

再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019 年更新版)を参考に、独自に作成

再生医療等製品

遺伝子発現治療製品
スラタデノツレブ

再生医療等製品 **テロメライシン[®]注**
Telomelysin[®]

最適使用推進ガイドライン対象品目

剤形	注射剤	
製品の規制区分	再生医療等製品	
規格・含量	1バイアル(2 mL)中にスラタデノツレブ 2×10^{12} vp を含有	
遺伝子組換え生物等の種類の名称	遺伝子発現治療製品	
一般名	和名:スラタデノツレブ 洋名:suratadenoturev (INN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	2026 年 6 月 8 日
	薬価基準収載年月日	薬価収載前
	販売開始年月日	販売開始前
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元:オンコリスバイオフーマ株式会社 販売元:富士フイルム富山化学株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター 〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル 電話番号 0120-502-620	

本 IF は 2026 年 6 月作成 (第 1 版) の添付文書の記載に基づき作成した。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4

III. 主成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 主成分の各種条件下における安定性	5
3. 主成分の確認試験法, 定量法	5

IV. 製品に関する項目

1. 剤形	6
2. 製品の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製品の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び解凍後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能, 効果又は性能	9
2. 効能, 効果又は性能に関連する注意	9
3. 用法及び用量又は使用方法	9
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意	10
5. 臨床成績	11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	41
2. 薬理作用	41

VII. 体内動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	51
2. 薬物速度論的パラメータ	51
3. 母集団(ポピュレーション)解析	51
4. 吸収	52
5. 分布	52
6. 代謝	53
7. 排出	54
8. トランスポーターに関する情報	55
9. 透析等による除去率	55
10. 特定の背景を有する患者	55
11. その他	55

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	56
2. 禁忌・禁止内容とその理由	56
3. 効能, 効果又は性能に関連する注意とその理由	56
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由	56
5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	56
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
7. 相互作用	58
8. 副作用・不具合	59
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
10. 過量投与	62
11. 適用上の注意	63
12. その他の注意	63

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験64
2. 一般毒性試験.....64

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分67
2. 有効期間67
3. 包装状態での貯法67
4. 取扱い上の注意.....67
5. 患者向け資材67
6. 同一成分・同効薬.....67
7. 国際誕生年月日67
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日67
9. 効能, 効果又は性能追加, 用法及び用量又は使用
方法変更追加等の年月日及びその内容.....67
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容67
11. 再審査期間.....68
12. 投薬期間制限に関する情報68
13. 各種コード.....68
14. 保険給付上の注意68

XI. 文献

1. 引用文献69
2. その他の参考文献70

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況.....71
2. 海外における臨床支援情報.....71

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報72
2. その他の関連資料72

略 語 表

略語	略語内容
ALP	アルカリフォスファターゼ (Alkaline Phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine Aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate Aminotransferase)
CAR	コクサッキー/アデノウイルス受容体 (Coxsackievirus and Adenovirus Receptor)
cCR	確定完全奏効 (confirmed Complete Response)
CDV	Cidofovir
CI	信頼区間 (Confidence Interval)
cL-CR	確定局所完全奏効 (confirmed Local-Complete Response)
cORR	確定奏効割合 (confirmed Objective Response Rate)
CR	完全奏効 (Complete Response)
CRP	C 反応性蛋白 (C-Reactive Protein)
CSS	癌特異的生存期間 (Cancer Specific Survival)
DLT	用量制限毒性 (Dose-Limiting Toxicity)
DNA	デオキシリボ核酸 (Deoxyribonucleic Acid)
<i>E1</i>	アデノウイルス初期遺伝子の <i>E1</i>
E1A	アデノウイルス <i>E1A</i> 遺伝子領域がコードするタンパク質
E1B	アデノウイルス <i>E1B</i> 遺伝子領域がコードするタンパク質
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group)
EES	有効性評価可能集団 (Efficacy Evaluable Set)
FAS	最大解析対象集団 (Full Analysis Set)
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (Glutamic Oxaloacetic Transaminase)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (Glutamic Pyruvic Transaminase)
Gy	グレイ:放射線の単位 (Gray)
HDAC	ヒストン脱アセチル化酵素 (Histone Deacetylase)
HBs	Hepatitis B surface
HBV	B 型肝炎ウイルス (Hepatitis B Virus)
HCV	C 型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus)
HIV	ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus)
HPV	ヒトパピローマウイルス (Human Papilloma Virus)
<i>hTERT</i>	ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (human Telomerase Reverse Transcriptase)

ICH	医薬品規制調和国際会議(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
ID ₅₀	50%感染量(median Infective Dose)
IFN	インターフェロン(Interferon)
IL	インターロイキン(Interleukin)
INR	国際標準化比(International Normalized Ratio)
IRES	内部リボソーム侵入部位(Internal Ribosome Entry Site)
IT	腫瘍内投与(Intratumoral administration)
KPS	カルノフスキー指数(Karnofsky Performance Status Score)
L-CR	局所完全奏効(Local-Complete Response)
L-PD	局所進行(Local-Progression Disease)
L-PFS	局所無増悪生存期間(Local-Progression Free Survival)
L-RR	局所著効(Local-Remarkable Response)
L-TTP	局所無増悪期間(Local-Time to Progression)
MOI	多重感染度(Multiplicity of Infection)
MTD	最大耐用量(Maximum Tolerated Dose)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NOAEL	無毒性量(No Observed Adverse Effect Level)
mRNA	メッセンジャーRNA(messenger Ribonucleic Acid)
NYHA	ニューヨーク心臓協会(New York Heart Association)
ORR	奏効割合(Objective Response Rate)
OS	全生存期間(Overall Survival)
PARP	poly ADP-Ribose Polymerase
PBS	リン酸緩衝生理食塩水(Phosphate-Buffered Saline)
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応(Polymerase Chain Reaction)
PD	病勢進行(Progressive Disease)
PFS	無増悪生存期間(Progression Free Survival)
pH	水素イオン指数(Potential Hydrogen)
PPS	プロトコル対象集団(Per Protocol Set)
PR	部分奏効(Partial Response)
PS	日常生活の制限の程度(Performance Status)
PTT	プロトロンビン時間(Prothrombin Time)
qd	1 日 1 回(quaque die)
qPCR	定量的ポリメラーゼ連鎖反応(quantitative Polymerase Chain Reaction)
q2d	2 日に 1 回(every second day dosing)

RECIST	固形癌の治療効果判定のためのガイドライン (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RNA	リボ核酸 (Ribonucleic Acid)
SAE	重篤な有害事象 (Serious Adverse Event)
SAS	安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set)
SD	安定 (Stable Disease) / 標準偏差 (Standard Deviation)
SES	安全性評価対象集団 (Safety Evaluable Set)
SP	安全性解析集団 (Safety Population)
TCID	Tissue Culture Infectious Dose
TgDNA	テロメライシン由来ゲノム DNA
UICC	国際対がん連合 (Unio Internationalis Contra Cancrum)
vp	ウイルス粒子数 (Viral Particles)
XTT	細胞生存率評価の比色分析に用いられる試薬 (2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide)

斜体表記は遺伝子表記であることを示す。

1. 開発の経緯

テロメライシン®(一般名:スラタデノツレブ)は岡山大学において創製され、岡山大学発のバイオベンチャー企業であるオンコリスバイオフーマ株式会社が国内外で開発を進めてきた。ヒトに投与する最初の試験としては、各種進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相臨床試験である OBP-301-001 試験が米国で実施され、テロメライシン®単剤での単回及び反復投与による忍容性が確認された。次に、肝細胞癌患者を対象とした海外第 I 相臨床試験(CT-OT-21 試験)が台湾及び韓国で実施され、テロメライシン®単剤の単回投与及び反復投与による肝細胞患者における忍容性が確認された。併用療法については、頭頸部癌、胸部悪性腫瘍患者を対象にテロメライシン®と放射線療法を併用する医師主導研究である OBP-301-003-C-V 試験が岡山大学病院で実施された。本試験では、食道癌患者に投与されたすべての用量レベルで忍容性が認められ、併用療法の臨床的有用性を検討するための知見が得られた。そこで、食道癌患者を対象にテロメライシン®と放射線療法との併用療法の開発を進めるため、国内第 I 相臨床試験(TL04001 試験)及び国内第 II 相臨床試験(OBP101JP 試験)が実施された。

国内第 I 相試験試験(TL04001 試験)では、テロメライシン®低用量群及び高用量群について放射線療法との併用療法における忍容性及び安全性を評価した。テロメライシン®の投与量と副作用発現頻度の間に用量依存性は認められず、DLT は認められなかった。また、発現した副作用は全て回復した。国内第 II 相臨床試験(OBP101JP 試験)では、根治的食道切除術及び根治的化学放射線療法の対象とならない局所進行食道癌患者を対象に有効性及び安全性が確認された。これに基づき、2025 年 12 月に製造承認申請を行い、2026 年 6 月に「根治切除及び化学放射線療法の適応とならない食道癌」を効能、効果又は性能として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) テロメライシン®の構造は、ヒトアデノウイルス 5 型を基本骨格として構築されている¹⁾。E1 遺伝子は、E1A、IRES(内部リボソーム侵入部位)配列及び E1B とこれらの上流に挿入されたヒトテロメラーゼ逆転写酵素(*hTERT*)プロモーターからなる発現カセットで置換されている。

テロメライシン®は、E1A と E1B 遺伝子のプロモーターとして *hTERT* プロモーターが組み込まれていることで *hTERT* 活性のある細胞でのみ感染後に増殖するという性質を有しており、この性質を利用して腫瘍内に直接テロメライシン®を注入することにより癌細胞に感染し、感染後に *hTERT* 活性の高い癌細胞で特異的に増殖して腫瘍を特異的に破壊する。

