24 時間、11 日目 唾液、喀痰 1 回目投与：投与前、投与開始後 24、48 時間 2 回目投与：投与前、投与開始後 24 時間 3 回目投与：投与前、投与開始後 24、48 時間、11 日目 尿 1 回目投与：投与前、投与開始後 24、48 時間 2 回目投与：投与前、投与開始後 24 時間 3 回目投与：投与前、投与開始後 24 時間、11 日目 糞便 1 回目投与：投与前、投与開始後 24、48 時間、3、7 日目 2 回目投与：投与前、投与開始後 24 時間 3 回目投与：投与前、投与開始後 24、48 時間、11 日目

*1：放射線療法（60 Gy）との併用。投与部位は、最も腫瘍径が大きな病変又は治験責任医師により最も治療を要すると判断された病変から 1 つを選択することとされた。

*2：放射線療法（60 Gy）との併用。本品の 1 カ所あたりの投与量は 0.2 mL を目安とし、腫瘍全体が三次元的にカバーされるよう 5 カ所以上に投与することとされた。

*3：高用量群のみ実施。

6.2.1 血漿中の本品の gDNA 濃度

6.2.1.1 TL04001 試験

TL04001 試験の患者 6 例（低用量群：3 例、高用量群：3 例）において、血漿中の本品の gDNA 濃度が

評価された。低用量群では、本品投与開始後 30 分時点において、33%の検体（1 回目投与：1/3 検体、2 回目投与：1/3 検体、3 回目投与：1/3 検体）が陽性であったが、本品投与開始後 24 時間以降はすべての検体で陰性であった。高用量群では、本品投与開始後 30 分時点において、55.6%の検体（1 回目投与：2/3 検体、2 回目投与：2/3 検体、3 回目投与：1/3 検体）で陽性であったが、本品投与開始後 24 時間以降はすべての検体で陰性であった。

6.2.1.2 OBP101JP 試験

OBP101JP 試験の患者 37 例において、血漿中の本品の gDNA 濃度が評価された。検出された本品の gDNA 濃度の推移は、表 14 のとおりであった。本品投与開始後 30 分時点において、99.1%の検体（1 回目投与：36/37 検体、2 回目投与：36/36 検体、3 回目投与：36/36 検体）が陽性であった。その後、本品投与開始後 24 時間時点において 68.8%の検体（1 回目投与：25/37 検体、2 回目投与：25/36 検体、3 回目投与：25/36 検体）が、投与開始後 48 時間時点において 75.7%の検体（1 回目投与：28/37 検体）が、投与開始後 7 日目において 41%の検体（1 回目投与：13/32 検体）が陽性であった。3 回目投与前（2 回目投与開始後 14 日目）及び 3 回目投与開始後 11 日目ではすべての検体で陰性であった。また、1 回目投与開始後 48 時間時点で陽性であった 28 検体のうち、26 検体で感染性試験が実施されたが、いずれの検体においても感染性は認められなかった。

表 14 OBP101JP 試験における血漿中の本品の gDNA 濃度の推移

投与回数	検体採取時期	平均値±標準偏差
1 回目	投与前	陰性*1
	投与開始後 30 分時点	$5.0 \times 10^6 \pm 1.1 \times 10^7$
	投与開始後 24 時間時点	$3.5 \times 10^5 \pm 1.1 \times 10^6$
	投与開始後 48 時間時点	$1.0 \times 10^5 \pm 1.5 \times 10^5$
	投与開始後 7 日目	$8.7 \times 10^4 \pm 1.1 \times 10^5$
2 回目	投与前*2	9.0×10^4
	投与開始後 30 分時点	$3.7 \times 10^6 \pm 5.0 \times 10^6$
	投与開始後 24 時間時点	$5.2 \times 10^4 \pm 4.3 \times 10^4$
3 回目	投与前*3	陰性*1
	投与開始後 30 分時点	$3.2 \times 10^6 \pm 5.0 \times 10^6$
	投与開始後 24 時間時点	$4.4 \times 10^4 \pm 3.5 \times 10^4$
	投与開始後 11 日目	陰性*1

単位：vp/mL

*1：測定した検体すべてで LLOQ 以下。

*2：1 回目投与開始後 17 日目。

*3：2 回目投与開始後 14 日目。

6.3 排出

6.3.1 TL04001 試験

TL04001 試験の 6 例の患者（低用量群：3 例、高用量群：3 例）において、唾液、喀痰、尿及び糞便中の本品の gDNA が評価された。

唾液、喀痰及び尿について、すべての検体で陰性であった。

糞便について、低用量群ではすべての検体で陰性であった。高用量群では 1 回目投与開始後 24 時間時点で 33.3%の検体（1/3 検体）で陽性であったが、2 回目投与前（1 回目投与後 17 日目）ではすべての検体で陰性であった。

6.3.2 OBP101JP 試験

OBP101JP 試験の 37 例の患者において、唾液、喀痰、尿及び糞便中の本品の gDNA が評価された。各検体の結果は、以下のとおりであった。

<唾液>

- 本品投与開始後 24 時間時点において、32.7%の検体（1 回目投与：9/35 検体、2 回目投与：13/34 検体、3 回目投与：12/35 検体）が陽性であり、ピーク濃度を示した。投与開始後 48 時間時点において、1.6%の検体（1 回目投与：1/34 検体、3 回目投与：0/28 検体）のみが陽性であり、3 回目投与開始後 11 日にはすべての検体（35/35 検体）が陰性であった。また、ピーク濃度を示した投与開始後 24 時間時点で陽性であった 34 検体のうち 27 検体で感染性試験が実施された。その結果、感染性が認められた検体は 11.1%（1 回目投与：1/8 検体、2 回目投与：1/10 検体、3 回目投与：1/9 検体）のみであった。

<喀痰>

- 本品投与開始後 24 時間時点において、66.3%の検体（1 回目投与：16/31 検体、2 回目投与：24/30 検体、3 回目投与：19/28 検体）が陽性であり、ピーク濃度を示した。本品投与開始後 48 時間時点において、14.5%の検体（1 回目投与：5/32 検体、3 回目投与：3/23 検体）が陽性であった。3 回目投与開始後 11 日目にはすべての検体（30/30 検体）で陰性であった。また、ピーク濃度を示した投与開始後 24 時間時点で陽性であった 59 検体のうち 46 検体で感染性試験が実施された。その結果、感染性が認められた検体は 2 回目開始後の 1 検体のみであった。

<尿>

- 投与開始後 24 時間時点において、1.9%の検体（1 回目投与：0/34 検体、2 回目投与：1/35 検体、3 回目投与：1/34 検体）のみが陽性であった。1 回目投与開始後 48 時間時点ではすべての検体（37/37 検体）が陰性であった。

<糞便>

- 投与開始後 24 時間時点において、50%の検体（1 回目投与：13/29 検体、2 回目投与：12/20 検体、3 回目投与：8/17 検体）が陽性であり、ピーク濃度を示した。その後、検出される検体の割合は減少し、3 回目投与開始後 11 日目では 5.6%の検体（1/18）のみが陽性であった。また、感染性試験において、投与開始後 48 時間時点では 56.0%の検体（1 回目投与：10/16 検体、3 回目投与：4/9 検体）で、投与開始後 3 日時点では 61.1%の検体（1 回目投与：11/18 検体）で、投与開始後 7 日時点では 12.5%の検体（1 回目投与：2/16 検体）で感染性が認められた。

6.4 本品投与に伴う免疫応答

TL04001 試験の 6 例の患者（低用量群：3 例、高用量群：3 例）において、投与前及び 1 回目投与開始後 70 日の中和抗体価が測定された。各患者の中和抗体価及び変化倍率は、表 15 に示すとおりであった。すべての患者において、本品投与開始前と比較して本品の 1 回目投与開始後 70 日時点のアデノウイルス中和抗体価は 64 倍以上に上昇したが、免疫系障害に分類される有害事象は認められなかった。

表 15 TL04001 試験における中和抗体価の変化倍率

症例番号	投与前	投与後	変化倍率
■	64	4,096	×64
	<4	2,048	×512
■	4	4,096	×1,024
	64	4,096	×64
■	4	256	×64
	<4	512	×128

6.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、本品の臨床体内動態について特段の懸念はないと判断した。

6.R.1 本品の臨床体内動態及び免疫応答について

申請者は、本品の臨床体内動態及び免疫応答の評価について、以下のように説明している。

① 体内動態及び排出について

TL04001 試験において、血漿中の本品の gDNA が陽性と判定された時点は投与開始後 30 分のみであった。OBP101JP 試験において、本品投与開始後 30 分時点で gDNA はピーク濃度を示し、その後、時間経過に伴い、gDNA が検出される患者の割合及び濃度は減少し、3 回目投与開始後 11 日目にはすべての検体で陰性となったことから、本品の血漿への分布は一過性であることが示唆された。また、OBP101JP 試験において、本品投与開始後 48 時間時点の検体では、感染性は認められなかった。1 回目投与開始後 7 日目の血漿中に本品由来の gDNA が検出されていたが、アデノウイルスは血液中において中和抗体の影響により感染性が著しく低下することが知られており (J Virol. 2001; 75: 1516-21)、血漿中で検出された本品由来の gDNA についても、感染性を有さないウイルス又は泡沫化されたゲノム断片を検出している可能性が高いと考える。

また、OBP101JP 試験の結果から、本品投与後一定の期間、唾液、喀痰及び糞便から排出される可能性があるものの、3 回目投与開始後 11 日目ではすべての唾液及び喀痰検体が陰性、3 回目投与開始後 11 日目では糞便は 1/18 検体のみが陽性であったことから、本品の体内への分布は一過性であることが示唆された。また、尿から排出される可能性は低いことが示唆された。

② 本品投与に伴う免疫応答について

本品に対する中和抗体による安全性への影響は示唆されなかった。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 16 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 16 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 (識別番号)	相	対象患者	登録 例数	用法及び用量の概略	主な 評価 項目
評価	国内	TL04001 (NCT03213054)	I	標準的治療の適応とならない進行食道癌患者	6	放射線療法 (2 Gy×5 回/週、総照射線量 60 Gy、Day 4～43) との併用 本品 1 回 1×10^{11} vp 又は 1×10^{12} vp を 3 回 (Day 1、18 及び 32) 腫瘍内投与	安全性
		OBP101JP (jRCT1080225033)	II	根治切除及び化学放射線療法の適応とならない局所進行食道癌患者	37	放射線療法 (2 Gy×5 回/週、総照射線量 60 Gy、Day 4～43) との併用 本品 1 回 1×10^{12} vp/mL を 3 回 (Day 1、18 及び 32)、各回 1～2 mL 腫瘍内投与	有効性 安全性
	海外	OBP-301-001 (該当なし)	I	標準的治療の適応とならない進行固形癌患者	24	本品 1×10^{10} vp、 1×10^{11} vp 又は 1×10^{12} vp を単回腫瘍内投与、若しくは 1×10^{10} vp を QW で 5 回腫瘍内投与	安全性
参考	国内	OBP304JP (jRCT2033200223)	I	局所進行又は根治切除の適応とならない肝細胞癌患者	4	アテゾリズマブ及びベバシズマブとの併用 本品 1×10^{12} vp を Q3W で 3 回腫瘍内投与	有効性 安全性
		EPOC1505 (NCT03172819)	I	進行固形癌患者	22	ペムブロリズマブとの併用 本品 1×10^{10} vp、 1×10^{11} vp 又は 1×10^{12} vp を QW で 5 回腫瘍内投与 推奨用量確定後、Q2W で 3 回の投与を 1 セットとし、最大 3 セットまで追加投与可能	有効性 安全性
		OBP-301-003-CV (UMIN000010158)	I	進行又は遠隔転移を有する頭頸部・胸部悪性腫瘍患者	13	放射線療法 (2 Gy×5 回/週、総照射線量 60 Gy、Day 4～43) との併用 本品 1×10^{10} vp、 1×10^{11} vp 又は 1×10^{12} vp を Q2W で 3 回腫瘍内投与	有効性 安全性
	海外	CT-OT-21 (NCT02293850)	I	切除不能な肝細胞癌患者	20	本品 1×10^{10} vp、 1×10^{11} vp、 1×10^{12} vp 若しくは 3×10^{12} vp を単回又は 2×10^{10} vp を Q2W で 3 回腫瘍内投与	安全性
		NRG-GI007 (NCT04391049)	I	根治切除の適応とならない局所進行食道癌及び食道胃接合部癌患者	15	カルボプラチン、パクリタキセル及び放射線療法 (1.8 Gy×5 回/週、総照射線量 50.4 Gy、Day 1～29) との併用 本品 $1 \sim 2 \times 10^{12}$ vp/mL を 3 回 (Day 3、12 及び 26)、各回 1～2 mL 腫瘍内投与	有効性 安全性
		19-12021148 (NCT04685499)	II	切除不能な再発又は進行頭頸部扁平上皮癌患者	1	ペムブロリズマブ及び放射線療法 (8～8.8 Gy×5 回、総照射線量 40～40.4 Gy) との併用 本品 $1 \sim 4 \times 10^{12}$ vp を 12 回 (Day 1、8、18、25、31、52、73、94、115、136、157 及び 178) 腫瘍内投与	有効性 安全性
		1807019403 (NCT03921021)	II	進行胃癌及び食道胃接合部癌患者	17	ペムブロリズマブとの併用 本品 $1 \sim 2 \times 10^{12}$ vp を Q2W で 4 回腫瘍内投与	有効性 安全性
		23-06026219 (NCT06340711)	II	免疫療法不応の胃腺癌・胃食道接合部腺癌・食道腺癌患者	5	ペムブロリズマブとの併用で本品 $1 \sim 2 \times 10^{12}$ vp を Q2W で 4 回腫瘍内投与	有効性 安全性
		TL03001 (NCT03190824)	II a	根治切除不能な悪性黒色腫患者	4	本品 1×10^{12} vp/mL を 1～5 回までは QW、6～13 回までは Q2W、14 回以降は Q4W で各回 0.1～4 mL 腫瘍内投与	有効性 安全性

