

再使用禁止

【 警 告 】

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、悪性神経腫瘍の治療及び脳神経外科手術手技に十分な知識・経験をもち、かつ製造販売業者が実施する講習会を修了し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医師が、本品の投与が適切と判断される症例に対して、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。
[適正な使用により安全性を確保するため]
2. 本品に関する臨床試験成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であること並びに本品投与のために最大6回の定位脳手術等が行われることのリスクを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書同意を得た上で投与すること。[患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため]

【 禁 忌 ・ 禁 止 】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【形状、構造、成分、分量又は本質】

1. 成 分

本品は、1バイアル(1 mL)中^{注1)}に次の成分を含有する。

成 分		含 量
主成分	テセルパツレブ ^{注2)}	1×10^9 PFU
副成分	濃グリセリン	126mg
	ダルベッコリン酸緩衝生理食塩液	1 mLとなる量

本品の製造工程では、アフリカミドリザル腎臓由来Vero細胞、ブタ膵臓由来トリプシン、ウシ胎児血清、ウシ乳由来カゼイン加水分解物を使用している。

注1) 本品採取時の損失を考慮し、1バイアルから1 mLを投与するのに足る量を確保するために過量充填されている。

注2) α 47遺伝子及び2つの γ 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)。

2. 性 状

性状	融解して目視するとき、無色の澄明な液又は僅かに白濁した液
pH	6.8~7.4

【効能、効果又は性能】

悪性神経腫瘍

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

1. 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。
2. 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。

【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〉

1. 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。
2. 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ヵ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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。

【 使 用 上 の 注 意 】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本品投与による免疫反応等に伴う症状として本品投与後早期から高頻度に発熱があらわれるため、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な不具合・副作用」の項参照〕
- (2) 脳浮腫及び出血があらわれることがあるため、適宜頭部MRI又は頭部CTを実施するとともに、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な不具合・副作用」の項参照〕
- (3) 血球減少(白血球数減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、貧血)があらわれることがあるため、適宜血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な不具合・副作用」の項参照〕
- (4) 本品の投与にあたっては、次の事項について文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書同意を得た上で投与すること。
 - 1) 疾病の治療における本品の必要性
 - 2) 本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項
 - 3) 本品に関する臨床試験成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であること
 - 4) 本品投与のために最大6回の定位脳手術等が行われることのリスク
- (5) 本品は動物由来の原材料を使用して製造されている。動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の投与に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。

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

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス アザチオプリン等	本品の効果が減弱するおそれがある。	免疫抑制作用により、抗腫瘍免疫惹起による本品の治療効果が減弱する可能性がある。
ステロイド剤 プレドニゾロン等		
抗ヘルペスウイルス薬 アシクロビル バラシクロビル ファムシクロビル等		遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型である本品の生体内における複製を阻害することにより、本品の治療効果が減弱する可能性がある。

3. 不具合・副作用

国内第Ⅱ相臨床試験において、19例中19例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、発熱17例(89.5%)、嘔吐11例(57.9%)、悪心10例(52.6%)、リンパ球数減少9例(47.4%)、白血球数減少6例(31.6%)等であった。

[条件及び期限付承認時]

次の不具合・副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な不具合・副作用

- 1) 発熱(89.5%)：本品投与後早期から高頻度に発熱があらわれる。
- 2) 脳浮腫(15.8%)：脳浮腫があらわれることがある。
- 3) 血球減少(57.9%)：白血球数減少(31.6%)、リンパ球数減少(47.4%)、好中球数減少(15.8%)、血小板数減少(15.8%)、貧血(5.3%)があらわれることがある。
- 4) 痙攣発作(15.8%)：痙攣発作があらわれることがある。
- 5) 出血(21.1%)^{注)}：頭蓋内腫瘍出血及び処置後出血があらわれることがある。
- 6) 感染症(10.5%)^{注)}：創傷感染及び処置後感染があらわれることがある。