- 1) 癌細胞では *hTERT* の mRNA の発現が高いこと、逆に正常細胞ではその発現は抑制されていることが知られている。テロメライシン®を細胞に感染させると、TgDNA 由来の E1A タンパク質が発現して増殖を起こす。
- 2) 15 種類の癌細胞株におけるテロメライシン®の細胞傷害作用が確認された。
- 3) H1299 ヒト肺癌細胞株マウス皮下移植モデル及び TE-8 ヒト食道癌細胞株マウス皮下移植モデルにおいて、テロメライシン®の抗腫瘍効果が確認された。
- 4) ヒト癌細胞は、放射線の照射により、Coxsackie Adenovirus Receptor (CAR) の発現が増加し、癌細胞へのテロメライシン®の取り込みが増加することが示された。テロメライシン®と放射線

I. 概要に関する項目

照射の併用では、ヒト肺癌細胞株 (A549) 及び食道癌細胞株 (TE-8、SEG1) に対する相乗的な細胞傷害作用が確認された。さらに、これらの細胞株を移植した担癌マウスモデルにおいて、それぞれの単独療法を上回る抗腫瘍効果が確認された。

(「IV. 製品に関する項目」及び「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

- (2) 根治的食道切除術及び根治的化学放射線療法の対象とならない 37 例の cStage II 及び cStage III の食道癌患者が登録された国内第II相臨床試験において、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 週までの局所完全奏効率[90%信頼区間]は、41.7[27.7, 56.7]%(15/36 例)であった。また、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局所完全奏効率[90%信頼区間]は、50.0[35.3, 64.7]%(18/36 例)であった。

(「V. 治療に関する項目」参照)

- (3) テロメライシン[®]に関連する重大な副作用として、リンパ球数減少 (29.2%) 及びリンパ球減少症 (7.7%) があらわれることがある。また、食道炎 (食道穿孔、食道潰瘍)、縦隔炎 (頻度不明) がまれにあらわれることがある。

詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)

3. 製品の製剤学的特性

テロメライシン[®]の使用にあたっては、カルタヘナ法^{注)}に基づき承認された第一種使用規程を遵守する必要がある(「VIII.12.その他の注意」及び「XIII.2.その他の関連資料」参照)。

注) 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

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
適正使用推進のために作成されている資材	有	テロメライシン [®] 適正使用ガイド テロメライシン [®] による治療を受ける患者さんとそのご家族へ (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
遺伝子組換え生物等の第一種使用規定	有	「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照
最適使用推進ガイドライン	—	現時点で最適使用ガイドラインは策定されていない。

I. 概要に関する項目

保険適用上の留意事項通知	—	現時点で保険適用上の留意事項通知は発出されていない。
--------------	---	----------------------------

本品は 2019 年 4 月 8 日付で先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ、対象品目に指定された[先駆け審査(30 再)第 1 号]。

本品は「根治切除及び化学放射線療法の適応とならない食道癌」を予定効能・効果として 2025 年 12 月 12 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定(指定番号:(R7 再)第 39 号)を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

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こと。

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テロメライシン®注

(2) 洋名

Telomelysin®

(3) 名称の由来

ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (*hTERT*) プロモーターに由来する“telome”に腫瘍溶解性 (Tumor Lysis) に由来する“lysine”を組み合わせ「テロメライシン」とした。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

スラタデノツレブ

(2) 洋名(命名法)

Suratadenoturev (INN)

(3) ステム(stem)

-*adeno*:-*adenovirus vector*

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名(命名法)又は本質

本品は、ヒトアデノウイルス 5 型ゲノムの *E1* 遺伝子領域を *hTERT* 遺伝子プロモーター配列、*E1A* 遺伝子、*IRES* 配列、及び *E1B* 遺伝子が結合された発現カセットで置換された約 37,000 塩基対の 2 本鎖線状 DNA ゲノムを持つ、腫瘍溶解性アデノウイルスである。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

OBP-301

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明からわずかに白濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH: 7.7~8.3

2. 主成分の各種条件下における安定性

長期保存試験において-80℃±10℃の保存条件下で 18 箇月保存した結果、いずれの測定値においても経時的変化及び変動を示さなかった。

3. 主成分の確認試験法, 定量法

確認試験方法: 制限酵素マッピング

定量法: ウイルス粒子濃度

IV. 製品に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

融解して目視するとき、無色澄明からわずかに白濁した液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:7.7～8.3

(5) その他

該当しない

2. 製品の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

本品は、1バイアル(2 mL)中^{注1)}に次の成分を含有する。

成分		含量
主成分	スラタデノツレブ	2×10^{12} vp
副成分	濃グリセリン	63 mg
	トロメタモール	4.9 mg
	塩化ナトリウム	8.8 mg
	ポリソルベート 80	0.43 mg
	L-ヒスチジン	6.2 mg
	トレハロース水和物	88 mg
	塩酸	適量

主成分の製造工程では、ヒト子宮頸部腺癌由来細胞株 HeLa S3 細胞及びウシ乳由来カゼイン酸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 2 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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製品に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製品の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存形態	保存条件	試験期間	結果
長期保存試験	ガラスバイアル	-80℃±10℃	18 箇月	変化なし
苛酷試験		-20℃±5℃	4 週間	
		-170℃±10℃	4 週間	

7. 調製法及び解凍後の安定性

試験	保存形態	保存条件	試験期間	結果
使用時安定性試験	ガラスバイアル	室温	4 時間	変化なし

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

IV. 製品に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

2 mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスバイアル

臭化ブチルゴム栓

アルミキャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

1. 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

(解説)

食道癌に対する根治治療には、外科的切除と化学放射線療法の二つがあります。外科的切除は身体への侵襲性が高く、非外科的治療を選択する場合は化学放射線療法が標準治療と位置づけられています。5-FU とシスプラチンによる標準化学療法に 50～60 Gy の放射線照射を併用するレジメンが汎用されています。化学療法薬は腎臓をはじめとする臓器の機能障害を引き起こす可能性があります。高齢や全身状態の低下を理由に外科的切除や化学放射線療法を受けることが困難な食道癌患者には放射線単独療法が選択されますが、その治療成績は満足できるレベルではありません。テロメライン®と放射線療法の併用は、上記のように治療選択肢が限られた食道癌患者に対する安全性と有効性を兼ね備えた新たな治療法となる可能性があることから、「根治切除及び化学放射線療法に適応とならない食道癌」を効能、効果又は性能に設定しました。

2. 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、「17.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。

(解説)

本品の目的は通過障害の改善等の局所治療であり、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を理解した上で、本品以外の治療の実施についても慎重に検討してください。

3. 用法及び用量又は使用方法

(1) 用法及び用量又は使用方法の解説

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。

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験では、本品を上部消化管内視鏡下に 1 回あたり $1 \sim 2 \times 10^{12}$ vp の範囲で、病変全体に薬液が行き渡るように 1 か所あたり 0.2 mL を目安として 5～10 か所に分割し腫瘍内投与(初回と 2 回目は 17(±2) 日間隔、2 回目と 3 回目は 14(±2) 日間隔で投与)しました。

V. 治療に関する項目

放射線療法は本品初回投与の3日後に開始し、1日あたり2.0 Gyで週5日、約6週間にわたり継続しました。

【国内第Ⅱ相臨床試験の投与スケジュール】



(2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

各種進行固形癌に対する海外第Ⅰ相臨床試験ではテロメライシンの3用量(1×10^{10} vp/腫瘍、 1×10^{11} vp/腫瘍、及び 1×10^{12} vp/腫瘍)を単剤で投与した。また、国内第Ⅰ相臨床試験では放射線療法を併用しながら2用量(1×10^{11} vp/投与の3回投与、及び 1×10^{12} vp/投与の3回投与)を投与した。いずれの試験も安全性評価を主要目的として実施した。いずれの試験においても、DLTは認められなかった。また、限られた有効性評価項目を副次的評価項目として評価したが、有効性の用量依存性を示唆する所見は認められなかった。

国内第Ⅱ相臨床試験では、 1×10^{12} vp/mLのテロメライシンを投与病変の大きさや数に応じて1回当たりの投与量を1 mLから2 mLの範囲で調製した。局所効果及び総合効果に用量依存性は示唆されなかった。

安全性を評価するために、放射線療法を併用しながら内視鏡下にテロメライシンを食道癌内に直接投与した国内第Ⅰ相臨床試験では、用量制限毒性は認められず、 1×10^{12} vp/投与×3回投与の忍容性・安全性が確認された。 1×10^{12} vp/mLのテロメライシンを1～2 mLの用量で3回投与した国内第Ⅱ相臨床試験でも忍容性に懸念を抱かせるような有害事象は報告されず、放射線療法と併用しながら内視鏡下に $1 \sim 2 \times 10^{12}$ vp/投与のテロメライシンを食道癌原発巣に3回投与する用法・用量は安全性の面から妥当であると判断した。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

- (1) 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。
- (2) 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。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認時評価資料として提出した臨床試験一覧

試験名	実施国 開発の相	対象	治験製品／投与／用法・用量	症例 数	主目的
OBP-301-001	米国 I 相	標準的な治療の適用が困難な各種固形癌患者	テロメライシン®/腫瘍内投与 ①コホート 1: 1×10^{10} vp ②コホート 2: 1×10^{11} vp ③コホート 3: 1×10^{12} vp ④コホート 4: 1×10^{12} vp $\times$ 5 回[qw]	24 例*	安全性 用量設定 薬物動態 有効性
TL04001	日本 I 相	標準的な治療の適用が困難な食道癌患者	テロメライシン®/内視鏡下腫瘍内投与/ ①コホート 1: 1×10^{11} vp $\times$ 3 回[Day 1, 18, 32]+放射線療法 ②コホート 2: 1×10^{12} vp $\times$ 3 回[Day 1, 18, 32]+放射線療法	6 例	放射線併用 安全性 有効性 用量設定
OBP101JP (TL04002)	日本 II 相	局所進行食道癌患者	テロメライシン®/内視鏡下腫瘍内投与/ $1 \sim 2 \times 10^{12}$ vp $\times$ 3 回[Day 1, 18, 32]+放射線療法	37 例	有効性 安全性