評価資料とされた臨床試験の概略は、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 I 相試験（CTD 5.3.5.2-2：TL04001 試験＜2017 年 月～2019 年 月＞）

標準的治療の適応とならない進行食道癌患者を対象に、放射線療法との併用時の本品の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が、国内 2 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 17 のとおりであった。

表 17 主な選択・除外基準

選択基準	- 同意取得時の年齢が満 20 歳以上 90 歳未満の患者。 - 原発巣又は転移巣が組織学的又は細胞診により食道癌と診断された患者。ただし、頸部食道癌患者は除く。 - 直視下、内視鏡、超音波下又は経皮的に穿刺可能で対象病変に対する本品の局所注入が可能な患者。なお、本品の投与は原発巣だけでなく、転移巣にも投与可能とする。 - ベースライン時の PS が 0～2 の患者。 - 外科的切除を受けることが困難又は拒否した患者。 - 標準的な化学放射線療法を受けることが困難又は拒否した患者。
除外基準	- 活動性で治療を要する重複がん（同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん）を有している患者。ただし、治癒と判断される上皮内癌及び皮膚癌は重複がんに含めない。 - 免疫チェックポイント阻害剤等の治療歴がある患者。 - 対象病変に対する放射線療法の治療歴がある患者。

本試験は、スクリーニング期間（本品の 1 回目投与日前の 21 日間）、治療期間（本品の 1 回目投与後 43 日間）及び安全性観察期間（治療期間終了後 84 日間）から構成された。

本品の用法及び用量又は使用法は、低用量群では 1 回あたり本品 1×10^{11} vp、高用量群では 1 回あたり本品 1×10^{12} vp を Day 1、Day 18 及び Day 32 の計 3 回腫瘍内投与することとされた⁸⁾。放射線療法は、Day 4 から治療期間終了（Day 43）まで、2.0 Gy/日、週 5 回、放射線治療装置により実施された（総照射線量：60 Gy）。

登録された 6 例全例に本品が投与され、安全性及び有効性解析対象とされた。TL04001 試験では DLT の発現は認められなかったため、MTD は 1×10^{12} vp 又はそれ以上の用量と考えられた。

安全性について、有害事象は 6/6 例（100%、低用量群 3/3 例、高用量群 3/3 例）に認められ、複数例に認められた有害事象は、発熱 5/6 例（83.3%、低用量群 2/3 例、高用量群 3/3 例）、リンパ球数減少 5/6 例（83.3%、低用量群 3/3 例、高用量群 2/3 例）、食道炎 2/6 例（33.3%、低用量群 2/3 例、高用量群 0/6 例）、体重減少（33.3%、低用量群 1/3 例、高用量群 1/3 例）であり、そのうち、発熱 5/6 例、リンパ球数減少 5/6 例はいずれも本品との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は、4/6 例（66.6%、低用量群 3/3 例、高用量群 1/3 例）に認められ、リンパ球数減少 4/6 例（66.6%、低用量群 3/3 例、高用量群 1/3 例）、低ナトリウム血症 1/6 例（16.7%、低用量群 1/3 例、高用量群 0 例）、膀胱癌 1/6 例（16.7%、低用量群 1/3 例、高用量群 0 例）であり、そのうち、リンパ球数減少は全例で本品との因果関係が否定

⁸⁾ 投与部位は、最も腫瘍径が大きな病変又は治験責任医師により最も治療を要すると判断された病変から 1 つを選択することとされた。なお、選択された病変に本品全量を投与できない場合、本品の残液を 2 番目の病変に限り投与することを可能とした。複数の病変に投与された場合においても、1 回あたりの投与量は、低用量群では 1×10^{11} vp、高用量群では 1×10^{12} vp を超えないこととされた。

されなかった。重篤な有害事象は、低用量群でのみ 1 例（膀胱癌）が認められ、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本品の投与中止、中断又は延期に至った有害事象は認められなかった。

有効性について、本品の投与開始後 18 週までの治療対象病変の縮小効果は、CR が 4/6 例（66.7%、低用量群 3/3 例、高用量群 1/3 例）に認められた。本品の投与開始後 18 週までの RECIST ver.1.1 に基づく最良総合効果は、CR が 2/6 例（33.3%、低用量群 1/3 例、高用量群 1/3 例）、PR が 1/6 例（16.7%、低用量群 1/3 例）及び non-CR/non-PD が 3/6 例（50.0%、低用量群 1/3 例、高用量群 2/3 例）であった。

7.1.1.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：OBP101JP 試験＜2020 年 2 月～2024 年 6 月＞）

根治切除及び化学放射線療法の適応とならない局所進行食道癌患者（cStageⅡ/Ⅲ）を対象に、放射線療法との併用時の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（目標症例数：37 例⁹⁾）が、国内 17 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 18 のとおりであった。

表 18 主な選択・除外基準

選択基準	- 同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者。 - 食道原発巣の内視鏡下生検によって組織学的に食道癌（扁平上皮癌、腺癌等）と診断されており、局所注入可能な病変を有する患者。 - 食道病変（原発巣、食道壁内転移、上皮伸展）の中心が胸部食道内に存在する。ただし、病変の中心が食道胃接合部から口側 2 cm のラインよりも肛門側に存在する場合は不適格とした。食道病変は単発、多発は問わない。 - 頸胸腹部 CT にて遠隔転移のない、UICC-TNM 第 8 版における扁平上皮癌の cT1N2、cT2-3N0-2 又は腺癌の cT1N1、cT2-3N0-1 である。 - ベースライン時の PS が 0～2。 - 根治切除及び化学放射線療法の対象とならない患者。
除外基準	- 活動性で治療を要する重複がん（同時性重複がん及び無病期間がベースラインから 3 年以内の異時性重複がん）を有している。ただし、予後に影響しないと判断される上皮内癌、咽頭癌、喉頭癌、皮膚癌及び治療を要さない前立腺癌は、活動性の重複がんを含めない。また、完全切除された、3 年相対生存率が 95%以上相当の病理病期のがん^{*1}の既往も活動性の重複がんを含めない。 - 食道癌に対する化学療法の治療歴がある患者。 - 免疫チェックポイント阻害剤の治療歴がある患者。 - 頸部、胸部及び上腹部病変に対する放射線療法の治療歴があり、照射野が本試験の照射野と重複する患者。

*1：①胃癌（腺癌〔一般型〕）：0-I 期、②結腸癌（腺癌）：0-I 期、③直腸癌（腺癌）：0-I 期、④乳癌（非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌）：0 期、⑤乳癌（浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget 病）：0-II A 期、⑥子宮体癌（類内膜腺癌、粘液性腺癌）：I 期、⑦前立腺癌（腺癌）：I-II 期、⑧子宮頸癌（扁平上皮癌）：0 期、⑨甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌）：I-III 期、⑩腎細胞癌（淡明細胞癌、嫌色素性細胞癌）：I 期、その他粘膜内癌相当病変、以上病期分類は、原則として UICC-TNM 第 8 版による。

本試験は、スクリーニング期間（本品の 1 回目投与日（ベースライン）前の 21 日間）、評価期間（本品の 1 回目投与後 24 週間）及び追跡期間（本品の 1 回目投与 24 週後から 18 カ月間後まで）から構成された。

⁹⁾ 主要評価項目である中央判定による本品の投与開始後 24 週までの L-CR 率の期待値を 52%と仮定し、閾値 30.2%に対する仮説検定を実施する上で、有意水準片側 5%の下、検出力を 80%とするために必要な症例数として、cStageⅡで 21 例、cStageⅢで 14 例（計 35 例）と設定した。

本品の用法及び用量又は使用方法是、上部消化管内視鏡下で1回あたり 1×10^{12} vp/mL、1～2 mL の本品を約2週間間隔（Day 1、Day 18 及び Day 32）で計3回腫瘍内投与することとされた。本品の毎回の総投与液量は腫瘍の大きさ及び数によって決定することとされ¹⁰⁾、本品の1カ所あたりの投与液量は0.2 mL を目安とし、腫瘍全体が三次元的にカバーされるよう5カ所以上に投与することとされた¹¹⁾。放射線療法¹²⁾は、Day 4 から治療期間終了（Day 43）まで、2.0 Gy/日、週5回、放射線治療装置により実施された（総照射線量：60 Gy）。

登録された37例全例に本品が投与され、安全性解析対象集団とされた。うち、本品の2回目投与前に同意撤回となり投与開始後の腫瘍評価を受けなかった1例を除く36例がFASとされ、有効性解析対象集団とされた。

安全性解析対象集団の37例のうち、本品の投与開始後24週までに中止した症例は11例（治験担当医師の判断が4例、病勢進行が4例、同意撤回が2例、死亡が1例）であった。本品の投与開始後18カ月までに中止した症例は29例（治験担当医師の判断が6例、病勢進行が13例、同意撤回が2例、死亡が5例、追跡期間の不能が2例、その他が1例）であった。安全性解析対象集団の37例の観察期間の中央値〔範囲〕（日）は264〔17, 558〕であった。

有効性について、本試験の主要評価項目は、中央判定によるL-CR率とされた。L-CR判定を含む中央判定による局所治療効果の最良総合効果は、「内視鏡による原発巣の治療効果判定規準」（食道癌取扱い規約 第11版. 金原出版株式会社; 2015.p68-69）に基づき、表19の基準を用いて判定された。

¹⁰⁾ 当初、食道癌に対して上部消化管内視鏡下で腫瘍内に投与可能な液量、投与に要する時間及び内視鏡処置に患者が耐えられる時間を考慮して、1回あたり1 mL 投与と設定された。その後、当該用量での忍容性が確認された後には、サイズの大きな腫瘍又は複数の病変を有する患者にも十分な薬液量を注入できるように、担当医の判断によって本品を1～2 mL の間で調節可能とされた。最初の3例において、1回目投与液量が1 mL を超える場合、1例目の患者の1回目投与開始後8日目までの初期安全性を確認し、2例目（初回投与液量が1 mL を超える投与を受ける患者）の投与を開始することとされた。なお、初期安全性が確認されるまでは、1回目投与時の投与液量を、2回目以降の投与時に増量することはできないこととされた。

¹¹⁾ 投与部位は、毎回の投与時に治療を要すると治験責任医師又は治験分担医師により判断された病変を選択することとされ、毎回同一の病変に対して投与を行う必要はないこととされた。ただし、リンパ節転移巣への投与は不可とされた。1回目投与以後、すべての腫瘍が消失した又は観察できない場合は、前回と同様の部位に少なくとも5カ所（計1 mL）の投与を行うこととされた。

¹²⁾ 照射野は、原発巣と転移リンパ節を含む治療照射野を含む範囲と設定された。なお、原則として予防照射は行わないが、患者の全身状態により予防照射を行うことが可能と判断される場合には行ってもよいとされた。

表 19 内視鏡による原発巣の治療効果判定基準

L-CR
本品投与病変に対し、以下の (1) ～ (4) の所見をすべて満たす場合。 (1) 腫瘍性病変を示唆する内視鏡所見がすべて消失している*1。 (2) 治療前に原発巣が存在していた部位の内視鏡生検にて病理組織学的に癌が認められない。 (3) 内視鏡検査にて、全食道が観察可能である。 (4) 活動性食道炎を示唆する内視鏡所見（平坦なびらん性変化、白苔）がない。 L-CR のうち、4 週以上の間隔で連続 2 回以上の L-CR が得られた場合には、Clinical L-CR とした。 なお、上記 (1)、(3)、(4) の所見を満たすものの、内視鏡生検が実施されなかったために、(2) を満たさない症例について、内視鏡中央判定委員会では Clinical L-CR と判定する。
L-RR
原発巣完全奏効ではない（L-CR の定義を満たさない）が、治療前と比較すると腫瘍量が著明に減少し、肉眼形態に寄らず、病変の壁深達度が T1 相当に縮小している場合に内視鏡的に原発巣 RR と判定し、生検結果は問わない。治療前の壁深達度が T1（T1a、T1b）の場合は、腫瘍量が 90%以上に縮小している場合に内視鏡的に原発巣 RR と判定。
L-non CR/non PD
原発巣が完全奏効ではない（L-CR の定義を満たさない）、かつ明らかに増大していない（L-PD の定義を満たさない）場合。食道癌取り扱い規約第 11 版に基づき、内視鏡による原発巣 PR の客観的判定は困難であるため、定義しない。ただし、内視鏡画像中央判定委員会による判定については、食道癌取り扱い規約第 12 版に基づき、L-RR の補足評価により判定した。
L-PD
治療開始前、あるいは治療開始以降に評価された最良の所見と比較して、腫瘍が明らかに増大している場合、又は腫瘍の増大に伴う食道狭窄が増悪している場合。
*1：凹凸不整のあるびらん性変化、潰瘍性病変又は明らかな隆起（粘膜下腫瘍様隆起を含む）は、「腫瘍性病変を示唆する内視鏡所見」と判定し、病変が認められた場合は L-CR と判定しなかった。一方、瘢痕、狭窄、ヨード不染（ヨード淡染（表面わずかに染色される）を含む）又は生検にて癌陰性の肉芽様小突起は、「腫瘍性病変を示唆する内視鏡所見」と判定せず、L-CR と判定した。

中央判定による局所治療効果の最良総合効果は、表 20 のとおりであった。本試験の主要評価項目の解析である本品の投与開始後 24 週までの L-CR 率 [90%CI¹³⁾] (%) は 41.7 [27.7, 56.7] (15/36 例) であり、90%CI の下限が事前に設定した閾値 30.2%¹⁴⁾ を下回り、閾値に対する統計的有意差は認められなかった。

本品の投与開始後 24 週までの主要評価項目及び副次評価項目の解析結果が得られた後に、探索的に、本品の投与開始後 18 カ月までの主要評価項目及び副次評価項目の解析が計画された。中央判定による 18 カ月間の試験期間全体を通しての L-CR 率 [90%CI] (%) は 50.0 [35.3, 64.7] (18/36 例) であった。