(2) その他の不具合・副作用

	10%以上	10%未満
精神神経系		異常感覚、頭痛
消化器	悪心(52.6%)、 嘔吐(57.9%)	
肝 臓		血中ビリルビン増加、 γ-GTP増加
その他	創合併症(68.4%) ^{注)}	低アルブミン血症、 低ナトリウム血症、 INR増加

注)本品投与時の手術手技に伴う事象であるため、有害事象に基づく発現頻度を記載した。

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- (3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

5. その他の注意

- (1) 本品の成分に含まれるα47遺伝子及び2つのγ34.5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)は、「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(カルタヘナ法)」に基づき第一種使用規程(承認番号：14-36V-0002)が承認されていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。
- (2) 動物実験(マウス)で脳室拡大が認められている。

【臨床成績】

国内第Ⅱ相臨床試験(医師主導治験：GD01試験)¹⁾

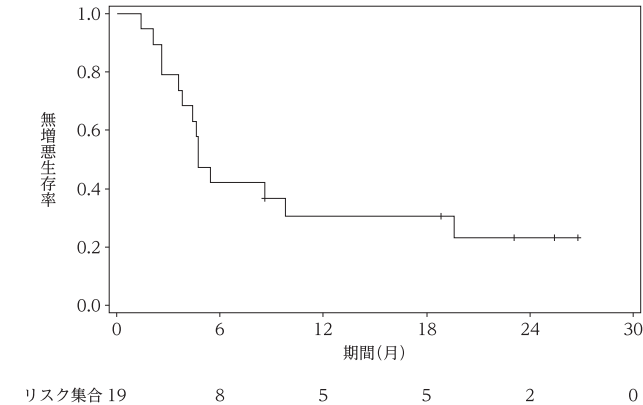
放射線治療及びテモゾロミドの治療歴を有し、治療後も腫瘍が残存又は治療後に再発した病変数が1つの膠芽腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照、非盲検試験を国内1施設で実施した(2015年4月～2020年4月)。MRI検査において造影剤で増強効果を受ける1.0cm以上の病変を有し、Karnofsky Performance Statusが60%以上の患者を対象とした。脳外転移病変、頭蓋内の複数の悪性神経膠腫病変、脳室・脳幹・後頭蓋窩に存在する又は脳室経路で本品を投与しなければならない病変及び上衣下・くも膜下播種を有する病変は対象から除外した。

本試験の用法及び用量は、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1mL(1×10⁹PFU)を緩徐に腫瘍内投与し、初回と2回目は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(総量として6×10⁹PFU)投与とした。テモゾロミドとの併用は可能とし、その他の抗悪性腫瘍薬との併用は禁止した。

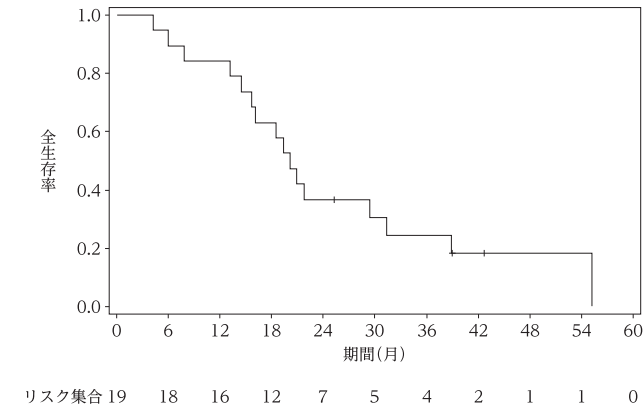
主要評価項目である1年生存割合について、中間解析時点(2018年6月14日データカットオフ)で中間解析の対象とした13例の1年生存割合^{注)}[95%信頼区間]の結果は92.3[64.0、99.8]%であった。また、2018年12月31日データカットオフ時点では登録被験者19例のうち14例で増悪が認められ、無増悪生存期間^{注)}の中央値[95%信頼区間]は4.8[3.6、19.6]ヵ月であった。固形がんに対する免疫療法の効果判定に関するガイドライン²⁾に準じて抗腫瘍効果を治験責任医師が評価した結果、最良総合効果は部分奏効が1例、安定が18例であった(奏効割合[95%信頼区間]：5.3[0.1、26.0]%)。さらに、2020年4月22日時点で3例が生存、16例が死亡しており、全生存期間^{注)}の中央値[95%信頼区間]は20.2[14.5、31.4]ヵ月であった。