*登録された 24 例のうち 2 例はテロメライシン®未投与であった

(2) 臨床薬理試験

「VII.7.排出」参照

(3) 用量反応探索試験

海外第 I 相臨床試験 (OBP-301-001)¹⁾

表 題	Telomerase 特異的複製能を有する腫瘍溶解ウイルスであるテロメライシン®を種々の固形腫瘍に腫瘍内投与する第 I 相用量漸増試験
目 的	1. 主要目的: (1) 進行固形癌患者に対しテロメライシン®を用量漸増的に単回腫瘍内投与した時の安全性を検討した。 (2) 進行固形癌患者に対しテロメライシン®を用量漸増的に反復腫瘍内投与した時の安全性を検討した。 2. 副次的目的:

V. 治療に関する項目

	(1) 血液中及び癌病変中におけるテロメライシン®の薬物動態及び薬力学を検討した。 (2) テロメライシン®の腫瘍内投与に対する液性免疫反応を検討した。 (3) テロメライシン®の腫瘍内投与による抗腫瘍活性を検討した。
治験方法	各患者は以下のコホートのいずれかに組み入れられ、テロメライシン®の腫瘍内への単回又は反復投与を受けた。 投与後 28 日間の最終観察期間において当該用量段階での安全性及び忍容性が確認されるまで、次の用量段階での投与は開始しなかった。最大耐用量 (MTD) に達しない限り、最大で 5×10^{12} vp/腫瘍まで用量漸増することとした。もし単回投与での最高用量 (コホート 3) で MTD に達しなければ、反復投与 (コホート 4) を追加することとした。 1. テロメライシン®単回投与 (1) コホート 1: 1×10^{10} vp/腫瘍、単回投与 (n=3) (2) コホート 2: 1×10^{11} vp/腫瘍、単回投与 (n=3) (3) コホート 3: 1×10^{12} vp/腫瘍、単回投与 (n=3、最大 9) 2. テロメライシン®反復投与 コホート 4: 1×10^{12} vp/腫瘍、5 回投与 (n=3、最大 6)
対 象	標準的な治療の適用が困難な各種進行固形癌患者
被験者数	最大で 24 例の登録を計画した。
主な選択基準	以下に示すすべての基準を満たす患者を適格とした。 (1) 組織学的検査又は細胞学的検査で進行固形癌であると確認された。 (2) 悪性腫瘍に対して標準的な化学療法及び/又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、他に治療の選択肢がなかった。 (3) 適切な評価方法を用いて測定可能な病変を有していた。 (4) 投与部位の腫瘍面積が 1 cm^2 超、25 m^2 未満であった。 (5) Karnofsky Performance Status が 70%以上であった。 (6) 以下の臨床検査項目を含む患者の血液学的状態、血液凝固状態、腎機能、肝機能が許容範囲内であった患者。 血液学的検査: 絶対好中球数 $> 1,500/\mu\text{L}$、ヘモグロビン $> 9 \text{ g/dL}$、血小板数 $> 100,000/\mu\text{L}$、INR < 2.0 かつ PTT 基準範囲内 腎機能: クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ 肝機能: AST 及び ALT $< 1.5 \times$ 基準値上限、総ビリルビン $< 2.0 \text{ mg/dL}$
主な除外基準	以下に記載する除外基準のいずれかに抵触する患者は除外した。 (1) 本治験製品の投与前 3 週間以内に化学療法剤を受けた患者 (ニトロソウレアならびにマイトマイシン C に関しては 6 週間以内)。

V. 治療に関する項目

	(2) 本治験製品の投与前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の増大が確認された患者。 (3) 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かった)。 (4) 肝臓組織の 50%超が腫瘍組織で占められていることが線等の検査で確認できた。 (5) コントロール不良の糖尿病、HIV 感染症を含む活動性又は慢性の感染症を有していた。ただし無症候性保菌者は除外。 (6) 2週間以内にウイルス感染症候群と診断された。 (7) 造血器腫瘍を併発していた(例:慢性リンパ球白血病、非ホジキンリンパ腫)。 (8) 活動期にある関節リウマチ又は自己免疫疾患を有していた。 (9) 本試験開始4週間以内に、グルココルチコイド(≤ 5 mg prednisone)、シクロスポリン、又はそれらに準ずる全身性免疫抑制剤の治療を慢性的に必要としていた。注記:10日間以内のグルココルチコイドの使用は許容された(例:嘔気のコントロール)
評価項目	1. 安全性評価項目 (1) 有害事象 (2) 用量制限毒性(Dose-Limiting Toxicity[DLT]) テロメライシン®を投与後 28 日以内に以下のいずれかの事象が 2 回発生した場合、DLT と定義した。 ① NCI-CTCAE (第3版)による Grade 4 の血液毒性でテロメライシン®投与に関連したもの ② Grade 3 の非血液毒性でテロメライシン®投与に関連したもの これらの基準を満たす有害事象は、科学的審査委員会が DLT とみなすかどうかを決定した。 (3) 臨床検査値 (4) 特殊検査値 サイトカイン(IL-6、IL-10、IFN-γ)、血中ウイルス量、免疫表現型(CD4、CD8、NK)、ウイルスアッセイ(HPV18、E6/E7 タンパク質)の検査が含まれた。 (5) バイタルサイン (6) 理学的所見 (7) 併用薬 (8) 中和抗体 (9) 生検検査

V. 治療に関する項目

	生検検体中の <i>hTERT</i> mRNA、ならびに E1A タンパク質及び Hexon タンパク質を測定した。 (10) 心電図及び胸部 X 線検査 2. 有効性評価項目 (1) Karnofsky Performance Status (2) 腫瘍サイズ (3) RECIST による腫瘍評価 (4) 奏効期間 (5) 病勢安定期間 (6) 奏効に至るまでの期間 3. 薬物動態評価項目 血液、唾液、喀痰、及び尿中のテロメライシン®ゲノム
解析計画	1. 解析対象集団 本試験での解析対象集団を以下に示した。 (1) 最大解析対象集団 (Full Analysis Set[FAS]): テロメライシン®の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者からなる集団を指す。 (2) 安全性評価対象集団 (Safety Evaluable Set[SES]): 試験開始前データ及び少なくとも 1 回のテロメライシン®投与後来院データの両方を有する、テロメライシン®の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者からなる集団を指す。 (3) 有効性評価可能集団 (Efficacy Evaluable Set[EES]): 重大なプロトコル違反がなく、試験開始前データ及び Visit 6、7、8 のうち少なくとも 1 回の来院データを有する、テロメライシン®の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者からなる集団を指す。 2. 安全性及び有効性解析 標準的な統計学的手法を用いてすべてのデータを解析した。離散データについては、被験者数及び割合を用いて要約し、連続データについては平均値、標準偏差値、95%信頼区間、最小値、及び最大値を用いて要約した。p 値が 0.05 以下の場合には統計学的に有意であるとした。
結 果 患者背景	本試験には 24 例が登録され、そのうち 22 例の被験者が少なくとも 1 回のテロメライシン®投与を受けた。投与を受けなかった 2 例のうち、1 例はスクリーニング中に病勢進行が認められた。他の 1 例はスクリーニング中に本試験参加のための保険償還が拒否されたためにテロメライシン®の投与を受けなかった。22 例中 5 例は病勢進行により試験を早期中止した。 テロメライシン®投与を受けた被験者 22 例の年齢の平均値(±標準偏差)は 57.1

V. 治療に関する項目

	(± 11.7)歳であり、女性が 13/22 例(59.1%)を占めた。腫瘍の存在部位は、頭頸部が 8/22 例(36.4%)で最も多かった。腫瘍サイズの平均値($\pm$標準偏差)及び中央値[範囲]は、それぞれ 3.4(± 1.7)cm 及び 3.1[1.0–7.6]cm であり、コホート間で著明な差は認められなかった。前治療歴の組み合わせとして最も多かったのは、13/22 例(59.1%)で報告された「手術、放射線療法、及びその他の治療」であった。 「放射線療法」を受けた 15/22 例(68.2%)のうち、7/22 例(31.8%)が完全奏効と判定され、「その他の治療」を受けた 19/22 例(86.4%)のうち、5/22 例(22.7%)が完全奏効と判定された。
結 果 安 全 性	1. 有害事象 テロメライシン®投与を受けた全被験者に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。ほぼすべての有害事象は対症療法によって管理可能であった。また、有害事象のために本試験を中止した被験者は認められなかった。 テロメライシン®と関連あり(「Possibly」又は「Probably」と判定された有害事象のうち、20%以上の被験者に発現したのは、「注射部位疼痛」及び「発熱」が各 9/22 例(40.9%)、「疲労」及び「悪寒」が各 8/22 例(36.4%)、「疼痛」、「関節痛」及び「筋肉痛」が各 5/22 例(22.7%)であった。 テロメライシン®と関連あり(「Possibly」又は「Probably」と判定されたほとんどの有害事象の重症度は「軽度(mild)」であった。「重度(severe)」と判定されたのは、「リンパ球減少症」、「疼痛」、及び「筋骨格痛」の各 1 件ずつであり、これら 3 件の有害事象はすべてコホート 4 で発現した。 2. 用量制限毒性 DLT の発現は認められなかった。 3. 死亡 治験薬投与期間の間に死亡した被験者は認められなかった。 4. その他の重篤な有害事象 5 例の被験者に 9 件の重篤な有害事象(SAE)が発現した。SAE はコホート 3 又はコホート 4 に発現しており、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」が発現し、コホート 4 では「腹痛」、「腹水」、「神経痛」、「失神」、及び「低血圧」が発現した。
結 果 有 効 性	1. Karnofsky Performance Status Score ベースラインでの Karnofsky Performance Status Score(以下、「KPS」と略記する)の中央値は、コホート 1、2、及び 3 で「90」であり、コホート 4 のみ「80」であった。本試験には極めて進行した状態の悪性腫瘍を有する被験者が登録されたが、試験中の KPS の変化はごくわずかであった。