¹³⁾ Clopper-Pearson 法。

¹⁴⁾ OBP101JP 試験の対象とされた、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない食道癌患者に対しては、放射線療法が単独で実施されている。放射線単独療法による CR 率で報告されている本邦における日本食道学会食道癌全国登録データ（以下、「食道癌全国登録データ」）における 2009～2011 年登録患者データより、当該患者の CR 率は cStage II 及びⅢの患者数比（6：4）を考慮して 30.2%と算出された。CR 率と L-CR 率は同様と考えられたことから、本試験の閾値 L-CR 率は 30.2%と設定された。

表 20 局所治療効果の最良総合効果 (OBP101JP 試験、FAS、中央判定)

	例数 (%)	
	24 週 36 例	18 カ月 36 例
L-CR	15 (41.7)	18 (50.0)
Clinical L-CR* ¹	2 (5.6)	1 (2.8)
L-RR* ²	4 (11.1)	4 (11.1)
L-non CR / non PD	15 (41.7)	13 (36.1)
L-PD	0	0
NE	0	0
L-CR 率 [90%CI* ³] (%)	41.7 [27.7, 56.7]	50.0 [35.3, 64.7]

*1：表 19 に基づき Clinical L-CR と判定された症例は、L-CR には含まれていない。

*2：表 19 に基づき L-RR と判定された症例は、L-non CR / non PD には含まれていない。

*3：Clopper-Pearson 法

安全性について、10%以上に認められた有害事象は、表 21 のとおりであった。

表 21 10%以上に認められた有害事象及び副作用 (OBP101JP 試験、安全性解析対象集団)

PT MedDRA ver. 27.1	例数 (%)			
	有害事象		副作用* ¹	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全体	36 (97.3)	26 (70.3)	26 (70.3)	16 (43.2)
発熱	23 (62.2)	1 (2.7)	19 (51.4)	1 (2.7)
リンパ球数減少	21 (56.8)	16 (43.2)	14 (37.8)	11 (29.7)
食道炎	13 (35.1)	1 (2.7)	1 (2.7)	0
放射線肺臓炎	9 (24.3)	3 (8.1)	0	0
体重減少	9 (24.3)	0	1 (2.7)	0
便秘	9 (24.3)	0		
食欲減退	7 (18.9)	0	2 (5.4)	0
白血球数減少	6 (16.2)	0	4 (10.8)	0
放射線性食道炎	6 (16.2)	0	0	0
リンパ球減少症	5 (13.5)	4 (10.8)	4 (10.8)	3 (8.1)
放射線皮膚損傷	5 (13.5)	0	0	0
皮膚乾燥	5 (13.5)	0	0	0
胸水	5 (13.5)	0	0	0
AST 増加	4 (10.8)	0	0	0
嘔吐	4 (10.8)	0	2 (5.4)	0
頭痛	4 (10.8)	0	2 (5.4)	0
不眠症	4 (10.8)	0	1 (2.7)	0

*1：放射線療法ではなく本品との因果関係が否定されなかった事象。

死亡に至った有害事象は、1/37 例 (2.7%、急性呼吸窮迫症候群) に認められ、併用治療である放射線療法に関連した副作用と判断され、本品との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、12/37 例 (32.4%) に認められ、放射線肺臓炎 10.8% (4/37 例)、放射線胃腸炎、気管支肺アスペルギルス症、縦隔炎、細菌性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、誤嚥性肺炎、食道潰瘍、食道炎、胃癌、貧血、不安定狭心症、心不全、脳梗塞及び腎不全各 2.7% (1/37 例) であった。重篤な有害事象のうち、治験治療との因果関係が否定されなかった事象は、放射線肺臓炎 10.8% (4/37 例)、放射線胃腸炎、縦隔炎、急性呼吸窮迫症候群、食道潰瘍、食道炎及び不安定狭心症各 2.7% (1/37 例) であった。そのうち、縦隔炎及び食道潰瘍各 1 例は本品との因果関係が否定されず、放射線肺臓炎 4 例、放射線胃

腸炎、食道潰瘍、食道炎、縦隔炎、不安定狭心症及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例は放射線療法との因果関係が否定されなかった。

本品の投与中断又は延期に至った有害事象は 3/37 例（8.1%）に認められ、回転性めまい、誤嚥性肺炎各 1/37 例（2.7%）であった。本品との因果関係はいずれも否定された。

本品の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-1：OBP-301-001 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

標準的治療の適応とならない進行固形癌患者を対象に、本品の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が、海外 17 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 22 のとおりであった。

表 22 主な選択・除外基準

選択基準	- 年齢が 18 歳以上である患者。 - 組織学的検査又は細胞学的検査で進行固形癌があると確認された患者。 - 悪性腫瘍に対して標準的な化学療法若しくは放射線療法が奏効しない、又はこれらの治療法が受けられず、他に選択肢がない患者。 - Karnofsky Performance Status が 70%以上である患者。
除外基準	- 本品の投与前 3 週間以内に化学療法を受けた患者（ニトロソウレア又はマイトマイシン C に関しては 6 週間以内）。 - 本品の投与前 4 週間以内に腫瘍部位への放射線療法を受けた患者で、照射部位での腫瘍組織増大が確認された患者。 - 他の治験薬での治療を受けていた患者（薬剤の種類は問わない）。 - 活動性の脳転移が確認されていた患者。 - 肝臓組織の 50%超が腫瘍組織で占められていることが X 線等の検査で確認された患者。

本試験は、スクリーニング期間（本品の 1 回目投与前の 28 日間）、評価期間（本品の 1 回目投与 4 週間）及び追跡期間（本品の 1 回目投与 4 週後から 8 週後まで）から構成された。また、本試験では、異なる用法・用量で本品を投与する 4 つのコホートが設定された。

本品の用法及び用量又は使用方法是、コホート 1～3 で規定の用量の本品（コホート 1：本品 1×10^{10} vp/腫瘍、コホート 2：本品 1×10^{11} vp/腫瘍、コホート 3：本品 1×10^{12} vp/腫瘍）を単回腫瘍内投与、コホート 4 では本品 1×10^{12} vp/腫瘍を QW で 5 回反復腫瘍内投与することとされた。

本試験に登録された 24 例のうち 22 例（コホート 1：3 例、コホート 2：3 例、コホート 3：10 例、コホート 4：6 例）に少なくとも 1 回本品が投与され、本品の投与を受けた 22 例全例が安全性解析対象集団及び FAS（有効性解析対象集団）とされた。

本試験において、DLT は認められなかった。

10%以上に認められた有害事象は、疲労 50.0%（11/22 例）、発熱 40.9%（9/22 例）、注射部位疼痛が 36.4%（8/22 例）、悪寒 31.8%（7/22 例）、悪心、倦怠感、末梢性浮腫及び疼痛 22.7%（5/22 例）、注射部位紅斑、紅斑、食欲減退、頭痛、筋骨格痛、筋肉痛及び関節痛 18.2%（4/22 例）、便秘、腹痛、注射部位内出血、咳嗽、副鼻腔うっ血、頻脈、四肢痛及び腫瘍疼痛 13.6%（3/22 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は、コホート 3 に 10%（1/10 例）、コホート 4 に 83.3%（5/6 例）認められ、複数例に認められた事象は、腫

瘍疼痛 9.1% (2/22 例) であった。

治療期間中又は追跡期間中の死亡は 9.1% (2/22 例) に認められ、死因はすべて疾患進行であり、治験治療との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、コホート 3 に 20% (2/10 例)、コホート 4 に 50% (3/6 例) 認められた。重篤な有害事象は、コホート 3 では嚥下障害、発熱、心電図異常 T 波及び呼吸困難各 1 例 (重複あり)、コホート 4 では腹痛、腹水、神経痛、失神及び低血圧各 1 例であった。本品の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

有効性について、Day 28 時点での RECIST (Journal of the National Cancer Institute 2000; 92: 205-16) に基づく評価が可能であった 17 例において、SD は 15/17 例、PD は 2/17 例であった。また、Day 28 時点での腫瘍病変の腫瘍サイズの測定値が得られた 18 例のうち、9 例 (50.0%) において本品投与前から腫瘍サイズの縮小が認められた。コホート別に Day 28 時点での腫瘍サイズの本品投与前からの変化率 (平均値±標準偏差) (%) を算出したところ、コホート 1 では -6.4 ± 7.2 、コホート 2 では -9.5 ± 4.4 及びコホート 3 では -2.7 ± 22.2 の変化率であったが、コホート 4 では 16.4 ± 30.0 の変化率であり、全コホートを通じた変化率は 1.1 ± 22.3 であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本品の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、国内第 II 相試験 (OBP101JP 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない局所進行食道癌患者に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 試験デザイン及び有効性評価項目について

申請者は、OBP101JP 試験を非盲検非対照試験として実施した理由及び主要評価項目の設定理由について、以下のように説明している。

OBP101JP 試験では、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない cStage II/III の食道癌患者を対象とした。本試験の対象となる患者数は限られていること¹⁵⁾、また、比較対照試験を実施する場合には、盲検化のために本品非投与群に対しても内視鏡下でプラセボ投与を行う必要があり、対象患者に不必要な侵襲を加えることになることを踏まえ、本試験は非盲検非対照試験として実施した。

主要評価項目は、以下の点を踏まえ、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない患者において、L-CR が得られることには臨床的意義があると考え、L-CR と設定した。

- 化学放射線療法後の原発巣における局所効果について、OBP101JP 試験と同様の L-CR 判定基準を用いて評価された報告では、L-CR と判定された 80 例の 3 年及び 5 年生存率はそれぞれ 55% 及び 46% であった一方で、L-non CR と判定された 59 例ではそれぞれ 11% 及び 6% であった (Jpn J Clin

¹⁵⁾ 2015 年の食道癌全国登録データに登録された食道癌患者 9,368 例のうち、cStage II 又は III で放射線療法が単独で実施された患者は 173 例であり、全食道癌患者の 1.8% であった (Esophagus 2023; 20; 1-28)。

Oncol 2005; 35: 316-23)。したがって、食道癌治療において、L-CR が得られることは患者の生命予後の改善につながる可能性があると考えること。

- L-CR が得られ食道内の腫瘍性病変が消失することは、嚥下障害の改善につながり、患者の QOL 向上をもたらすと考えられること。

L-CR の判定時期については、TL04001 試験の結果¹⁶⁾ 及び食道癌診療に精通した専門医の意見を踏まえ、本品の投与開始後 24 週時点と設定した。

L-CR 率の閾値について、OBP101JP 試験を計画・開始した当時は、文献検索を実施しても放射線療法単独の L-CR 率の結果は得られなかった。したがって、2017 年に発表された 2010 年日本食道学会全国食道癌登録データに基づく CR 率を参考として閾値を 30.2%と設定した。

さらに、本品の投与開始後 24 週までの主要評価項目及び副次評価項目の解析結果が得られた後に、探索的に、本品の投与開始後 18 カ月までの主要評価項目及び副次評価項目の解析も計画した。本品の投与開始後 24 週時点で L-CR の判定に至らず、12 カ月時点で L-CR と判定された患者が 3 例¹⁷⁾ 確認されており、本品の投与開始後 18 カ月時点での主要評価項目及び副次評価項目の解析を実施することは適切と考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治切除及び化学放射線療法の適応とならない局所進行食道癌患者において、癌病変が内視鏡所見及び病理学的に消失することに加え、治療後の炎症所見も認められない状態である L-CR が得られることは、食事摂取時の嚥下障害の改善が期待され、QOL の改善につながると考えられる。したがって、当該患者集団を対象とした OBP101JP 試験において、L-CR を主要評価項目と設定したことは理解可能である。

また、L-CR の判定時期について、試験開始前に成績が得られていた TL04001 試験の情報を参考に、本品の投与開始後 24 週時点と設定したことには一定の理解は可能である。一方で、食道癌患者に対する治療における L-CR の判定時期として 24 週が確立しているわけではなく、腫瘍が消失しても L-CR と判定されるまでに時間を要する症例も存在すると考えられ、食道癌は自然消失するとは考えにくいことも踏まえると、本品投与開始後 24 週以降の L-CR の結果も含めて本品の有効性を評価することは妥当と考える。また、L-CR 等の持続期間の評価も重要であることから、本品の投与開始後 24 週までの結果だけではなく、より長期の 18 カ月時点までの結果を踏まえて、本品の有効性を評価することとした。また、L-CR 率による評価は局所での効果であり、食道癌に対する総合的な治療効果も確認する必要があることから、副次評価項目として設定された RECIST ver.1.1 に基づく効果判定についても確認する方針とした。

¹⁶⁾ TL04001 試験においては、本品投与後の腫瘍評価判定は Day 71 (10 週) 及び Day 127 (18 週) に実施された。Day 71 (10 週) 時点で 3/6 例が L-CR と判定され、1 例が Day 127 (18 週) で新たに L-CR と判定された。

¹⁷⁾ 症例①：24 週時点で中央判定では L-CR であったが、治験担当医は L-nonCR/nonPD と判定して生検を実施していなかったため、Clinical L-CR とされた。症例②：24 週時点では腫瘍が存在していた部位に生じた深い陥凹部の中央に白苔が付着した非上皮化部分が認められたため、L-non CR/non PD と判定されたが、12 カ月時点で上述の非上皮化部分が上皮化したことで L-CR (中央判定及び治験担当医師判定) と判定された。症例③：治験治療によって生じた潰瘍がまだ不正な形で残存し、生検病理診断で癌は陰性であったが、24 週時点では中央判定で L-PD 及び治験担当医師判定で L-non CR/non PD と判定された。12 カ月時点では、原発巣部分が癒着化して再発所見も認められず、生検病理診断で悪性所見が認められなかったため、L-CR (中央判定及び治験担当医師判定) と判定された。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない局所進行食道癌患者に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