注)起算日は本品初回投与日

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(2018年12月31日データカットオフ)



全生存期間のKaplan-Meier曲線(2020年4月22日時点)



主な有害事象(本品との関連性の有無にかかわらず発現した事象)は次表のとおりであった。

主な有害事象(9例以上に発現した有害事象又はGrade 3以上が2例以上に発現した有害事象)^{注1)}

事象名	N=19 n(%)	
	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)
胃腸障害		
悪心	14(73.7)	0
嘔吐	13(68.4)	1(5.3)
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)
失神	2(10.5)	2(10.5)
代謝および栄養障害		
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)
筋骨格系および結合組織障害		
筋力低下	3(15.8)	2(10.5)
血管障害		
高血圧	4(21.1)	3(15.8)
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)
傷害、中毒および処置合併症		
創合併症	13(68.4)	0
処置後出血 ^{注2)}	2(10.5)	0
感染症および寄生虫症		
創傷感染 ^{注2)}	1(5.3)	1(5.3)
処置後感染 ^{注2)}	1(5.3)	1(5.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープ含む)		
頭蓋内腫瘍出血 ^{注2)}	2(10.5)	0

注1) GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。
注2) 「9例以上に発現した有害事象又はGrade 3以上が2例以上に発現した有害事象」には該当しないが、本品投与時の手術手技に伴う重要な事象であるため記載した。

【原理・メカニズム】

本品は、α47遺伝子及び2つのγ34.5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。これら3つの遺伝子はウイルスの正常細胞での複製やDNA合成、免疫回避に必須の遺伝子であり、本品はこれらの遺伝子を欠損しているため、腫瘍細胞で選択的に複製し、複製の過程で感染細胞を破壊する殺細胞作用と、その過程で特異的な抗腫瘍免疫が惹起され、免疫を介して抗腫瘍効果を示すと考えられている^{3), 4)}。

【体内動態】

1. 血中濃度及び排出
ウイルス排出試験において、国内第Ⅱ相臨床試験に組み入れられた被験者13例から血液、唾液及び尿を経時的に採取し、定量PCR法を用いて本品投与後のウイルス排出を評価した結果、1例で初回投与当日(初回投与後)の血液検体で陽性と判定されたが、当該被験者も含めその他の全検体では陰性の判定であった(陰陽判断基準の検出限界：10コピー/μL DNA抽出液)⁵⁾。
2. 分布
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中枢神経系、三叉神経節、眼球(視神経を含む)にのみ分布した。精巣及び卵巣では検出されなかった⁶⁾。

【貯蔵方法及び有効期間等】

〈貯蔵方法〉
－80℃で保存
〈使用期限〉
24ヵ月

【承認条件及び期限】

- 〈承認条件〉
- 緊急時に十分対応できる医療施設において、悪性神経腫瘍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。
 - 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。
 - 「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。
- 〈期限〉
7年

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献
- 社内資料：国内医師主導治験(GD01試験)(2021年6月11日承認、CTD2.5.4.4.3、CTD2.7.6.1)
 - Wolchok JD, et al. : Clin Cancer Res. 2009 ; 15(23) : 7412-7420.
 - 社内資料：殺細胞効果の力価依存性試験(2021年6月11日承認、CTD2.6.2.2.1.2.1)
 - Todo T, et al. : Proc Natl Acad Sci. 2001 ; 98(11) : 6396-6401.
 - 社内資料：国内医師主導治験(GD01試験)における血液、唾液及び尿中のウイルスの定量(定量PCR法)(2021年6月11日承認、CTD2.7.2.2.1)
 - 社内資料：単回脳内投与によるマウスを用いた生体内分布試験(2021年6月11日承認、CTD2.6.4.4.1)
2. 文献請求先
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL : 0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL : 0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