V. 治療に関する項目

	2. 腫瘍サイズ テロメライシン®を投与した腫瘍病変の長径を用いて腫瘍サイズを測定し、治療前からの腫瘍サイズの変化率を算出した。腫瘍サイズをコホート 1、2、及び 3 では治療前、Day 28、及び Day 56 に測定し、コホート 4 では治療前、Day 28、Day 56、及び Day 84 に測定した。 9/22 例 (41%)において、投与後のいずれかの時点で投与病変の縮小が認められた。Day 28時点でコホート別に腫瘍サイズ平均値を算出したところ、コホート1、2、及び3で腫瘍の縮小が認められたが、コホート4では腫瘍増大を示した。 3. 効果判定 テロメライシン®を投与した病変の投与後の腫瘍サイズが得られた 17 例中 15 例の効果判定が「安定」と判定され、「完全奏効」及び「部分奏効」と判定された被験者は認められなかった。2 例は投与後 1 カ月以内に「病勢進行」と判定された。
--	--

V. 治療に関する項目

国内第 I 相臨床試験 (TL04001)²⁾

表 題	標準的な治療の適用が困難な食道癌患者を対象としたテロメライシン®・放射線併用療法による第 I 相臨床試験
目 的	1. 主要目的 テロメライシン®と放射線療法の併用療法の忍容性及び安全性を評価した。 2. 副次的目的 テロメライシン®と放射線療法の併用療法による治療効果を検討した。
治験方法	標準的な治療の適用が困難な食道癌患者を対象にテロメライシン®と放射線療法の併用療法の忍容性及び安全性を評価し、治療効果を探索的に検討した。 1. テロメライシン® 本治験の投与群は以下のとおり設定し、各患者はいずれかの投与群に組み入れられ、放射線療法併用下でテロメライシン®の腫瘍内投与を 3 回受けた。 テロメライシン®の低用量から高用量へ移行する際の妥当性の判断は、効果安全性評価委員会により行われ、安全性観察期間開始後 4 週目 (Day 71) までのデータに基づき判断された。 (1) テロメライシン®低用量群: 1×10^{11} vp/投与 (2) テロメライシン®高用量群: 1×10^{12} vp/投与 Day 1、Day 18、及び Day 32 の計 3 回にわたり、治療対象病変に対して、各回の総投与量 1 mL のテロメライシン®を直接注入した。 2. 放射線療法 テロメライシン®低用量群・高用量群ともに、Day 4 から放射線療法期間終了日 (Day 43) まで、2.0 Gy/day、週 5 回の放射線照射で総照射線量 60 Gy を、通常の照射による外部照射放射線療法装置により行った。なお、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に設定した。
対 象	標準的な治療の適用が困難な食道癌患者
被験者数	最小で 6 例、最大で 12 例の登録を計画した。
主な選択基準	以下に示すすべての基準を満たす患者を適格とした。 (1) 原発巣又は転移巣が、組織学的又は細胞診により食道癌であると確認された患者。ただし、頸部食道癌を除いた。 (2) 直視下、内視鏡、超音波下、又は経皮的に穿刺可能で、テロメライシン®を治療対象病変に局所注入が可能な患者。なお、テロメライシン®の投与は原発巣だけでなく、転移巣にも投与可能とした。 (3) ECOG Performance Status Score が以下の患者。 (4) 外科的切除を受けることが困難又は拒否した患者。 (5) 標準的な化学療法を受けることが困難又は拒否した患者。

V. 治療に関する項目

	(6) スクリーニング期間の検査値が以下の基準を満たした患者。 ① 血清クレアチニン: 基準範囲上限の 2.5 倍以下 ② AST (GOT): 基準範囲上限の 2.5 倍以下 ③ ALT (GPT): 基準範囲上限の 2.5 倍以下 ④ 総血清ビリルビン: 2.0 mg/dL 以下 ⑤ ヘモグロビン: 8.0 g/dL 以上 ⑥ 血小板数: 100,000/mm³ 以上 ⑦ 好中球数: 1,000/mm³ 以上
主な除外基準	以下に記載する除外基準のいずれかに抵触する患者は除外した。 (1) 活動性で治療を要する重複癌を有した患者 (同時性重複癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。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を含めなかった)。 (2) 登録前 4 週間以内に未承認薬の臨床試験に参加していた患者又は参加中の患者、及び本治験中に他の未承認薬の臨床試験に参加を予定していた患者。 (3) 登録前 4 週間以内に化学療法を実施した患者。 (4) 免疫チェックポイント阻害剤等の癌免疫療法の治療歴を有した患者。 (5) 治療対象病変に対する放射線療法の治療歴を有した患者。 (6) 全身的治疗を要する活動性の感染症を有した患者。 (7) NYHA 心機能分類が III 度又は IV 度に該当した患者。 (8) 末期腎不全と診断されていた、又は透析を要した患者。 (9) 同意取得時に非局所的副腎皮質ステロイドを使用していた患者。ただし、低用量 (経口プレドニゾロン 10 mg/day 以下に相当) を慢性疾患に使用している場合はこの限りではない。 (10) 自家又は同種移植又は組織移植歴を有した患者。 (11) HBs 抗原、HCV 抗体及び HIV 抗原抗体検査のうち、いずれかが陽性の患者。
評価項目	1. 主要評価項目 治療期間及び安全性観察期間における DLT 発現割合及び有害事象発生割合を評価し、テロメライシン®と放射線療法の併用療法の忍容性及び安全性を確認した。 2. 副次的評価項目 (1) 治療対象病変の腫瘍縮小効果 テロメライシン®投与開始から 18 週目までの間に、治験薬投与対象病変の腫瘍縮小効果を評価した。

V. 治療に関する項目

	(2) 腫瘍縮小効果 治験薬投与開始から 18 週目までの間に、RECIST v1.1 で定義される最良総合効果を腫瘍縮小効果として評価した。 (3) 病理組織学的検討 スクリーニング期間時、Day 71 及び Day 127 に治験薬投与対象病変から生検により採取した癌組織を用いて、ヘマトキシリン・エオジン染色で組織学的検査を行った。また、必要に応じて、抗 E1A 抗体又は抗ヘキソン抗体等を用いて免疫組織学的染色を行いテロメライシン®の分布状況を検討した。 3. 探索的評価項目 (1) 腫瘍免疫学的評価 腫瘍浸潤リンパ球の解析を行うことで本品の腫瘍免疫学的効果を探索的に評価した。 (2) ウイルスの体内分布及び排出評価 本品の血液、尿、唾液、喀痰、糞便中テロメライシンゲノム濃度とアデノウイルス中和抗体の血中濃度を評価した。
解析計画	1. 解析対象集団 本試験での解析対象集団を以下に示した。 (1) Safety Analysis Set (SAS) 本試験に登録され、テロメライシン®を 1 回以上投与されたすべての被験者集団。 (2) Evaluation set for DLT テロメライシン®を 3 回投与され DLT 評価のためのデータが得られた被験者集団。ただし、投与回数が 3 回未満であっても、DLT が発現した場合は評価対象とした。 (3) Full Analysis Set (FAS) SAS のうち、以下に該当する被験者を除いた被験者集団。 ① 適格性の基準に違反することが登録後に判明した被験者。 ② 登録後に有効性に関するデータがない被験者。 (4) Per Protocol Set (PPS) FAS のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱がない被験者集団。 2. 主要評価・副次評価 (1) 主要評価 治療期間及び安全性観察期間における DLT 発現割合及び有害事象発生割合を評価した。有害事象を器官別大分類及び基本語ごとに発現例数を集計し、発生割合とその 95%信頼区間を推定した。同様に重症度別有害事象及び副作用の集計を行った。

V. 治療に関する項目

	(2) 副次評価 最良総合評価について集計し、完全奏効率、奏効率とその 95%信頼区間を求めた。
結 果 患者背景	本試験には、低用量群及び高用量群に各 3 例、全体で 6 例の被験者が登録された。 6 例の年齢中央値[範囲]は 81.5[66- 85]歳であり、低用量群と高用量群の年齢中央値はそれぞれ 82.0 歳と 79.0 歳であり、両群間で同様の値であった。6 例すべてが男性であった。食道癌の診断から本試験 Day 1 までの期間の中央値[範囲]は、51.0[8-127]日であり、低用量群では 51.0[32-73]日で、高用量群では 67.5[8-127]日であった。 6 例すべて扁平上皮癌の成分を有し、1/6 例(16.7%)が腺癌の成分を有していた。ベースライン時の UICC-TNM v.7 による cStage は、IA が 2/6 例(33.3%)であり、IB、IIB、IIIA、及び IIIB が各 1/6 例(16.7%)であった。T 因子では、T1b が 3/6 例(50.0%)であり、T2 が 1/6 例(16.7%)で、2/6 例(33.3%)が T3 であった。
結 果 安 全 性	1. 有害事象 すべての被験者に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。複数の被験者に発現した有害事象として、「発熱」及び「リンパ球数減少」が各 5/6 例(83.3%)に発現し、「食道炎」及び「体重減少」が各 2/6 例(33.3%)に発現した。 4/6 例(66.7%)に Grade 3 以上の有害事象が発現した。Grade 4 の有害事象は 1/6 例(16.7%)に発現した「リンパ球数減少」及び「低ナトリウム血症」であった。Grade 3 の有害事象として、「リンパ球数減少」が 3/6 例(50.0%)に発現し、「膀胱癌」が 1/6 例(16.7%)に発現した。Grade 3 及び Grade 4 の有害事象のうち、すべての「リンパ球数減少」が副作用と判定され、「低ナトリウム血症」及び「膀胱癌」はテロメライン®と因果関係なしと判定された。 すべての被験者に少なくとも 1 件の副作用が発現した。最も発現頻度が高かった副作用は「発熱」及び「リンパ球数減少」であり、各 5/6 例(83.3%)に認められた。それ以外に複数の被験者に発現した副作用は認められなかった。テロメライン®投与量と副作用発現頻度の間に用量依存性は認められなかった。副作用はすべて回復した。副作用である「発熱」の重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。副作用である「リンパ球数減少」の重症度は、Grade 2 が 1/6 例(16.7%)、Grade 3 が 3/6 例(50.0%)、及び Grade 4 が 1/6 例(16.7%)であった。Grade 3 の 1 例を除き、他の 4 例の「リンパ球数減少」はテロメライン®と放射線療法の両方と因果関係ありと判断された。 2. 用量制限毒性 本試験において、DLT の発現は認められなかった。したがって、放射線療法併用