① OBP101JP 試験における局所治療効果の結果について

OBP101JP 試験において、主要評価項目の主解析である中央判定による本品の投与開始後 24 週までの L-CR 率 [90%CI] (%) は 41.7 [27.7, 56.7] (15/36 例) であり、90%CI の下限は事前に設定された閾値 30.2%を下回り、統計的有意差は認められなかった。しかしながら、本品の投与開始後 12 カ月時点までに新たに 3 例の L-CR が認められた結果、本品の投与開始後 18 カ月までの試験期間全体における中央判定による L-CR 率 [90%CI] (%) は 50.0 [35.3, 64.7] (18/36 例) であった。

24 週以降に L-CR が認められた理由として、本品投与と放射線療法の併用により生じた食道炎所見が、放射線療法単独に比べて遷延したことで、L-CR の判定が可能となる時期が想定よりも遅くなったと考えられた。なお、治験担当医師判定による L-CR 率 [90%CI] (%) は、本品の投与開始後 24 週時点で 44.4 [30.2, 59.4] (16/36 例)、18 カ月時点で 52.8 [38.0, 67.3] (19/36 例) であった。

OBP101JP 試験における中央判定による L-PFS¹⁸⁾ の中央値 [90%CI] (週) は 38.4 [18.4, 66.4] であり、Kaplan-Meier 曲線は図 1 に示すとおりであった。また、18 カ月間の試験期間全体を通して中央判定により L-CR と判定された 18 例のうち、局所再発が認められたのは 4 例 (22.2%) であった。

¹⁸⁾ 治験治療開始日から以下の①～③のいずれかが生じるまでの期間を L-PFS とした。

①L-PD と判定された場合。

②局所治療効果が L-nonCR/nonPD 又は評価不能のまま評価期間が終了した後、その後の内視鏡検査で局所に明らかな肉眼的増悪（潰瘍の増大、粘膜下腫瘍様隆起の増大）が認められた場合。

③局所治療効果が L-CR と判定された後、内視鏡生検で局所に腫瘍の再発が認められた場合、④あらゆる原因による死亡が発生した場合。

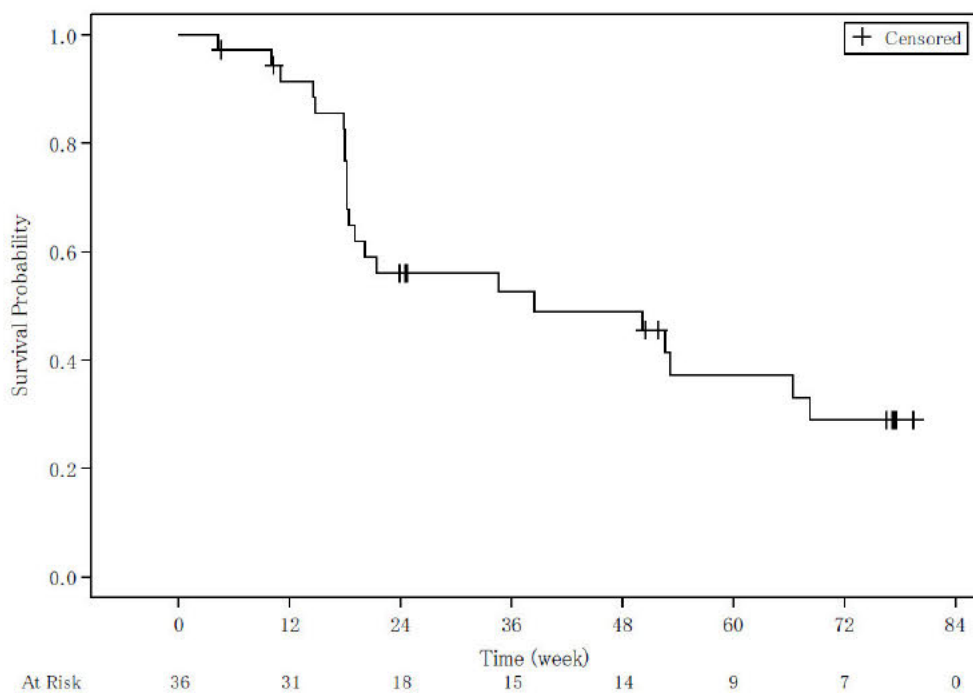


図1 L-PFS の Kaplan-Meier 曲線 (OBP101JP 試験、FAS、中央判定)

OBP101JP 試験における局所治療効果の Swimmer プロットは、図2に示すとおりであった。

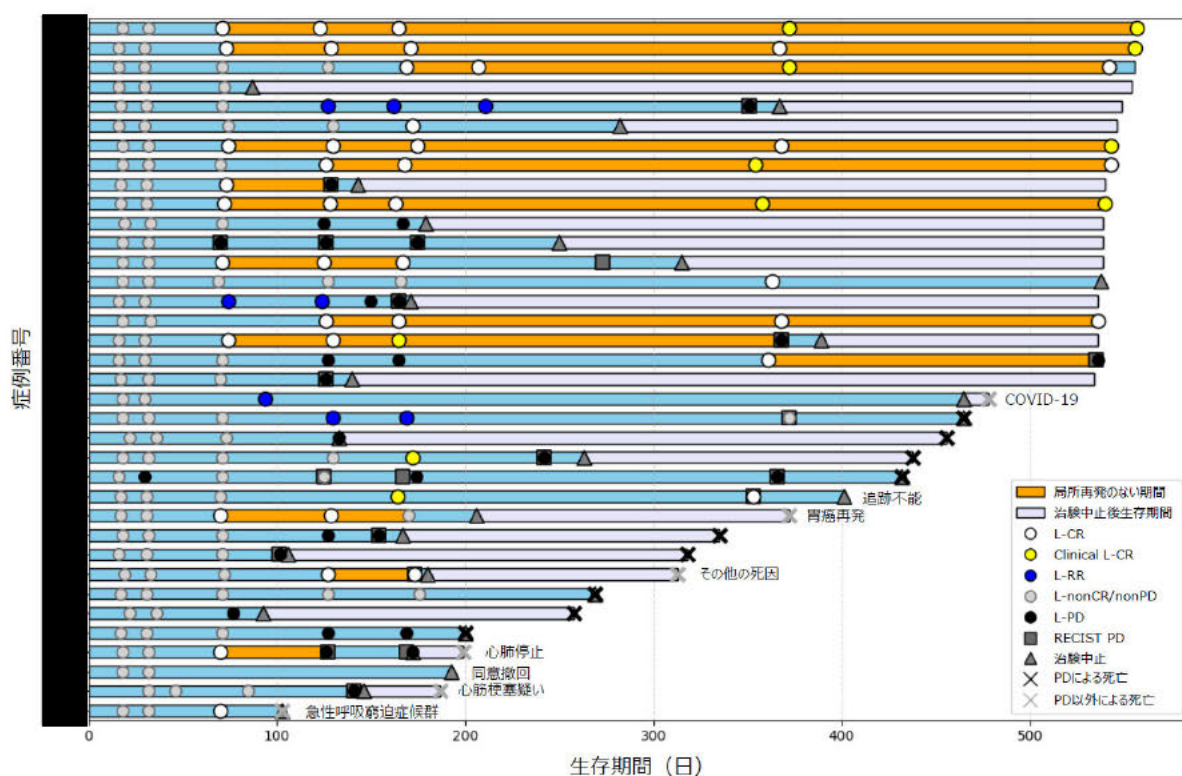


図2 局所治療効果の Swimmer プロット (OBP101JP 試験、FAS、中央判定)

② OBP101JP 試験における部分集団別の有効性について

部分集団別の有効性について、部分集団の例数は限られており、当該結果に基づく解釈には限界があるものの、中央判定による本品の投与開始後 24 週及び 18 カ月までの局所治療効果の最良総合効果は、表 23 のとおりであった。

表 23 部分集団別の局所治療効果の最良総合効果（OBP101JP 試験、FAS、中央判定）

		例数	24 週		18 カ月	
			L-CR 例数	L-CR 率 [90%CI*1] (%)	L-CR 例数	L-CR 率 [90%CI*1] (%)
cStage	cStage II	21	10	47.6 [28.6, 67.2]	12	57.1 [37.2, 75.5]
	cStageIII	15	5	33.3 [14.2, 57.7]	6	40.0 [19.1, 64.0]
原発腫瘍	T2	16	10	62.5 [39.1, 82.2]	12	75.0 [51.6, 91.0]
	T3	20	5	25.0 [10.41 45.6]	6	30.0 [14.0, 50.8]
所属リンパ節	N0	18	7	38.9 [19.90 60.8]	9	50.0 [29.1, 70.9]
	N1+N2	18	8	44.4 [24.4, 65.9]	9	50.0 [29.1, 70.9]
周在性	全周性	12	6	50.0 [24.5, 75.5]	6	50.0 [24.5, 75.5]
	非全周性	24	9	37.5 [21.2, 56.3]	12	50.0 [31.9, 68.1]
食道病変部の長さの合計 (内視鏡)	50 mm 以下	24	12	50.0 [31.9, 68.1]	15	62.5 [43.7, 78.8]
	50 mm 超	12	3	25.0 [7.2, 52.7]	3	25.0 [7.2, 52.7]

*1 : Clopper-Pearson 法

③ OBP101JP 試験における RECIST に基づく総合効果の結果について

副次評価項目として設定された治験担当医師判定による RECIST ver.1.1 に基づく腫瘍縮小効果について、本品投与開始後 24 週及び 18 カ月時点までの RECIST ver.1.1 に基づく最良総合効果は、表 24 のとおりであった。

表 24 RECIST ver.1.1 に基づく最良総合効果（OBP101JP 試験、FAS、治験担当医師判定）

	例数 (%)	
	24 週 36 例	18 カ月 36 例
CR	13 (36.1)	15 (41.7)
PR	3 (8.3)	3 (8.3)
SD	18 (50.0)	16 (44.4)
PD	1 (2.8)	1 (2.8)
NE	1 (2.8)	1 (2.8)
CR [90%CI*1] (%)	36.1 [22.9, 51.2]	41.7 [27.7, 56.7]
奏効率 [90%CI*1] (%)	44.4 [30.2, 59.4]	50.0 [35.3, 64.7]

*1 : Clopper-Pearson 法

OBP101JP 試験における RECIST ver.1.1 に基づく総合効果の Swimmer プロットは、図 3 に示すとおりであった。

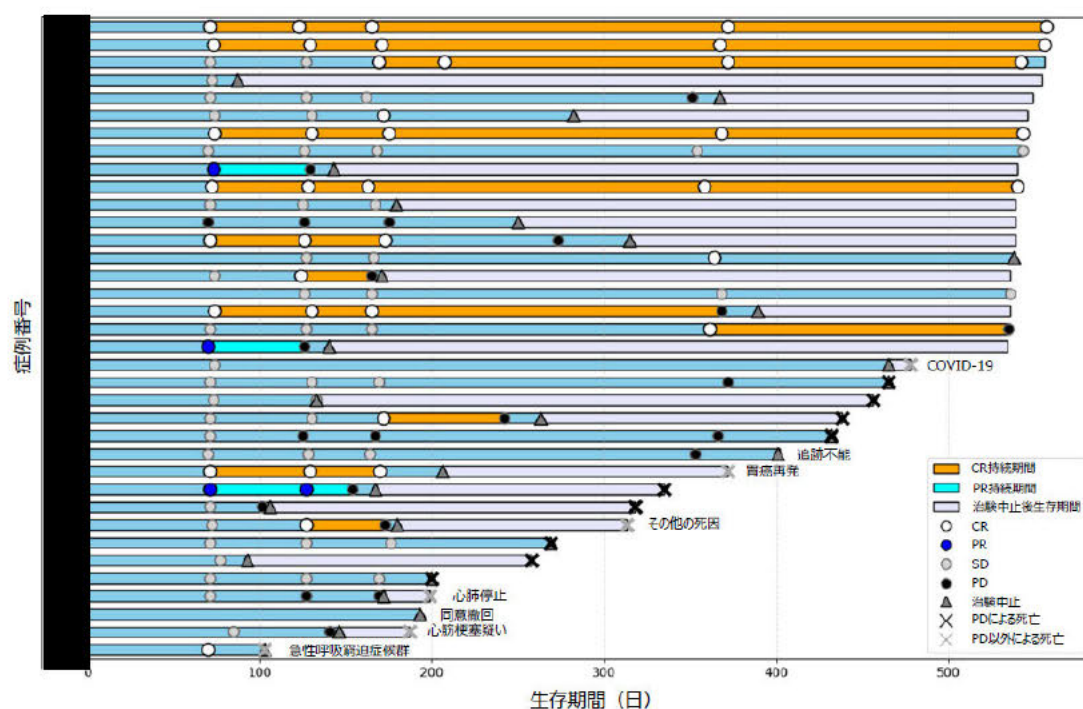


図3 RECIST ver.1.1に基づく総合効果のSwimmerプロット（OBP101JP試験、FAS、治験担当医師判定）

なお、OBP101JP試験と類似した患者を対象とした、食道癌全国登録データ及び海外文献による報告は表25のとおりであり、OBP101JP試験におけるCR率は、報告されている単独の放射線療法によるCR率と比較して高い傾向が認められた。

表25 OBP101JP試験と食道癌に対する放射線療法単独治療成績との比較

	OBP101JP試験	食道癌 全国登録データ (2021年改訂)	Zhao Qら ^{*1}	Chen Fら ^{*2}	Ji Yら ^{*3}
対象例数	36例	169例	122例	41例	149例
CR率 (%)	41.7	30.2	18.6	14.6	26.8
評価方法	内視鏡 CT/MRI	各医療機関にて 選択した 評価方法	理学的所見 バリウム造影 CT	バリウム造影 CT、PET/PET-CT 超音波内視鏡	理学的所見 内視鏡/超音波内 視鏡、CT、PET
CR判定基準	RECIST CRは内視鏡によ る原発巣の完全奏 効が必須である	各医療機関判断 RECISTによる規 定はない	RECIST CRは全ての標的 病変が完全消失 した場合	RECIST	RECIST
治療実施時期	2020～2024	2009～2011	2009～2011	2009～2015	2016～2018
放射線療法	60 Gy	60 Gy未満: 21.1% 60 Gy: 36.6% 60 Gy超: 42.3%	54～66 Gy	56.0～59.4 Gy	60 Gy
cStage II/III割合 (%)	100	100	100	100	94.0
腫瘍サイズ (%)	50 mm未満: 44.4 50 mm以上: 55.6	50 mm未満: 37.2 50 mm以上: 38.0 不明: 24.8	50 mm未満: 48.6 50 mm以上: 51.4	50 mm未満: 75.6 50 mm以上: 24.4	50 mm未満: 40.9 50 mm以上: 59.1

*1: Medicine 2017; 96: e7920

*2: Thorac Cancer 2018; 9: 59-65

*3: JAMA Oncol 2021; 7: 1459-66

また、65歳以上の高齢食道癌患者における放射線療法単独のCR率は10～15%と報告されており（PLoS One 2014; 9: e105270、Thoracic Cancer 2018; 9: 59-65）、OBP101JP試験におけるFASの平均年齢〔範囲〕は81.4〔61, 91〕歳であったことを考慮すると、年齢を考慮してもOBP101JP試験におけるCR率は報告されている単独の放射線療法によるCR率と比較して高い傾向が認められた。

PFSについて、OBP101JP試験における中央値〔90%CI〕（カ月）は11.5〔6.6, 12.2〕であった。表25の海外文献の報告における放射線療法単独の中央値は9.5～16.6カ月であり、外部対照との比較には限界があるものの、OBP101JP試験で短縮する傾向は認められなかった。

OSについて、OBP101JP試験における本品の投与開始後1年及び1.5年におけるOS率のKaplan-Meier推定値〔90%CI〕（%）は、それぞれ74.4〔59.9, 84.3〕及び56.6〔41.7, 69.1〕であった。一方、食道癌全国登録データ（2009～2011年登録症例）における放射線療法を単独で実施されたcStage II/IIIの患者の1年時点及び1.5年時点のOS率はそれぞれ57.4%及び41.5%であり、OBP101JP試験で低下する傾向は認められなかった。

以上より、総合効果の持続期間に関する情報は限定的であるが、OBP101JP試験の結果からは、現時点で放射線療法単独と比較してPFS及びOSが短縮する傾向は認められていないと考える。

④ OBP101JP試験における食道通過障害の改善効果の結果について

副次評価項目として、表26の嚥下障害スコアに従い、食道通過障害の有無及び程度が評価され、その結果は表27のとおりであった。

表26 嚥下障害スコア

嚥下障害スコア	説明
0	常食が摂取可能
1	摂取困難な固形食がある
2	半固形食は摂取可能
3	流動食のみ摂取可能
4	流動食も摂取不可能

表27 嚥下障害スコアの経過（OBP101JP試験、FAS）

嚥下障害スコア	例数（%）			
	本品の1回目投与日 （ベースライン） 36例	24週時点 25例	12カ月時点 14例	18カ月時点 8例
0	19（52.8）	18（72.0）	12（85.7）	8（100.0）
1	11（30.6）	6（24.0）	1（7.1）	0
2	1（2.8）	0	0	0
3	5（13.9）	1（4.0）	0	0
4	0	0	1（7.1）	0

本品の1回目投与日（ベースライン）に嚥下障害スコアが「1」以上であった患者は17/36例（47.2%）であった。個々の患者の経過は、12/17例（70.6%）で試験期間中にスコアの改善が認められた。1回目投与日にスコアが「1」であった11例では、最良スコア「0」が7例、「1」が4例、1回目投与日にスコアが「2」であった1例では、最良スコアは「0」、1回目投与日にスコアが「3」であった5例では、最良スコア「0」が1例、「1」が1例、「2」が2例及び「3」が1例であった。

また、18 カ月間の試験期間全体を通じて最終的に L-CR と判定された 18 例のうち、治療前の嚥下障害スコアが「1」以上であったのは 6 例であり、このうち 5 例において治験治療の開始後にスコアの改善が認められた。

⑤ 本品単独投与による治療効果について

進行固形癌を対象とした OBP-301-001 試験において、本品単独投与による治療効果について検討した。

本品投与病変の腫瘍サイズの最良変化率¹⁹⁾について、FAS のうち欠測のなかった 18 例中 9 例 (50.0%) で腫瘍サイズの縮小が認められた。当該 18 例における本品投与病変の腫瘍サイズを本品投与前（ベースライン）と比較した最良変化率の Waterfall プロットは、図 4 のとおりであった。また、がん種別では、縮小が悪性黒色腫 3 例、乳癌 2 例、唾液腺癌、舌根部扁平上皮癌、平滑筋肉腫及び基底細胞癌各 1 例、不変が原発不明扁平上皮癌及び肺神経内分泌腫瘍各 1 例、増大が非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、舌扁平上皮癌、胆嚢扁平上皮癌、泌尿生殖器の腫瘍（詳細不明）、悪性黒色腫及び膀胱癌各 1 例であった。なお、OBP-301-001 試験に食道癌患者は組み入れられなかった。

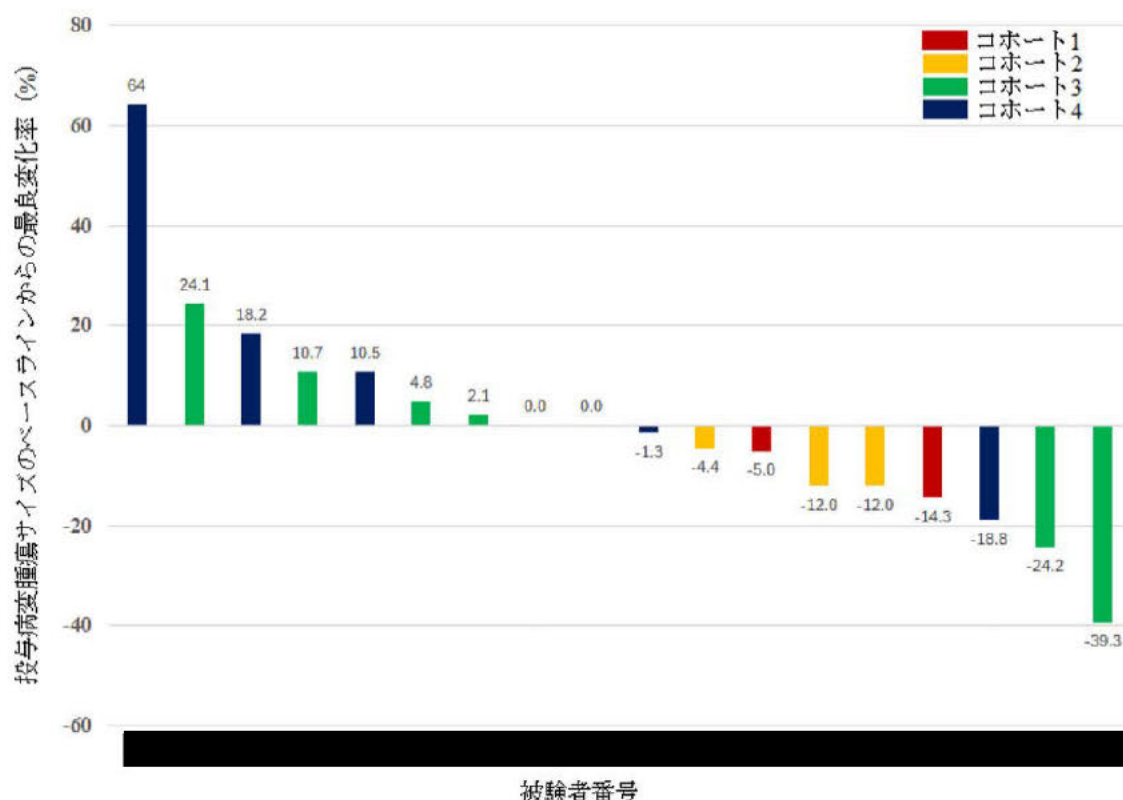


図 4 本品投与病変の腫瘍サイズを本品投与前と比較した最良変化率の Waterfall プロット (OBP-301-001 試験、FAS のうち欠測のなかった患者 (18 例))

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OBP101JP 試験において、主要評価項目である本品の投与開始後 24 週までの L-CR 率に関して事前に設定された閾値に対する統計的有意差は認められなかったものの、以下の理由等から、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない局所進行食道癌患者に対して、放射線療法単独と比較して本品併用によ

¹⁹⁾ 本品投与病変の長径が測定され、本品投与前からの変化率 (%) が算出された。

る高い L-CR 率が期待できると考えるため、放射線療法との併用による本品の一定の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目の主解析である中央判定による本品の投与開始後 24 週までの L-CR 率 [90%CI] (%) は 41.7 [27.7, 56.7] (15/36 例) であり、90%CI の下限は事前に設定された閾値 30.2%を下回り、統計的有意差は認められなかったものの、点推定値は閾値を上回ったこと (表 20)。
- 腫瘍が消失しても L-CR となるまでにさらに時間を要すると考えられること、また、食道癌は自然消失することは考えにくいことを踏まえると、24 週以降の L-CR の結果も含めて本品の有効性を評価することは妥当であり、中央判定による 18 カ月までの L-CR 率 [90%CI] (%) は 50.0 [35.3, 64.7] (18/36 例) であったこと (表 20)。
- 本品の投与開始後 18 カ月までに L-CR と判定された 18 例のうち 7 例は 18 カ月まで局所再発が認められることなく生存し、比較的長期間にわたり寛解が維持できていること (図 2)。
- OBP101JP 試験において、食道癌における総合効果判定である RECIST ver.1.1 に基づく本品の投与開始後 18 カ月までの CR 率 [90%CI] (%) は 41.7 [27.7, 56.7] であり、食道癌全国登録データ (2021 年改訂) 及び海外文献の報告で得られている CR 率 (14.6~30.2%) よりも高い傾向が認められていること (表 24)。
- NCC 観察研究²⁰⁾において、放射線療法が単独で実施された患者における 24 週時点までの L-CR 率は 22.2% (18/81 例) であったことを踏まえると、事後的な比較であることから、その評価には限界があるものの、OBP101JP 試験における投与開始後 24 週までの L-CR 率 [90%CI] (%) は 41.7 [27.7, 56.7] であり (表 20)、NCC 観察研究における L-CR 率 22.2%を上回る傾向が認められたこと。
- 根治切除及び化学放射線療法の適応とならない局所進行食道癌患者について、局所の食道腫瘍の病変が消失することは食事摂取の改善につながると考えられる。OBP101JP 試験において、嚥下障害スコアの改善が認められていること (表 27) は臨床的意義があると考えられること。

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本品投与時に特に注意を要する有害事象は、食道潰瘍・穿孔、リンパ球減少症及び縦隔炎であると判断した。

また、機構は、本品の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、上記の有害事象の発現に対応できる十分な設備の整った医療施設において、食道癌の治療及び上部消化管内視鏡診療に関する十分な知識・経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本品の休薬・投与中止等の適切な対応がなされる場合には、本品は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、OBP101JP 試験において認められた安全性情報を基に、本品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。

²⁰⁾ OBP101JP 試験に参加した 17 施設のうち 12 施設から過去 10 年間 (2014 年~2023 年) に放射線療法が単独で実施され治療効果が内視鏡にて評価された 81 例のデータが収集され、OBP101JP 試験と同じ判定基準で効果判定がなされた研究結果が審査中に提出された。L-CR と判定された症例は 18 例であった。なお、NCC 観察研究における cStage II と cStage III の患者の割合はそれぞれ 52.4%、47.6%であり、OBP101JP 試験における有効性解析対象集団の cStage II と cStage III の患者の割合 (それぞれ 58.3%、41.7%) と類似していた。最良効果判定が L-CR であった症例 18 例について、L-CR の判定が得られるまでの期間の中央値 [範囲] (日) は、103.5 [60, 181] であった。

OBP101JP 試験における安全性の概要は、表 28 のとおりであった。また、10%以上に認められた有害事象は、表 21 に示すとおりであった。

表 28 安全性の概要 (OBP101JP 試験、安全性解析対象集団)

	例数 (%)
	37 例
全有害事象	36 (97.3)
副作用	36 (97.3)
本品の副作用	26 (70.3)
放射線療法の副作用	33 (89.2)
Grade 3 以上の有害事象	26 (70.3)
副作用	22 (59.5)
本品の副作用	16 (43.2)
放射線療法の副作用	19 (51.4)
死亡に至った有害事象	1 (2.7)
本品の副作用	0
放射線療法の副作用	1 (2.7)
重篤な有害事象	12 (32.4)
副作用	8 (10.8)
本品の副作用	1 (2.7)
放射線療法の副作用	8 (10.8)
治験治療中止に至った有害事象	0
治験治療中断に至った有害事象	3 (8.1)
本品の副作用	0
放射線療法の副作用	1 (2.7)

以下の項では、OBP101JP 試験における安全性の結果を基に、重篤な有害事象、発現割合が高かった有害事象等、本品における注意喚起の要否に関する検討が必要と判断した事象について記載する。

7.R.3.2 食道炎（食道潰瘍、食道穿孔を含む）及び縦隔炎

申請者は、本品投与による食道炎（食道潰瘍及び食道穿孔を含む）及び縦隔炎について、以下のよう

に説明している。

食道炎及び縦隔炎として、MedDRA SMQ の「消化管の非特異的炎症及び機能障害」及び「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」に該当する PT のうち、機能障害及び検査異常以外で食道に関連する PT²¹⁾、並びに MedDRA PT の「放射線性食道炎」及び「縦隔炎」に該当する事象を集計した。

OBP101JP 試験及び TL04001 試験における食道炎及び縦隔炎の発現状況は、それぞれ表 29 及び表 30 のとおりであった。OBP101JP 試験及び TL04001 試験における食道炎及び縦隔炎の初回発現時期の中央値 [範囲] (日) は、それぞれ 30 [7, 350] 及び 27 [10, 4] であった。