V. 治療に関する項目

	下でのテロメライシン®最大耐量は 1×10^{12} vp 又はそれ以上の用量と考えられた。 3. 死亡 本試験において、死亡例は認められなかった。 4. その他の重篤な有害事象 1/6 例 (16.7%) に 1 件の重篤な有害事象が発現した。低用量群の 1 例が Grade 3 の「膀胱癌」を発現し、テロメライシン®と放射線療法のいずれとも因果関係のない重篤な有害事象と判定された。 テロメライシン®投与の中止又は変更に至る有害事象は認められなかった。
結 果 有 効 性	1. 治療対象病変の腫瘍縮小効果 テロメライシン®投与病変のベースラインでの腫瘍径中央値[範囲]は、40.0[30～50]mm であった。 テロメライシン®投与病変の最良局所効果は、4/6 例 (66.7%) が CR であり、他の 2/6 例 (33.3%) が non-CR/non-PD であった。 2. 腫瘍縮小効果 4/6 例 (66.7%) は、テロメライシン®投与病変である 1 個の非標的病変を有していた。他の 2 例のうち、1 例はテロメライシン®投与病変の他にリンパ節に 2 個の非標的病変と 1 個の標的病変を有しており、他の 1 例はテロメライシン®投与病変の他にリンパ節に 1 個の非標的病変を有していた。 RECIST v1.1 による最良総合効果は、CR が 2/6 例 (33.3%)、PR が 1/6 例 (16.7%)、及び non-CR/non-PD が 3/6 例 (50.0%) であった。したがって、CR 率は 33.3%であり、奏効率は 50.0%であった。 3. 探索的評価 生検検体を用いて腫瘍の免疫学的評価を実施した。テロメライシン®投与後に、癌組織及び非癌組織において CD1a+細胞がわずかに増加する傾向を示し、CD8+T 細胞も増加する傾向を示した。CD4+T 細胞は、テロメライシン®投与後に減少した被験者と増加した被験者が存在した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第 II 相臨床試験 (OBP101JP)³⁾

表 題	局所進行食道癌患者を対象としたテロメライシン®・放射線併用療法による第 II 相試験
目 的	(1) 局所進行食道癌患者に対する放射線療法との併用によるテロメライシン®の有効性を、局所完全奏効率を主要評価項目として検討した。 (2) 局所進行食道癌患者に対する放射線療法との併用によるテロメライシン®の

V. 治療に関する項目

	安全性を検討する。
試験 デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
対 象	局所進行食道癌患者
被験者数	37 例の登録を計画した。
主な選択 基 準	(1) 食道原発巣の内視鏡生検にて、組織学的に食道癌(扁平上皮癌、腺癌等)と診断されており、局注可能な病変を有する。 (2) 食道病変(原発巣、食道壁内転移、上皮内伸展)の中心が胸部食道内(UICC-TNM 第 8 版)に存在する。ただし、病変の中心が食道胃接合部(内視鏡で確認される柵状血管の下端若しくは胃粘膜ひだの上縁)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する。なお、食道病変は単発、多発を問わない。 (3) 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 及び腺癌の cT1N1、cT2-3N0-1。 (4) ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) が 0～2。 (5) スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準を満たしている。 － ヘモグロビン:8.0g/dL 以上 － 血小板数:100,000/mm³ 以上 － 好中球数:1,000/mm³ 以上 － リンパ球数:500/mm³ 以上 － 総ビリルビン:施設基準値上限の 1.5 倍以下 － AST、ALT:施設基準値上限の 3 倍以下 － ALP:施設基準値上限の 2.5 倍以下 (6) 根治的食道切除術の対象とならない。 (7) 根治的化学放射線療法の対象とならない。 (8) 前治療又は処置の終了日からベースラインまでに少なくとも以下の期間が経過している。 － 大手術:4 週間 － 輸血、造血因子製剤:2 週間 － 生ワクチン:4 週間 － 他の治験薬:4 週間
主な除外 基 準	(1) 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

V. 治療に関する項目

	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%以上相当の以下の病理病期のがんの既往も活動性の重複がんを含めない。 (2) 食道癌に対して過去に化学療法を実施していた。 (3) 過去に免疫チェックポイント阻害剤を使用していた。 (4) 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、照射野が本試験と重複する。 (5) ベースライン時に予定照射領域に難治性の感染又は炎症性疾患を有する。 (6) ベースライン時に全身的治療を要する活動性の感染症を有する。 (7) スクリーニング時に以下のウイルス学的検査で陽性を示す。 - HIV 抗体陽性である。 - HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体陽性である。 - HCV 抗体陽性である。 (8) NYHA 心機能分類が III 又は IV 度に該当する。 (9) 腎不全により透析を要する。 (10) 治験参加に不適と判断される臨床的に重大な肝疾患(ウイルス性、アルコール性又は他の肝炎等)の合併を有する。 (11) 治験参加に不適と判断される重大な肺疾患、強皮症、肺気腫又は画像上明らかな間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)の合併症又は既往を有する。 (12) 治験期間中に大手術が予定されている。 (13) 治験期間中に生ワクチンの接種が見込まれる。 (14) 治験期間中に継続的な免疫抑制性の治療を必要とする疾患(例:関節リウマチ)の合併を有する。 (15) 同意取得時に非局所的副腎皮質ステロイドを使用している。ただし、低用量(経口プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下相当)を慢性疾患に使用している場合はこの限りではない。 (16) 同種造血幹細胞移植又は臓器移植歴を有する。
試験方法	【用量】 1～2 mL (2 mL/vial [1×10^{12} vp/mL]) の範囲で、腫瘍の大きさ・数によって毎回の液量を決定した。ただし、1 mL を超える投与の安全性が確認されるまでは、本製品の初回投与液量が 1 mL の被験者において、2 回目以降 1 mL を超えて投与を行うことはできないこととした。 内視鏡下、約 2 週間間隔 (Day 1、Day 18 及び Day 32) で計 3 回実施した。

V. 治療に関する項目

	【投与方法】 局所麻酔下、咽頭麻酔下又は全身麻酔下にて実施した。本製品の1ヵ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ヵ所以上に投与を行うこととした。なお、本製品の投与は、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に対して行うものとし、毎回同一の病変に対して投与を行う必要はないこととした。ただし、リンパ節転移巣への投与は不可とした。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ヵ所(計1 mL)の投与を行うこととした。  図は治療スケジュールを示しています。横軸は時間経過を表す矢印で、縦軸は治療内容を示します。左側には「放射線療法 (週5日×約6週間)」と「テロメライシン®の投与」のラベルがあります。中央には「1回目」の投与ポイントがあり、その3日後に「放射線療法開始」の黄色い丸が示されています。その後、矢印の上には「1週目」から「6週目」までの黄色いボックスが並び、その下には「2回目」と「3回目」の投与ポイントが示されています。2回目と3回目の間には「概ね2週間間隔」と記載されています。
評価基準	【有効性評価項目】 (1) 主要評価項目:局所完全奏効(L-CR)率(中央判定) (2) 副次的評価項目: ① 局所完全奏効(L-CR)率(医師判定) ② 確定局所完全奏効(cL-CR)率(中央判定及び医師判定) ③ 完全奏効(CR)率(医師判定) ④ 確定完全奏効(cCR)割合(医師判定) ⑤ 奏効割合(ORR)(医師判定) ⑥ 確定奏効割合(cORR)(医師判定) ⑦ 局所無増悪生存期間(L-PFS)(中央判定及び医師判定) ⑧ 無増悪生存期間(PFS)(医師判定) ⑨ 局所無増悪期間(L-TTP)(中央判定及び医師判定) ⑩ 局所再発期間(中央判定及び医師判定) ⑪ 全生存期間(OS) ⑫ 食道通過障害の有無(嚥下障害スコア) ⑬ 局所著効(L-RR)率(中央判定) 【探索的評価項目】 局所進行食道癌患者に対する放射線療法との併用による本製品の体内分布及び排出。 【安全性評価項目】

V. 治療に関する項目

	① 有害事象(事象、発現割合、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE) v5.0 を用いて評価される重症度、発現時期) ② 臨床検査値・バイタルサイン・体重のベースライン値からの変化量 主な評価項目の判定基準 - 局所完全奏効(L-CR):『臨床・病理 食道癌取り扱い規約 第11版』(日本食道学会編、金原出版株式会社、2015年)「5 内視鏡による原発巣の判定規準」に従い、以下の①～④の所見をすべて満たした場合 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た。 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を認めなかった。 ③ 内視鏡検査にて、全食道が観察可能であった。 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)がなかった。 - 定局所完全奏効(cL-CR):4週間(28日)以上の間隔を空けて連続2回以上L-CRと判定された被験者が有効性解析集団に占める割合 - 局所著効(L-RR):L-CRではないが、治療前と比較すると腫瘍量が著明に減少し、肉眼形態によらず、病変の壁深達度がT1相当に縮小している場合に、生検病理診断の結果を問わず、内視鏡的に原発巣著効(L-RR)と判定した。 - 局所奏効(L-CR + Clinical L-CR + L-RR):内視鏡による局所有効性評価にて腫瘍が消失もしくは著明に縮小したと判定された集団 - 局所不完全奏効/安定(L-nonCR/nonPD):L-RRに相当しないnonCR/nonPD - 局所進行(L-PD):治療開始前、或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た場合、又は腫瘍の増大に伴う食道狭窄が増悪していた場合 - 完全奏効(CR):すべての標的病変及び非標的病変(食道癌原発巣も含む)が消失した(リンパ節転移巣については正常範囲以下に縮小した)と1回以上判定された場合 - 確定完全奏効(cCR):週(28日)以上の間隔で連続2回以上の総合効果CRが得られた場合 - 部分奏効(PR):標的病変の長径和が、ベースライン時の長径和に比して30%以上小さくなった場合 - 安定(SD):PRに該当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない場合
--	--

V. 治療に関する項目

	• 病勢進行(PD): 標的病変の長径和が、ベースライン以降に記録された最小の長径和に比して 20%以上大きくなった、かつ径和が絶対値でも 5mm 以上増加した場合 • 奏効割合(ORR): CR 又は部分奏効(PR: 標的病変の長径和がベースライン時の長径和に比して 30%以上縮小するとともに、非標的病変が進行しておらず、新規病変の出現が認められなかった場合、又は標的病変が CR で非標的病変が不完全奏効/安定であり、且つ新規病変の出現が認められなかった場合)であると 1 回以上判定された被験者が有効性解析集団に占める割合 • 確定奏効割合(cORR): 4 週間(28 日)以上の間隔を空けて 2 回連続して CR 又は PR と判定された被験者が有効性解析集団に占める割合 • 局所無増悪生存期間(L-PFS): 治験治療開始日から以下のいずれかが生じるまでの期間 ① L-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)を認めた場合。 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を認めた場合 ④ あらゆる原因による死亡が発生した場合 • 無増悪生存期間(PFS): 治験治療開始日から以下のいずれかが生じるまでの期間 ① L-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)を認めた場合 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を認めた場合 ④ CT 等の画像検査でリンパ節や遠隔臓器等に新たな転移又は増悪を認めた場合 ⑤ リンパ節や遠隔臓器等に、臨床的に明らかな新たな転移又は増悪を認めた場合 ⑥ あらゆる原因による死亡が発生した場合 • 全生存期間(OS): 治験治療開始日からあらゆる原因による死亡が発生するまでの期間
--	---

V. 治療に関する項目

	食道通過障害の有無:嚥下障害スコアにしたがって評価した 「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
解析計画	【解析対象集団】 (1) 安全性解析集団 (Safety Population[SP]): 本治験に登録され1度でも本製品が投薬されたすべての集団とした。 (2) 有効性解析集団 (Full Analysis Set[FAS]): SPのうち、登録後に食道癌でないことが判明した患者と、有効性評価ができなかった患者を除いた集団とした。有効性の主解析はFASとした。 (3) 治験実施計画書に適合した解析集団 (Per Protocol Set[PPS]): 有効性解析集団 (FAS)のうち、以下の基準に抵触する症例を除いた集団とした。 ① 24週時において主要評価項目が一度も測定されていない症例 ② 3回のテロメライシン®の投与又は2Gy/回の照射が30回行われていない症例 1. 有効性評価項目 (1) 主要評価: L-CR率を、本製品初回投与後24週までの局所治療効果の最良総合効果がL-CRである被験者のFASに対する割合として定義した。また、Clopper-Pearson法によるL-CR率の90%信頼区間を算出した。各臨床病期における治療効果を検討するため、探索的に、臨床病期別に同様の解析を実施した。 (2) 副次的評価: ① cL-CR率、L-RR率、CR率、cCR率、ORR、cORR 初めてL-CRが観察されてから、4週間(28日)以上の間隔をあけて、連続2回以上のL-Cが確認された被験者のFASに対する割合(cL-CR率)を集計した。また、本製品初回投与後24週までの局所治療効果の最良総合効果がL-RRである被験者のFASに対する割合(L-RR率)を算出した。さらに、本製品初回投与後24週までの治療効果の最良総合効果がCRである被験者のFASに対する割合(CR率)を算出した。初めてCRが観察されてから、4週間(28日)以上の間隔をあけて、連続2回以上のCRが確認された被験者のFASに対する割合(cCR率)を集計した。奏効はCR又はPRで定義され、ORRは一度でも奏効が得られた奏効例のFASに対する割合で定義した。なお、cORRは4週間以上の期間を空けて、2回以上連続して奏効が得られた奏効例のFASに対する割合で定

V. 治療に関する項目

	義した。 各項目の 90%信頼区間の推定には Clopper-Pearson 法を用いた。 ② L-PFS、PFS、L-TTP、局所再発期間、OS 各項目の分布を Kaplan-Meier 法により推定した。必要に応じて、中央値や時点生存割合を算出した。各項目の中央値の区間推定には Brookmeyer and Crowley 法を、時点 L-PFS 割合、時点 PFS 割合、時点 L-TTP 割合、時点全生存割合の区間推定には Greenwood の公式を用いた。 ③ 食道通過障害の有無 各被験者における各調査時点での嚥下障害スコアと食道通過障害の有無について一覧表を作成した。 2. 探索的評価項目 各被験者の各調査時点でのウイルスの体内分布及び排出評価の一覧表を作成した。 3. 安全性評価項目 安全性解析は SP を対象に集計した。 ① 有害事象、副作用、重篤な有害事象 副作用は、治験治療との因果関係が否定できない有害事象として定義した。有害事象は MedDRA 辞書を用いて読み替え、NCI-CTCAE v5.0 を用いて重症度分類した。 有害事象を器官別大分類 (SOC)、及び基本語 (PT) ごとに発現例数と割合を集計した。必要に応じて、重症度別、重篤度別に有害事象及び副作用の集計等を行うこととした。 ② 臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査) 血液学的検査及び血液生化学検査は、本製品の初回投与前 (ベースライン) から最終判定日までの測定時点ごと及びベースラインからの変化量の要約統計量 (症例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値) を求めた。 ③ 理学的検査 本製品の初回投与前からの一覧表を作成した。
--	---

V. 治療に関する項目

結 果 患者背景			安全性解析対象集団 N=37
	性別 n (%)	男性	29 (78.4)
		女性	8 (21.6)
	年齢 (歳)	平均値(標準偏差)	81.6 (6.0)
		中央値(最小値-最大値)	83.0 (62-91)
	身長 (cm)	平均値(標準偏差)	160.3 (8.1)
		中央値(最小値-最大値)	161.0 (144.0-179.6)
	体重 (kg)	平均値(標準偏差)	55.1 (10.5)
		中央値(最小値-最大値)	53.7 (40.4-92.5)
	BMI (kg/m ²)	平均値(標準偏差)	21.4 (3.2)
		中央値(最小値-最大値)	20.8 (16.6-31.4)
	ECOG PS n (%)	0	29 (78.4)
		1	7 (18.9)
		2	1 (2.7)
	病理組織型	扁平上皮癌	36 (97.3)
		腺癌	1 (2.7)
	cStage n (%)	cStage2	22 (59.5)
		cStage3	15 (40.5)
	T 因子 n (%)	T0	0 (0.0)
		T1	16 (43.2)
		T2	21 (56.8)
	N 因子 n (%)	N0	19 (51.4)
		N1	15 (40.5)
		N2	3 (8.1)
	M 因子 n (%)	M0	37 (100)
	食道腫瘍径 n (%)	50 mm 以上	20 (54.1)
		50 mm 未満	17 (45.9)
	周在性 n (%)	1/4 以下	7 (18.9)
		2/4	8 (21.6)
		3/4	10 (27.0)
		全周性	12 (32.4)
結 果 有 効 性	(1) 局所完全奏効(L-CR)率(中央判定) [主要評価項目:24 週の評価期間] 及び[規定された 18 ヶ月までの追跡期間中の腫瘍評価] 有効性解析集団 36 例のうち、24 週の評価期間中に中央判定で L-CR と判定さ		

V. 治療に関する項目

	れたのは15例であり、L-CR率(中央判定)は41.67%(15/36例)[90%信頼区間: 27.72%~56.69%]であった。 24週の評価期間において、有効性解析集団の2例(5.56%)が、中央判定でL-CRに相当する内視鏡観察所見であると判定されたもののL-CR判定時に生検病理検査が実施されなかったため、L-CRではなくClinical L-CRと判定された。なお、追跡期間中も12ヵ月及び18ヵ月の時点で腫瘍評価を行うよう治験実施計画書にて規定した。追跡期間中に新たに3例(8.33%)がL-CRと判定されたため、18ヵ月までのL-CR率(中央判定)は50.00%(18/36例)[90%信頼区間: 35.33%~64.67%]であった。 24週までのL-CR率[中央判定]90%信頼区間下限は27.72%であり閾値を上回らなかったが、18ヵ月までの試験全体での最終L-CR率[中央判定]90%信頼区間下限は35.33%であり閾値を上回った。24週までの結果で閾値を上回らず追跡期間に入ってから新たなL-CR判定被験者が認められて閾値を上回った原因は、テロメライシン®投与と放射線療法の併用によって生じた食道炎所見が、放射線単独治療に比べて遷延し、L-CR判定が可能となるタイミングが想定よりも遅くなったことであると考えられた。 (2) 局所奏効(「L-CR + Clinical L-CR + L-RR」)(中央判定)[追加解析] 本試験では、最良局所効果判定時に内視鏡画像中央判定委員会において内視鏡観察所見はL-CR判定規準を満たすと判断されたものの、内視鏡生検が未実施のため『取扱い規約』のL-CR判定規準を満たさない被験者を認めた。このような被験者は、L-CR[中央判定]集計には含めず、「Clinical L-CR[中央判定]」に含めて評価した。24週までのcL-CR率[中央判定]は10/36例(27.78%[90% CI:15.91% - 42.55%])であり、18ヵ月までの試験期間全体での最終cL-CR率[中央判定]は11/36例(30.56%[90% CI:18.18% - 45.47%])であった。24週までのL-RR率[中央判定]及び18ヵ月までの試験期間全体での最終L-RR率[中央判定]は、いずれも4/36例(11.11%[90% CI:3.89% - 23.65%])であった。「L-CR + Clinical L-CR + L-RR」の集団は治療によってテロメライシン®の投与病変が消失、ないしは著明に縮小していることから、これを「局所奏効」集団と定義して追加解析を実施した。この集団の24週までの局所奏効率[中央判定]は21/36例(58.33%[90% CI:43.31% - 72.28%])であり、18ヵ月までの試験期間全体を通しての最終局所奏効率[中央判定]は23/36例(63.89%[90% CI:48.83% - 77.15%])であった。
--	---