²¹⁾ 急性食道粘膜病変、びらん性食道炎、食道多発輪状狭窄、食道粘膜紅斑、食道炎、食道刺激症状、化学物質性食道炎、胃食道出血、食道出血、食道壁内取穴、食道潰瘍出血、食道静脈瘤出血、出血性食道炎、食道バイパス、食道圧迫、食道拡張術、食道閉塞症、食道狭窄、食道ステント狭窄、食道膿瘍、食道瘻、食道瘻修復、食道穿孔、食道破裂、穿孔性食道潰瘍、食道肺瘻、食道気管支瘻、食道縦隔瘻、食道胸腔瘻、食道不快感、食道線維症、食道痛、急性食道粘膜病変、びらん性食道炎、食道潰瘍、食道潰瘍出血、潰瘍性食道炎とされた。

表 29 食道炎及び縦隔炎の発現状況 (OBP101JP 試験及び TL04001 試験)

PT (MedDRA ver. 27.1)	例数 (%)					
	OBP101JP 試験			TL04001 試験		
	37 例		低用量群 3 例		高用量群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
食道炎及び縦隔炎	20 (54.1)	2 (5.4)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0
食道炎	13 (35.1)	1 (2.7)	2 (66.7)	0	0	0
放射線性食道炎	6 (16.2)	0	0	0	1 (33.3)	0
食道痛	2 (5.4)	0	0	0	0	0
食道潰瘍	2 (5.4)	1 (2.7)	0	0	0	0
食道穿孔 ^{*1}	1 (2.7)	0	0	0	0	0
縦隔炎	1 (2.7)	1 (2.7)	0	0	0	0

*1：観察期間終了後の次治療開始後に発現した有害事象。

表 30 重篤な食道炎及び縦隔炎の発現状況 (OBP101JP 試験及び TL04001 試験)

PT (MedDRA ver. 27.1)	例数 (%)		
	OBP101JP 試験	TL04001 試験	
	37 例	低用量群 3 例	高用量群 3 例
食道炎及び縦隔炎	20 (54.1)	2 (66.7)	1 (33.3)
死亡に至った食道炎及び縦隔炎	0	0	0
重篤な食道炎及び縦隔炎	3 (8.1)	0	0
食道潰瘍	1 (2.7)	0	0
食道炎	1 (2.7)	0	0
食道穿孔 ^{*1}	1 (2.7)	0	0
縦隔炎	1 (2.7)	0	0
試験中止に至った食道炎及び縦隔炎	0	0	0
試験中断に至った食道炎及び縦隔炎	1 (2.7)	0	0
食道炎	1 (2.7)	0	0

*1：観察期間終了後の次治療開始後に発現した有害事象。

また、提出された臨床試験において、治験治療との因果関係が否定できない重篤な食道炎及び縦隔炎が発現した患者の詳細は、表 31 のとおりであった。

表 31 治験治療との因果関係が否定できない重篤な食道炎及び縦隔炎が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	放射線療法 との因果関係	治験治療の処置	転帰
OBP101JP	7	男性	食道炎	3	14	156	無	有	放射線療法の中断	回復
	8	男性	食道潰瘍	3	82	50	有	有	無	回復
	8	男性	縦隔炎	3	82	50	有	有	無	回復
	8	女性	食道穿孔	2	350	継続中	有	有	無	未回復
NRG-GI007 ^{*1}	7	女性	食道瘻	5	29	34	有	有	投与中断	死亡
	7	男性	食道狭窄	3	195	不明	無	有	無	軽快

*1：カルボプラチン、パクリタキセル及び放射線療法併用、いずれの症例も原疾患は食道癌。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験において、本品との因果関係が否定できない重篤な食道潰瘍、食道穿孔及び縦隔炎が複数例認められていることを考慮すると、本品の投与に際して食道潰瘍、食道穿孔及び縦隔炎に注意が必要である。したがって、臨床試験における食道潰瘍、食道穿孔及び縦隔炎の発現状況及び対処法について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考える。

7.R.3.3 骨髄抑制

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 SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する PT のうち先天性及び/又は小児疾患の事象及び腫瘍性血液疾患に関連する事象を除いた事象を集計した。

OBP101JP 試験及び TL04001 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 32 のとおりであった。OBP101JP 試験及び TL04001 試験における骨髄抑制の初回発現時期の中央値 [範囲] (日) は、それぞれ 19 [2, 272] 及び 32 [2, 43] であった。

表 32 骨髄抑制の発現状況 (OBP101JP 試験及び TL04001 試験)

PT (MedDRA ver. 27.1)	例数 (%)					
	OBP101JP 試験			TL04001 試験		
	37 例		低用量群 3 例		高用量群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	25 (67.6)	18 (48.6)	3 (100)	3 (100)	2 (66.7)	1 (33.3)
リンパ球数減少	21 (56.8)	16 (43.2)	3 (100)	3 (100)	2 (66.7)	1 (33.3)
リンパ球減少症	5 (13.5)	4 (10.8)	0	0	0	0
白血球数減少	6 (16.2)	0	0	0	0	0
白血球減少症	1 (2.7)	0	0	0	0	0
好中球数減少	2 (5.4)	1 (2.7)	0	0	0	0
好中球減少症	1 (2.7)	0	0	0	0	0
血小板数減少	2 (5.4)	0	0	0	0	0
貧血	3 (8.1)	1 (2.7)	0	0	0	0

OBP101JP 試験において、重篤な骨髄抑制は 1 例 (貧血) に認められ、本品及び放射線療法との因果関係は否定された。TL04001 試験では重篤な骨髄抑制は認められなかった。

OBP101JP 試験及び TL04001 試験において、死亡に至った骨髄抑制、治験治療の中止に至った骨髄抑制及び治験中断に至った骨髄抑制は認められなかった。

また、提出された臨床試験において、治験治療との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が発現した患者の詳細は、表 33 のとおりであった。

表 33 治験治療との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	放射線療法 との因果関係	治験治療の処置	転帰
CT-OT-21*1	5	男性	好中球数減少	3	2	3	有	無	無	回復
1807019403*2	5	男性	貧血	3	11	不明	有	無	不明	不明
NRG-GI007*3	7	女性	好中球数減少	3	31	3	無	有	無	軽快

*1：本品単独投与、原疾患は肝細胞癌

*2：ペムブロリズマブ併用、原疾患は食道癌

*3：カルボプラチン、パクリタキセル及び放射線療法併用、原疾患は食道癌

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験において、本品との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制である貧血及び好中球数減少が 1 例ずつ認められたものの、原疾患又は本品との併用薬等が異なっていること、OBP101JP 試験及び TL04001 試験では認められていないことを考慮すると、現時点では、食道癌に対して放射線療法と本品を併用する際に、当該有害事象について注意すべきと明確には言えないと考える。一方、骨髄抑制のうち、リンパ球減少 (リンパ球減少症及びリンパ球数減少を含む) については、本品との因果関係が

否定できない Grade 3 以上の有害事象が複数例認められている（表 21 及び表 32）。本品の投与に際して、骨髄抑制の発現のうち特にリンパ球減少に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるリンパ球減少の発現状況及び対処法について、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考える。

7.R.3.4 ILD

申請者は、本品投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象のうち、明らかに他の原因が特定されているもの及び明らかに病態が異なるもの以外の PT²²⁾を集計した。

OBP101JP 試験及び TL04001 試験における ILD の発現状況は、表 34 のとおりであった。OBP101JP 試験における ILD の初回発現時期の中央値〔範囲〕（日）は、72〔66, 127〕であり、TL04001 試験において、ILD は本品の投与開始から 57 日目に認められた。

表 34 ILD の発現状況（OBP101JP 試験及び TL04001 試験）

PT (MedDRA ver. 27.1)	例数 (%)					
	OBP101JP 試験		TL04001 試験			
	37 例		低用量群 3 例		高用量群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD ^{*1}	10 (27.0)	4 (10.8)	1 (33.3)	0	0	0
放射線肺臓炎	9 (24.3)	3 (8.1)	1 (33.3)	0	0	0
肺臓炎	1 (2.7)	1 (2.7)	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (2.7)	1 (2.7)	0	0	0	0

*1：集計対象とされた事象の合計

OBP101JP 試験において、死亡に至った ILD は 1 例（急性呼吸窮迫症候群）に認められ、放射線療法との因果関係は否定されず、本品との因果関係は否定された。重篤な ILD は 5 例（放射線肺臓炎 4 例、急性呼吸窮迫症候群 1 例）に認められ、いずれも放射線療法との因果関係は否定されず、本品との因果関係は否定された。治験治療の中止に至った ILD 及び治験中断に至った ILD は認められなかった。

TL04001 試験において、死亡に至った ILD、重篤な ILD、治験治療の中止に至った ILD 及び治験中断に至った ILD は認められなかった。

また、提出された臨床試験において、本品との因果関係が否定できない ILD は認められなかったものの、治験治療との因果関係が否定されなかった重篤な ILD が発現した患者の詳細は、表 35 のとおりであった。

²²⁾ 急性間質性肺臓炎、肺胞疾患、肺胞蛋白症、胞隔炎、壊死性胞隔炎、自己免疫性肺疾患、細気管支炎、閉塞性細気管支炎症候群、気腫合併肺線維症、びまん性肺胞障害、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性肺炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、特発性肺炎症候群、特発性肺線維症、免疫性肺疾患、間質性肺異常、間質性肺疾患、肺コンプライアンス低下、肺浸潤、肺陰影、壊死性細気管支炎、閉塞性細気管支炎、胸膜肺実質線維弾性症、肺臓炎、進行性塊状線維症、肺線維症、肺壊死、放射線による肺損傷、肺毒性、肺血管炎、放射線胞隔炎、放射線性気管支炎、放射線肺線維症、放射線肺臓炎、末梢気道病変、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、気道リモデリング、アレルギー性好酸球増加症、嚢胞性肺疾患、肉芽腫性肺臓炎、肺硬結、閉塞性と拘束性の混合障害を伴う肺疾患、器質化肺炎、化学性肺炎、肺胞出血、肺好酸球増多症、肺肉芽腫、肺血鉄症、肺腎症候群、肺中隔肥厚、拘束性肺疾患、全身性硬化症肺。

表 35 治験治療との因果関係が否定できない重篤なILDが発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	放射線治療 との因果関係	治験治療の 処置	転帰
OBP101JP	8	男性	放射線肺臓炎	3	66	継続中	無	有	無	軽快
	8	男性	放射線肺臓炎	3	85	44	無	有	無	回復
	7	女性	放射線肺臓炎	3	69	継続中	無	有	無	軽快
	7	男性	放射線肺臓炎	2	70	88	無	有	無	回復
	8	男性	急性呼吸窮迫症候群	5	72	継続中	無	有	無	死亡
OBP304JP*1	7	男性	肺臓炎	2	72	25	無	無	無	回復

*1：アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用、原疾患は肝細胞癌

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験において、本品との因果関係が否定できない重篤なILDは認められていないものの、放射線治療によると判断されている重篤なILDが複数例認められている。本品単独投与の臨床試験ではILDは認められておらず、放射線治療に伴うものと推測されるが、本試験が単群試験であり放射線療法単独との比較を行っていないことを考慮すると、併用によるILDの増悪の有無は不明である。製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.4 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注意」は、以下のよう

に設定されていた。

根治切除及び化学放射線治療の適応とならない食道癌

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞

臨床試験に組み入れられた患者の背景及び上部消化管内視鏡下で本品の投与を行うことについて「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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、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注意」は、以下のよう

に設定されている。

根治切除及び化学放射線治療の適応とならない食道癌

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞（下線部追加、取消し線部削除）

臨床試験に組み入れられた患者の病期背景及び組織型等上部消化管内視鏡下で本品の投与を行うことについて、「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、本品以外の治療の実施についても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。

7.R.4.1 本品の臨床的位置づけについて

申請者は、本品の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

cStage II/IIIの食道癌患者に対する治療として、手術療法又は化学放射線療法が可能な場合には、手術療法を中心とした治療及び化学放射線療法が推奨されている。一方で、国内診療ガイドライン（食道癌）において、腎機能低下症例、高齢者等、耐術能がなく化学放射線療法が実施できない患者には放射線療法単独の治療が推奨されている。cStage II/III患者に対する治療として、手術が基本的に優先され、患者が希望しない場合及び耐術能がない場合には化学放射線療法が選択され、化学放射線療法が実施できない場合には放射線療法が単独で実施される。ただし、cStage II/III患者に対する放射線療法単独の成績は、手術療法及び化学放射線療法に比べて劣ることから、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない患者に対して、放射線療法単独を上回る治療成績が得られる治療法の開発が求められている。また、cStage 0～IVA の患者において、化学放射線療法は非外科的治療を行う場合の標準的治療と位置付けられており、患者が化学放射線療法に不適であれば、化学放射線療法の代わりに放射線単独療法が実施される。遠隔転移を有する cStageIVB の食道癌患者では、全身状態が良好であると判断された場合には化学療法の適応となり、食道狭窄や気道狭窄を有している場合には化学療法に加えて局所治療である放射線療法も検討される。しかしながら、全身状態が悪く化学療法が適切でないと判断される場合には放射線療法が単独で実施される。

以上の状況において、標準的治療である根治切除及び化学放射線療法の適応とならない cStage II/III の食道癌患者を対象とした OBP101JP 試験では、主解析である本品の投与開始後 24 週までの L-CR 率は事前に規定された閾値を満たさなかったものの、18 カ月までの L-CR 率では、NCC 臨床研究及び海外文献の報告における放射線療法単独の治療成績と比較して良好な結果が得られた。また、OBP101JP 試験の結果は、cStage 0 及び I の患者、遠隔転移を有する cStageIVB の患者等、当該試験で対象とならなかった患者集団にも一般化可能と考える（7.R.4.2 項参照）。