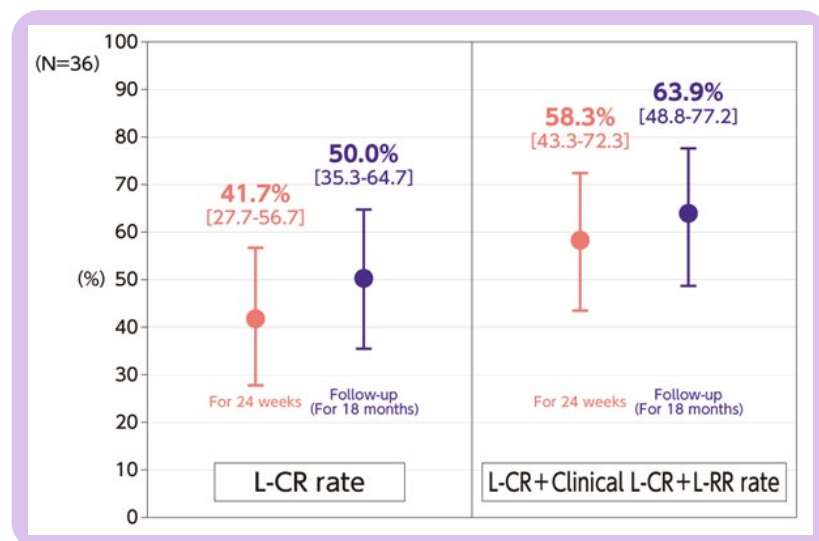
V. 治療に関する項目

最良局所総合効果[中央判定] FAS[N=36]

カテゴリー	被験者数(%[90%信頼区間])	
	24 週まで	18 カ月まで
L-CR	15 (41.67 [27.72 - 56.69])	18 (50.00 [35.33 - 64.67])
cL-CR	10 (27.78 [15.91 - 42.55])	11 (30.56 [18.18 - 45.47])
Clinical L-CR*	2 (5.56)	1 (2.78)
L-RR	4 (11.11)	4 (11.11)
L-CR+Clinical L-CR+L-RR	21 (58.33 [43.31 - 72.28])	23 (63.89 [48.83 - 77.15])
L-nonCR/nonPD	15 (41.67)	13 (36.11)
L-PD	0 (0.00)	0 (0.00)

*中央判定で L-CR に相当する内視鏡観察所見であると判定されたものの生検病理検査が欠測した被験者は Clinical L-CR と判定された。Clinical L-CR は『日本食道学会編 食道癌取り扱い規約 第 12 版』の定義に従えば L-RR に包含されるが、本稿の記載では、注記した場合を除き、内視鏡中央判定委員会判定結果の記載方法に従って L-RR に Clinical L-CR を含めず、それぞれを区別して記載した。

局所完全奏効(L-CR)率(中央判定)及び局所奏効(L-CR + Clinical L-CR + L-RR)率(中央判定)



V. 治療に関する項目

(3) 完全奏効(CR)率及び奏効割合(ORR) (医師判定)

有効性解析集団 36 例のうち、24 週の評価期間中に医師判定で CR と判定されたのは 13 例であり、CR 率(医師判定)は 36.11%(13/36 例)[90%信頼区間: 22.85%~51.17%]であった。追跡期間 18 ヶ月までの試験期間全体を通じて医師判定で CR と判定されたのは 15 例であり、CR 率(医師判定)は 41.67%(15/36 例)[90%信頼区間:27.72%~56.69%]であった。

有効性解析集団 36 例のうち、24 週の評価期間中に医師判定で CR 又は PR と判定されたのは 16 例であり、ORR(医師判定)は 44.44%(16/36 例)[90%信頼区間:30.22%~59.39%]であった。追跡期間 18 ヶ月までの試験期間全体を通じて医師判定で CR 又は PR と判定されたのは 18 例であり、ORR(医師判定)は 50.00%(18/36 例)[90%信頼区間:35.33%~64.67%]であった。

最良総合効果[医師判定] FAS[N=36]

カテゴリー	被験者数(%[90%信頼区間])	
	24 週まで	18 ヶ月まで
CR	13 (36.11 [22.85 - 51.17])	15 (41.67 [27.72 - 56.69])
cCR	7 (19.44 [9.50 - 33.44])	8 (22.22 [11.57 - 36.54])
PR	3 (8.33)	3 (8.33)
SD	18 (50.00)	16 (44.44)
PD	1 (2.78)	1 (2.78)
評価不能	1 (2.78)	1 (2.78)
ORR	16 (44.44 [30.22 - 59.39])	18 (50.00 [35.33 - 64.67])
cORR	8 (22.22 [11.57 - 36.54])	9 (25.00 [13.71 - 39.57])

(4) 局所無増悪生存期間(L-PFS) (中央判定)

有効性解析集団 36 例のうち、試験期間全体を通じて死亡又は中央判定による局所増悪が発生した被験者は 22 例であった。

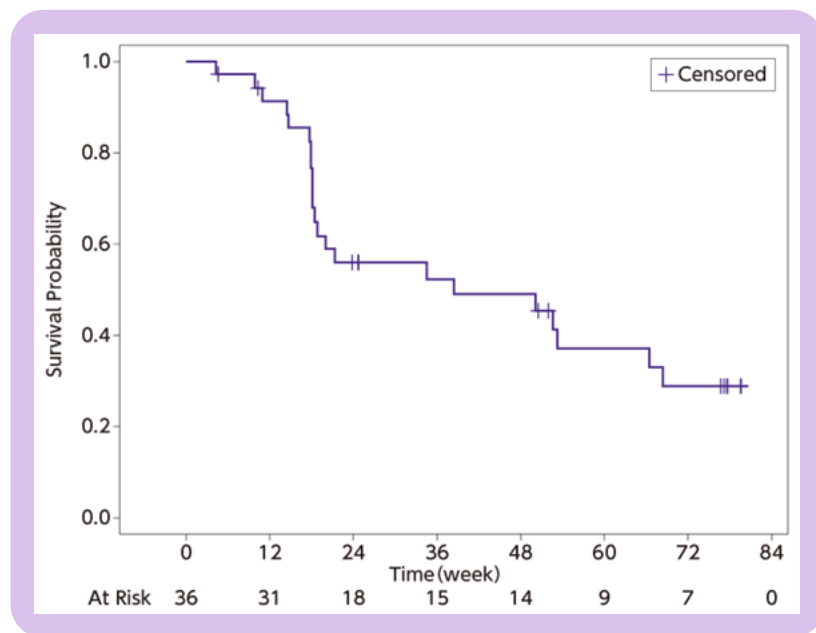
L-PFS(中央判定)の中央値は 38.4 週であり、90%信頼区間は[18.4 週~66.4 週]で、95%信頼区間は[18.1 週~68.3 週]であった。

V. 治療に関する項目

各時点での L-PFS (中央判定) の Kaplan-Meier 推定値は、以下の通りであった。

時間(週)	残存確率(%)	90%信頼区間(%)
24	56.03	41.00～68.63
52(12 カ月)	45.52	30.74～59.15
78(18 カ月)	28.97	15.84～43.48

局所無増悪生存期間(L-PFS)



(5) 無増悪生存期間(PFS) (医師判定)

有効性解析集団 36 例のうち、18 カ月までの試験期間全体を通じて死亡又は医師判定による病勢進行が発生した被験者は 22 例であった。

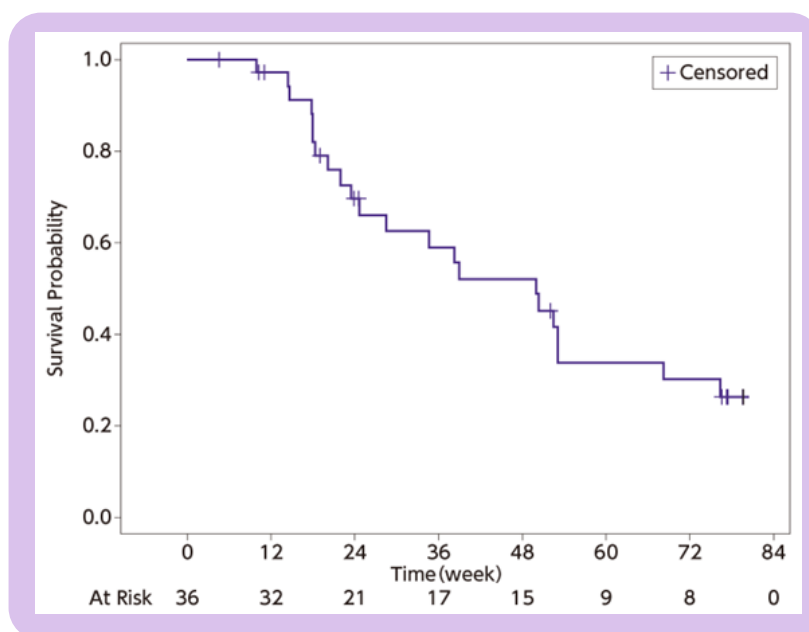
PFS (医師判定) の中央値は 50.1 週であり、90%信頼区間は[28.6 週～53.1 週]で、95%信頼区間は[24.7 週～68.3 週]であった。

各時点での PFS (医師判定) の Kaplan-Meier 推定値は、以下の通りであった。

時間(週)	残存確率(%)	90%信頼区間(%)
24	69.46	54.02～80.60
52(12 カ月)	45.15	29.96～59.18
78(18 カ月)	26.34	13.94～40.51

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間 (PFS)



(6) 全生存期間 (OS)