以上を踏まえ、本品と放射線療法の併用は、現行の治療体系において放射線療法が単独で実施される患者に対し、放射線療法単独を上回るベネフィットが得られる局所治療の 1 つとして位置づけられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OBP101JP 試験の対象は、cStage II/III で標準治療である根治切除及び化学放射線療法が適応とならない患者とされたものの、本品と放射線療法の併用は、現行の治療体系において放射線療法が単独で実施される患者に対し、放射線療法単独を上回るベネフィットが得られる局所治療の 1 つとして位置づけられる旨の申請者の説明については、一定の理解は可能である。なお、本品の「効能、効果又は性能」の適切性については、「7.R.4.2 効能、効果又は性能について」の項で引き続き議論する。

7.R.4.2 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」は、根治切除及び化学放射線治療の適応とならない食道癌と設定されていた。

機構は、OBP101JP 試験では対象とされていなかった患者（①根治切除又は化学放射線療法に適応がある患者、②化学療法歴（免疫チェックポイント阻害剤を含む）がある患者、③cStage II/III 以外の cStage の患者）に対する本品の投与、投与実績の限られている④腺癌患者に対する本品の投与、及び⑤それら

を踏まえた〔効能、効果又は性能〕及び＜効能、効果又は性能に関連する注意＞の設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 根治切除又は化学放射線療法に適応がある患者

根治切除又は化学放射線療法に適応がある患者では、標準的治療である根治切除又は化学放射線療法が推奨され、標準的治療を希望する患者に対しては当該治療を実施すべきであると考え。一方、標準的治療の適応がある旨の説明を受けた上でも、いずれの標準的治療も希望しない患者が存在し、当該患者では放射線療法が単独で実施されることになる。標準的治療への適応があっても各治療のリスク・ベネフィットを理解した上で標準的治療を拒否した患者に対しては、放射線療法併用下で本品を投与することは推奨できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OBP101JP 試験では標準的治療の適応となる食道癌患者は対象とされておらず、当該患者における本品の有効性は不明であること、また本品の臨床成績は非盲検非対照試験である OBP101JP 試験における局所奏効率の結果のみであること等を踏まえると、標準的治療である根治切除又は化学放射線療法を実施可能な患者においては、本品より標準的治療が優先されると考える。

一方、標準的治療の適応があるものの拒否した患者では、実質的には放射線療法が単独で実施されることとなることを踏まえると、放射線療法単独を上回るベネフィットが期待される本品と放射線療法の併用が推奨できるとの申請者の説明について、一定の理解は可能と考える。

② 化学療法歴（免疫チェックポイント阻害剤を含む）がある患者

OBP101JP 試験では、対象となる患者数が非常に限られると予測されたため、試験結果に交絡する可能性のある要素を除外する目的で、化学療法歴のある患者は組入れ対象外とされた。

一方、TL04001 試験では、高用量群に組み入れられた 1 例に前治療歴（シスプラチン、ドセタキセル及びフルオロウラシル）があり、最良局所効果及び RECIST ver.1.1 に基づく最良総合効果はいずれも non-CR/non-PD であった。なお、免疫チェックポイント阻害剤の治療歴がある患者は組み入れられていないが、食道癌を含む進行固形癌患者を対象に本品とペムブロリズマブを併用投与した EPOC1505 試験では安全性が確認されている。

以上のとおり、化学療法歴のある食道癌患者に対する放射線療法との併用における本品の有効性及び安全性の検討は限られているものの、該当症例では食道癌原発巣の増大を一定期間抑制できていたこと、本品は化学療法とは異なる作用機序により腫瘍縮小効果を示すことを踏まえると、化学療法実施後に不耐となり治療を継続できなくなった患者に対する治療選択肢として本品を提供する意義はあると考える。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

③ cStage II/III 以外の cStage の患者

cStage I の食道癌患者に対する標準的治療は、手術療法又は化学放射線療法である。しかしながら、高齢による体力低下、合併症等のために標準的治療の適応とならない患者、標準的治療の適応があるものの患者自身が希望しない場合には、現時点では放射線療法が単独で実施される。OBP101JP 試験では

cStage I の患者は組入れ対象外であったが、TL04001 試験における cStage I A の患者の最良局所効果は、2/2 例が L-CR、cStage I B の患者は 1/1 例 L-non CR/non PD であり、OBP-301-003-CV 試験における cStage I の患者の最良局所効果は、5/6 例が L-CR、1/6 例が PR であった。一方で、日本国内の cStage0～I の食道癌患者における放射線療法単独の CR 率は 55.8%と報告されている（Esophagus 2020; 17: 25-32）。症例数が限られており、また患者背景が異なることから外部対照との比較には限界があるものの、本品を放射線療法と併用することで、放射線療法単独での治療成績を上回ることが示唆されていると考える。また、cStage 0 のうち、壁深達度 T1a-EP/LPM 且つ長径 50 mm 超の全周性食道癌及び壁深達度 T1a-MM の全周性食道癌の標準的治療は、根治切除又は化学放射線治療であり、cStage I と同様に標準治療の適応とならない食道癌は本品による有効性が期待できると考える。

また、cStageIVB の遠隔転移を有する患者に対しては、患者の全身状態が悪く化学療法が適切でないと判断される場合には放射線療法単独が、通過障害を有する場合には緩和的放射線療法が実施される。放射線療法単独が実施される cStageIVB の食道癌患者に対して、本品と放射線療法を併用した実績はないものの、本品を放射線療法と併用することで、放射線療法単独よりも腫瘍縮小効果の増強が期待される。その結果、局所病変の増大により生じる食道狭窄又は気道狭窄を改善する効果を高めることが期待される。当該患者におけるベネフィット・リスクを評価した結果、本品投与が有益であると医師が判断し、かつこれまでに遠隔転移を有する患者への放射線治療と本品の併用療法を実施した実績はないことを患者に説明した上で、患者が本品投与を希望する場合には、本品投与が治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の投与が推奨される対象は、OBP101JP で対象とされた cStage II/III の患者と考える。ただし、本品の作用機序を踏まえると、いずれの cStage の患者に対しても本品の有効性は期待されること、cStage I については TL04001 試験において少数例ながら有効性及び安全性の検討がなされており、有効性の期待できる成績が得られていること、cStageIVB 患者では治療選択肢が非常に限られていること等を踏まえると、cStage II/III 以外の cStage の患者を本品の投与対象から除外せず、局所治療として放射線治療単独が選択肢となる場合には医師の判断で使用可能とすることは許容可能と考える。

なお、cStage II/III 以外の cStage の患者は OBP101JP 試験に組み入れられておらず、本品の有効性及び安全性の情報が限られていること等を踏まえると、OBP101JP 試験の対象となった患者の cStage については、本品投与の適否を判断する上で重要な情報であると考え。一方で、cStage の判断は分類方法の発展に伴い今後変わり得ることを考慮して、食道癌の治療及び上部消化管内視鏡診療に関する十分な知識・経験を持つ医師が本品投与の適否を適切に判断できるよう、〔臨床成績〕の項に記載し情報提供することが適切であると考え。

④ 腺癌患者

OBP101JP 試験に組み入れられた食道癌患者 37 例のうち、病理組織型は 36/37 例（97.3%）が扁平上皮癌、1/37 例（2.7%）が腺癌であった。最良局所効果は、腺癌の 1 例が L-non CR/non PD であった。その他の試験において、腺癌は合計 2 例組み入れられ、TL04001 試験の 1 例（扁平上皮癌との混合型）及び OBP-301-003-CV 試験の 1 例は RECIST ver.1.1 に基づく最良総合効果はいずれも CR であった。

また、本品と放射線照射の併用時の細胞傷害活性を評価した薬理試験において、ヒト食道扁平上皮癌由来細胞株（TE-8）及びヒト食道腺癌由来細胞株（SEG1）のいずれにおいても、本品の細胞傷害活性は MOI 及び放射線照射量に応じて増加することが報告されている（3.1 項参照）。したがって、食道癌患者の組織型を問わず、本品は放射線療法と併用することにより高い有効性が期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OBP101JP 試験に組み入れられた食道腺癌患者は 1 例と限られているものの、本邦における食道癌の治療体系は病理組織型によらず同様とされていること、食道腺癌の患者数は限られており、食道腺癌のみを対象とした臨床試験を実施することは困難であることを踏まえると、病理組織型による制限を設定しないことは許容可能と考える。

⑤ ①～④を踏まえた〔効能、効果又は性能〕及び＜効能、効果又は性能に関連する注意＞の設定根拠

OBP101JP 試験では、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない cStage II/III の食道癌患者が対象とされた。しかしながら、根治切除又は化学放射線療法の適応があるにもかかわらず当該治療を希望しない患者が存在し、当該患者に対して本品と放射線療法を併用することで、放射線療法単独を上回るベネフィットが期待され则认为。さらに、食道は飲食物を通過させるという重要な機能を担っており、食道原発巣を制御することは、遠隔転移を有する食道癌患者にとっても患者の生活の質を向上させ合併症である誤嚥を防ぐという観点で重要な意義がある。また、OBP101JP 試験では、食道癌に対する化学療法歴（免疫チェックポイント阻害剤を含む）のある患者は除外されたが、化学療法歴のある食道癌患者に対する放射線療法との併用における本品の投与実績が少数ながら存在し、該当症例では食道癌原発巣の増大を一定期間抑制できていたことも踏まえると、化学療法の有無にかかわらず本品と放射線療法の併用によりベネフィットが期待できると考える。

以上より、〔効能、効果又は性能〕は、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない食道癌と設定した。その上で、食道癌の治療及び上部消化管内視鏡検査に関する十分な知識・経験を持つ医師が、〔臨床成績〕項の記載内容を十分に理解し、本剤以外の治療も含めてベネフィット及びリスクを慎重に検討し、本品による治療が適切であるとする患者に対して本品を投与できるようにする必要があることから、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞に、以下の内容を記載することが適切であるとする。

- 臨床試験に組み入れられた患者の背景及び上部消化管内視鏡下で本品の投与を行うことについて
「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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品は、根治切除及び化学放射線療法の適応とならず、現行の治療体系において放射線療法が単独で実施されている患者に対する局所の治療選択肢の 1 つに位置付けられると考えることから、①における議論を踏まえ、〔効能、効果又は性能〕は、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない食道癌と設定する必要があると考える。

また、②～④における議論、並びに主要評価項目を奏効率とした OBP101JP 試験の成績に基づき本品の臨床的有用性が検討されており、本品の延命効果に関する検証的な臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、本品は食道癌の治療及び上部消化管内視鏡診療に対して十分な知識・経験を持つ医

師が、臨床試験に組み入れられた患者の病期及び組織型等について理解した上で、本品以外の推奨される治療選択肢についても慎重に検討した上で使用することが適切と考える。したがって、[臨床成績]の項に、OBP101JP試験の対象とされた患者の情報を記載し、以下の内容を＜効能、効果又は性能に関連する注意＞に設定することが適切であると判断した。

臨床試験に組み入れられた患者の病期及び組織型等について、[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、本品以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 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]

通常、成人には1回あたり本品1 mL (1×10^{12} VP) を上部消化管内視鏡下で腫瘍内に投与する。腫瘍の大きさ・数によって1回あたりの本品投与量を1 mL から最大2 mL までの範囲で変更することができる。原則として、1回目と2回目は16～20日、1回目と3回目の投与は30～34日の間隔で投与し、放射線療法と併用する。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞

- 本品は、放射線療法と併用すること。
- 1回あたりの投与量は、食道の病変全体に対する投与量を示す。本品の注入は適宜分割して病変全体に行き渡るように注入すること。
- 化学療法、免疫チェックポイント阻害薬、化学放射線療法と本品を併用した場合及び3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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、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注意＞を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法及び用量又は使用方法]（下線部追加、取消し線部削除）

放射線療法との併用において、通常、成人には1回あたり本品1 mL (1×10^{12} VPvp) を概ね2週間間隔で上部消化管内視鏡下で腫瘍内に計3回、上部消化管内視鏡下で腫瘍内投与する。腫瘍の大きさ・数によって1回あたりの本品投与量を1 mL から最大2 mL (2×10^{12} VPvp) まで増量するの範囲で変更することができる。原則として、1回目と2回目は16～20日、1回目と3回目の投与は30～34日の間隔で投与し、放射線療法と併用する。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞（下線部追加、取消し線部削除）

- 本品は、放射線療法と併用すること。

- 1回あたりの投与量は、食道の病変全体に対する投与量を示す。本品の注入は 1カ所あたり 0.2 mL を目安として 5～10カ所 に適宜分割して病変全体に行き渡るように注入すること。
- ~~他の抗悪性腫瘍剤化学療法、免疫チェックポイント阻害薬、化学放射線療法と本品を併用した場合及び3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。~~

7.R.5.1 本品の用法及び用量又は使用方法について

申請者は、本品の用法及び用量又は使用方法について、以下のように説明している。

本品の用法及び用量又は使用方法は、これまでに実施された臨床試験の結果に基づき設定した。

進行固形癌を対象とした OBP-301-001 試験では3用量（ 1×10^{10} vp/腫瘍、 1×10^{11} vp/腫瘍及び 1×10^{12} vp/腫瘍）の本品を単回腫瘍内投与、標準的治療の適応とならない食道癌患者を対象とした TL04001 試験では放射線療法併用で1回あたり本品 1×10^{11} vp 又は 1×10^{12} vp を計3回腫瘍内に投与することとされた。検討された最高用量である 1×10^{12} vp においても DLT は発現しなかった。

根治切除及び化学放射線療法の適応とならない局所進行食道癌患者を対象とした OBP101JP 試験では、放射線療法併用で1回あたり 1×10^{12} vp/mL、1～2 mL の本品を約2週間間隔で計3回腫瘍内投与することとされた。また、本品の1カ所あたりの投与液量は 0.2 mL を目安とし、腫瘍全体が三次元的にカバーされるよう5カ所以上に分割して投与することとされた。中央判定による本品の投与開始後24週までの L-CR 率 [90%CI] (%) は、1回あたり 1 mL 投与例では 44.4 [16.8, 74.8] (4/9 例)、1回あたり 1 mL 超投与例では 40.7 [24.8, 58.3] (11/27 例) であり、同様な結果であった。また、いずれの用量においても本品の忍容性が確認された。

以上より、本品の [用法及び用量又は使用方法] は、OBP101JP 試験での設定を踏襲し、放射線療法併用で1回あたり 1×10^{12} vp/mL、1～2 mL の本品を約2週間間隔で計3回腫瘍内投与することとした。また、同様に臨床試験での設定を踏まえ、＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞において、本品は適宜分割して病変全体に行き渡るように注入する旨、化学療法、免疫チェックポイント阻害剤及び化学放射線療法と本品を併用した場合並びに3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旨を規定することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能であり、本品の [用法及び用量又は使用方法] を OBP101JP 試験に基づき設定することは適切であると考ええる。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞について、本品は適宜分割して病変全体に行き渡るように投与する旨を記載することは適切と考えるが、1カ所あたりの投与液量の目安も重要な情報と考えることから、臨床試験での設定に基づき、1カ所あたり 0.2 mL を目安として5～10カ所に適宜分割して病変全体に行き渡るように注入する旨を規定する必要があると考える。また、化学療法、免疫チェックポイント阻害剤又は化学放射線療法との併用に関する記載について、免疫チェックポイント阻害剤は化学療法に含まれると考えること等から、記載整備することが適切と考える。放射線療法と併用する旨の記載は、[用法及び用量又は使用方法] の記載と重複することから削除することが適切と考える。

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

申請者は、本品の製造販売後調査等の計画について、以下のように説明している。

本品の製造販売後には、使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討することを目的に、本品が投与されたすべての患者を対象とする使用成績調査を計画している。

安全性の検討事項については、臨床試験において認められた有害事象の発現状況等を踏まえ、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして「発熱」、「リンパ球数減少」、「リンパ球減少症」、「食道穿孔」、「食道潰瘍」及び「縦隔炎」を設定する。有効性の検討事項については、OBP101JP 試験において副次評価項目の1つとして設定されていた「投与後24週までの担当医師判定によるL-CR率」とする。

調査予定症例数については、以下のとおり設定する。

- 安全性解析対象例数について、OBP101JP 試験において、最も発現割合の低い事象（食道穿孔及び縦隔炎：各2.7%）に着目し、それらの事象を90%の確率で少なくとも1例以上を検出するために必要な症例数として85例と設定する。
- 有効性解析対象例数について、NCC 観察研究の結果を踏まえ、閾値を24週までのL-CR率22.2%、OBP101JP 試験の24週までの評価期間における最良局所効果としてのL-CR率41.7%をもとに本品投与による期待値を40.0%と設定し、有意水準片側5.0%の下、検出力を80%とするために必要な主要有効性解析対象症例数として、42例と設定する。

観察期間については、OBP101JP 試験及びNCC 観察研究における治療効果評価が本品投与開始後24週までであったことから、同一期間が適切であると考え、本品投与開始後24週とする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の投与経験は非常に限られていることから、本品の安全性及び有効性に関する情報を迅速かつ偏りなく収集することを目的として、本品の製造販売後には本品が投与された全症例を対象とした使用成績調査を実施し情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

安全性の検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、「ILD」についても検討することが適切であると考ええる。

有効性の検討事項については、「7.R.2 有効性について」の項における検討を踏まえ、局所治療効果のみではなく「RECISTに基づく総合効果」についても検討することが適切であると考ええる。

調査予定症例数については、全例調査として実施されるため、安全性解析対象となった症例については全例、有効性評価項目の情報についても収集する必要があると考えることから、85例として設定し、全例について安全性及び有効性の解析対象集団とする必要があると考える。

観察期間については、主要な解析を行う期間を本品投与開始後24週と設定することは問題ないと考ええるものの、寛解の維持等の長期の有効性について検討するため、より長期の期間追跡を継続することも検討する必要があると考える。

使用成績調査の詳細については、専門協議での議論等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。

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「根治切除及び化学放射線療法の適応とならない食道癌」に対する一定の有効性は示され、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。したがって、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない食道癌の治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

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る場合には、本品目を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 8 年 5 月 13 日

申請品目

〔販 売 名〕	テロメライシン注
〔一般的名称〕	スラタデノツレブ
〔申 請 者〕	オンコリスバイオファーマ株式会社
〔申請年月日〕	令和 7 年 12 月 15 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.2 有効性について」の項における検討の結果、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない局所進行食道癌患者を対象とした OBP101JP 試験において、主要評価項目の主解析である本品の投与開始後 24 週までの L-CR 率に関して事前に設定された閾値に対する統計的有意差は認められなかったものの、NCC 観察研究で報告されている放射線療法が単独で実施された患者における 24 週時点までの L-CR 率を上回る傾向が認められたこと、嚥下障害スコアの改善が認められたこと等から、根治切除及び化学放射線療法の適応とならない局所進行食道癌患者に対して、放射線療法との併用による本品の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、多くの専門委員から、以上の機構の判断は支持された。一方、一部の専門委員からは、主要評価項目の主解析において事前に設定された閾値に対する統計的有意差は認められなかったことから、本品の有効性について慎重に判断すべきであるとの意見が出された。

しかしながら、本品の臨床的位置づけは標準的な治療選択肢のない患者に対する姑息的な局所治療であることを踏まえ、L-CR 率の NCC 観察研究での報告との比較結果、嚥下障害スコアの改善等の試験成績に臨床的に意義がある結果が得られていることを説明し、協議を行った結果、機構の判断は最終的に支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本品投与時に特に注意を要する有害事象は、食道潰瘍・穿孔、リンパ球減少症及び縦隔炎であり、本品の投与にあたっては、

これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本品の投与にあたって、上記の有害事象の発現に対応できる十分な設備の整った医療施設において、食道癌の治療及び上部消化管内視鏡診療に関する十分な知識・経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本品の休薬・投与中止等の適切な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。

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。

1.3 効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 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、[効能、効果又は性能] 及び<効能、効果又は性能に関連する注意>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。

- 放射線療法の治療歴のある患者については、本品との併用で放射線療法を再度実施することは副作用の発現リスクの観点から避けるべきと考える。
- cStageIVB の患者については、放射線単独療法が行われることは比較的少なく、消化管ステント治療も選択肢となることから、放射線療法との併用による本品の使用を可能とするか否かについては慎重な判断が必要と考える。また、cStageIVB で通過障害のない患者は化学療法が第一選択になることから、標準的な化学療法の適応とならない患者を対象とすることが適切と考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ検討を行った。

- 放射線療法の治療歴のある患者について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験では「頸部、胸部及び上腹部病変に対する放射線療法の治療歴があり、照射野が本試験の照射野と重複する患者」は除外されていたことから、当該内容を含め臨床試験の対象患者については添付文書の「臨床成績」項に記載し情報提供することで、医師が本品投与の適否を適切に判断できるようにする必要があると考える。

- cStageIVB の患者における治療選択について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

cStageIVB の患者のうち、全身状態良好で通過障害のない患者については、本品による局所治療の必要性は乏しく、遠隔転移の腫瘍を含め全身に効果が期待できる標準的な化学療法が推奨されることから、当該推奨治療を優先することが適切と考える。一方で、通過障害のある患者、全身状態不良で化学療法を適用できない患者については、食道癌の治療及び上部消化管内視鏡診療に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の目的はあくまで通過障害の改善等の局所治療であること、並びに本品の延命効果に関する検証的な臨床試験成績は得られていないことを理解した上で、本品による治療を選択することを可能とすることは許容可能と考える。したがって、<効能、効果又は性能に関連する注意>におい

て、本品は局所治療を目的として使用する製品であることを踏まえ、本品以外の治療の実施についても慎重に検討する旨を設定することが適切であると判断した。

機構は、以上の検討を行った結果、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注意」を以下のように設定することが適切と判断した。

「効能、効果又は性能」

根治切除及び化学放射線療法に適応とならない食道癌

「効能、効果又は性能に関連する注意」

臨床試験に組み入れられた患者の病期及び組織型等について、「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。本品は局所治療を目的として使用する製品であることを踏まえ、本品以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

機構は、上記のように「効能、効果又は性能」及び「効能、効果又は性能に関連する注意」の項を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したため、これを了承した。

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.5 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注意」の項は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり、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」

放射線療法との併用において、通常、成人には1回あたり1 mL（ 1×10^{12} vp）を概ね2週間間隔で計3回、上部消化管内視鏡下で腫瘍内投与する。腫瘍の大きさ・数によって1回あたり2 mL（ 2×10^{12} vp）まで増量することができる。

「用法及び用量又は使用方法に関連する注意」

- 1回あたりの投与量は、食道の病変全体に対する投与量を示す。本品は1カ所あたり0.2 mLを目安として5～10カ所に適宜分割して病変全体に行き渡るように注入すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤と本品を併用した場合及び3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。

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。

機構は、上記のように「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注意」の項を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したため、これを了承した。

1.5 製造販売後調査等の計画（案）について

製造販売後調査等の計画について、申請時には、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て、本品が投与された全例を対象とする使用成績調査計画案が提示されていた。

機構は、審査報告（1）の「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、使用成績調査計画における安全性の検討事項として「ILD」を、有効性の検討事項として「RECISTに基づく総合効果」を追加する必要があると判断した。また、調査予定症例数について、本品の有効性に関する情報は限られていることから、安全性解析対象となった症例については全例、有効性評価項目の情報についても収集することが適切であると判断した。さらに、観察期間については、主要な解析を行う期間を本品投与開始後 24 週と設定することは問題ないとするものの、寛解の維持等の長期の有効性について検討するため、より長期の期間追跡を継続することを検討する必要があると判断した。

専門協議において、専門委員からは、機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 有効性の検討事項として、「嚥下障害スコア」も設定することが適切と考える。
- 臨床試験で対象とされなかった cStage II/III 以外の患者、投与実績の限られている腺癌患者等の有効性及び安全性について検討できるよう、調査対象となる患者では cStage・病理組織型の情報等を記録しておく必要があると考える。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえて使用成績調査計画を整備するよう申請者に求め、申請者より表 36 に示す使用成績調査計画の骨子（案）が提出されたため、これを了承した。

表 36 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本品の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	根治切除及び化学放射線療法の適応とならない食道癌患者
観察期間	最長 18 カ月（有効性の主解析：本品投与開始後 24 週）
予定症例数	85 例
主な調査項目	<安全性の検討事項> 発熱、リンパ球数減少、リンパ球減少症、食道穿孔、食道潰瘍、縦隔炎及び ILD <有効性の検討事項> L-CR 率、RECIST に基づく総合効果、嚥下障害スコア

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、本品の製造に用いられるヒト・動物由来成分に起因する外来性感染性物質のリスクは極めて小さいこと、開放系で使用される場合の感染伝播のリスクは極めて小さいことから、指定再生医療等製品としての指定は不要と判断した。

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.2-3）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、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、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適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は 10 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〕

根治切除及び化学放射線療法の適応とならない食道癌

〔用法及び用量又は使用方法〕

放射線療法との併用において、通常、成人には 1 回あたり 1 mL (1×10^{12} vp) を概ね 2 週間間隔で計 3 回、上部消化管内視鏡下で腫瘍内投与する。腫瘍の大きさ・数によって 1 回あたり 2 mL (2×10^{12} vp) まで増量することができる。

〔承認条件〕

1. 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成績調査を実施すること。
2. 食道癌の治療及び上部消化管内視鏡診療に関する十分な知識及び経験を有する医師が、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、食道癌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、必要な措置を講ずること。
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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAV	adeno associated virus	アデノ随伴ウイルス
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATM	Ataxia-Telangiectasia Mutated	—
CI	confidence interval	信頼区間
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
cStage	—	臨床病期
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EP	epithelium	粘膜上皮
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
gDNA	genomic DNA	ゲノム DNA
HeLa 細胞	—	ヒト子宮頸部腺癌由来細胞
HeLa S3 細胞	—	ヒト子宮頸部癌由来細胞
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
hTERT	human Telomerase Reverse Transcriptase	ヒトテロメラーゼ逆転写活性酵素
ICH Q5A (R2) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和 7 年 1 月 9 日付け医薬薬審第 0109 第 3 号）

ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺炎
IRES	internal ribosome entry site	内部リボソーム侵入部位
L-CR	local complete response	局所完全奏効
LIVCA	limit of in vitro cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
L-non CR	local non complete response	局所非完全奏効
LOD	limit of detection	検出限界
LPM	lamina propria mucosae	粘膜固有層
L-PD	local progression disease	局所進行
L-PFS	local progression free survival	局所無増悪生存期間
L-RR	local remarkable response	局所著効
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬品用語集
MOI	multiplicity of infection	—
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MVB	master virus bank	マスターウイルスバンク
NCC	National Cancer Center	国立がん研究センター
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell lymphomas	—
NE	not evaluated	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
PBS	phosphate buffer saline	—
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質

qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
QW	once every week	週に 1 回
Q2W	once every 2 weeks	2 週に 1 回
Q3W	once every 3 weeks	3 週に 1 回
Q4W	once every 4 weeks	4 週に 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定のためのガイドライン
RR	remarkable response	著効
RVB	research virus bank	リサーチウイルスバンク
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase	テロメラーゼ逆転写活性酵素
vp	viral particles	ウイルス粒子
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
XTT	2,3-bis- (2-methoxy-4-nitro-5-sulfo-phenyl) -2H-tetrazolium-5-carboxanilide	2,3-ビス (2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル) -2H-テトラゾリウム-5-カルボキサニリド
アテゾリズマブ	Atezolizumab (Genetical Recombination)	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
カルタヘナ法	—	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
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請	—	製造販売承認申請
ベバシズマブ	Bevacizumab (Genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
ペムブロリズマブ	Pembrolizumab (Genetical Recombination)	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
本品	—	テロメライン注