有効性解析集団 36 例のうち、18 ヶ月までの試験期間全体を通じて死亡した被験者は 15 例であった。

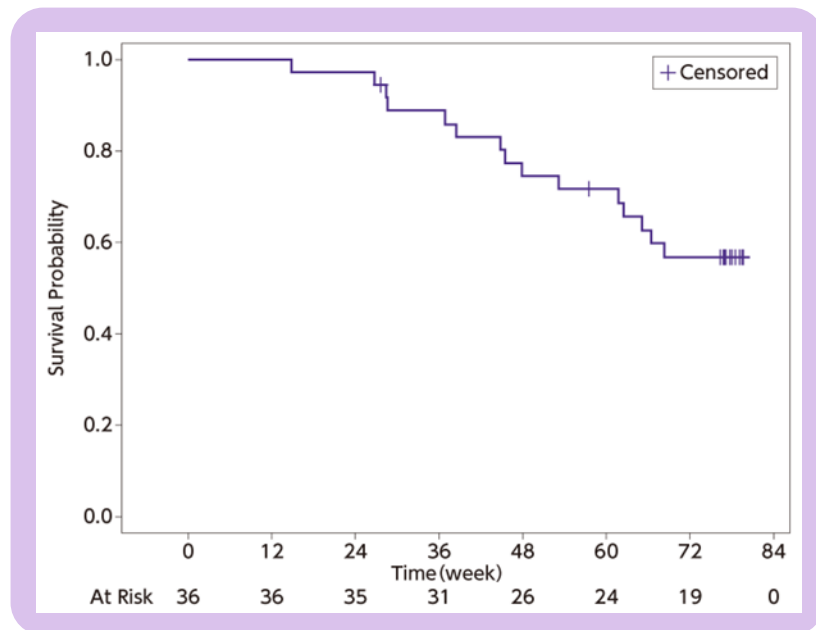
OS の中央値は未到達であり、90%信頼区間は[65.1 週～推定不能]で、95%信頼区間は[62.6 週～推定不能]であった。

各時点での OS の Kaplan-Meier 推定値は、以下の通りであった。

時間(週)	残存確率(%)	90%信頼区間(%)
24	97.22	86.42～99.46
52(12 カ月)	74.41	59.89～84.33
78(18 カ月)	56.64	41.66～69.14

V. 治療に関する項目

全生存期間(OS)



(7) 癌特異的生存率(cancer-specific survival[CSS]) [追加解析]

有効性解析集団 36 例のうち、18 ヶ月までの試験期間全体を通じて病勢進行によって死亡した被験は 9 例であった。

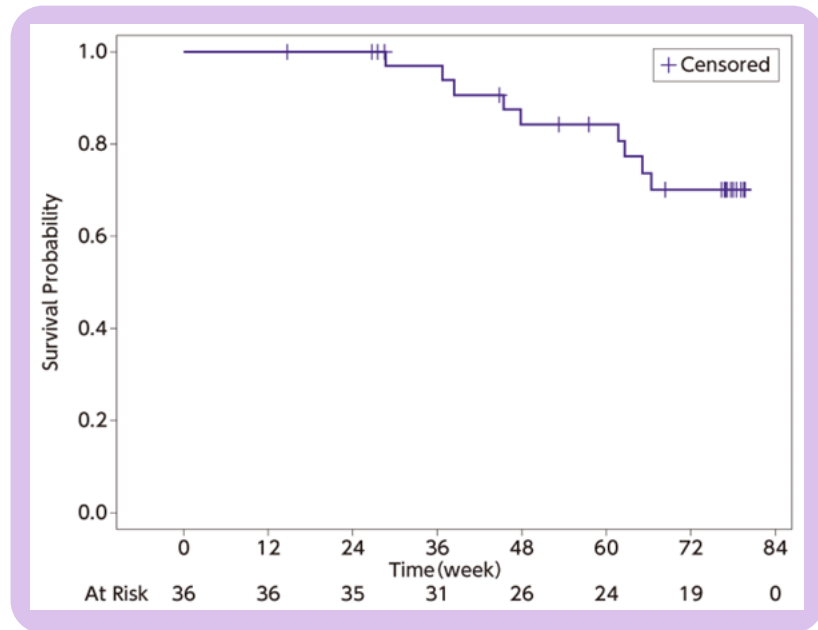
CSS の中央値は未到達であり、90%信頼区間と 95%信頼区間はともに[推定不能～推定不能]であった。

各時点での CSS の Kaplan-Meier 推定値は、以下の通りであった。

時間(週)	残存確率(%)	90%信頼区間(%)
24	100.00	100.00～100.00
52(12 カ月)	84.15	69.72～92.08
78(18 カ月)	70.13	53.91～81.56

V. 治療に関する項目

癌特異的生存率(cancer-specific survival[CSS])



最良局所効果判定(中央判定)別の CSS 中央値[90%信頼区間]は、「L-CR」及び「局所奏効(LCR+Clinical L-CR+L-RR)」ではいずれも未到達[推定不能-推定不能]で、「L-nonCR/nonPD」では61.7週[38.4週-推定不能]であり、Log-Rank test にて $p<0.001$ であった。

最良局所効果別時点 CSS 率の Kaplan-Meier 推定値は、以下の通りであった。

時間(週)	残存確率(%) [90%信頼区間(%)]		
	「L-CR」	「L-CR+Clinical L-CR+LRR」	「L-nonCR/nonPD」
24	100.00 [100.00～100.00]	100.00 [100.00～100.00]	100.00 [100.00～100.00]
52(12 カ月)	100.00 [100.00～100.00]	100.00 [100.00～100.00]	54.55 [27.83～75.04]
78(18 カ月)	100.00 [100.00～100.00]	88.89 [68.58～96.39]	36.36 [14.44～58.93]

V. 治療に関する項目

	最良局所効果判定別の CSS <table><tr><th colspan="2">Number at Risk</th><th>0</th><th>12</th><th>24</th><th>36</th><th>48</th><th>60</th><th>72</th><th>84</th></tr><tr><td>L-CR</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td><td>17</td><td>16</td><td>15</td><td>13</td><td>13</td><td>0</td></tr><tr><td>L-CR+Clinical L-CR+L-RR</td><td>23</td><td>23</td><td>23</td><td>22</td><td>21</td><td>20</td><td>18</td><td>15</td><td>0</td></tr><tr><td>L-non CR / non PD (L-IR/SD)</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>10</td><td>6</td><td>6</td><td>4</td><td>0</td></tr></table>	Number at Risk		0	12	24	36	48	60	72	84	L-CR	18	18	18	17	16	15	13	13	0	L-CR+Clinical L-CR+L-RR	23	23	23	22	21	20	18	15	0	L-non CR / non PD (L-IR/SD)	13	13	13	13	10	6	6	4	0
Number at Risk		0	12	24	36	48	60	72	84																																
L-CR	18	18	18	17	16	15	13	13	0																																
L-CR+Clinical L-CR+L-RR	23	23	23	22	21	20	18	15	0																																
L-non CR / non PD (L-IR/SD)	13	13	13	13	10	6	6	4	0																																
	(8) 食道通過障害の有無 ベースライン時に嚥下障害スコアが「1」以上で何らかの食道通過障害を有していた 17 例のうち、12 例 (70.59%) において嚥下障害スコアの改善が認められた。この結果から、放射線療法併用でのテロメライシン®の食道癌原発巣への投与は、食道通過障害を改善し、食道癌患者の QOL を向上させることが示唆された。																																								
結 果 安 全 性	(1) テロメライシン®が投与された症例数、期間及び用量 安全性解析対象集団 37 症例を対象としテロメライシン®の総投与量の平均値±標準偏差は 5.06±1.40 mL、投与回数の平均値±標準偏差は 2.9±0.3 回、投与量を変更した被験者の割合は 16.2% (6/37 例)、初回投与量が 1 mL であった被験者の割合は 24.3% (9/37 例) であった。 放射線療法の線量の平均値±標準偏差は 58.8±7.2 Gy、実施回数の平均値±標準偏差は 29.4±3.6 回、照射線量変更の有無「あり」の被験者の割合は 8.1% (3/37 例) であった。 (2) 有害事象 (安全性解析対象集団) テロメライシンと放射線療法の併用による有害事象及び副作用の発現率は 97.3% (36/37 例) 及び 97.3% (36/37 例) であり、テロメライシン®に関連する副作用の発現率は 70.3% (26/37 例)、放射線療法に関連する副作用の発現率は 89.2% (33/37 例) であった。 死亡に至った有害事象の発現率は 2.7% (1/37 例) であり、治験治療 (放射線療																																								

V. 治療に関する項目

	法)に起因すると判断された。 重篤な有害事象の発現率は32.4%(12/37例)、重篤な副作用の発現率は21.6%(8/37例)であり、テロメライシン®に起因すると疑われる重篤な有害事象は、2.7%(1/37例)、放射線療法に起因すると疑われる重篤な有害事象は21.6%(8/37例)であった。 Grade 3以上の有害事象の発現率は、70.39%(26/37例)であり、副作用の発現率は59.5%(22/37例)であった。治験中止に至った有害事象は見られなかったが、治験治療中断に至った有害事象は、8.1%(3/37例)に認められた。 本試験において、特に注目すべき有害事象はなく、不具合も報告されなかった。 1) 有害事象 2例以上の被験者に発現した有害事象の内訳は、「発熱」が62.2%(23/37例)、「リンパ球数減少」が56.8%(21/37例)、「食道炎」が35.1%(13/37例)、「便秘」、「放射線肺臓炎」及び「体重減少」が各24.3%(9/37例)、「食欲減退」が18.9%(7/37例)、「白血球数減少」及び「放射線性食道炎」が各16.2%(6/37例)、「放射線皮膚損傷」、「皮膚乾燥」、「胸水」及び「リンパ球減少症」が各13.5%(5/37例)、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「嘔吐」、「頭痛」及び「不眠症」が各10.8%(4/37例)、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「悪心」、「下痢」、「皮膚炎」、「低アルブミン血症」、「口腔咽頭痛」及び「貧血」が各8.1%(3/37例)、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「嚥下障害」、「胃食道逆流性疾患」、「食道痛」、「食道潰瘍」、「倦怠感」、「転倒」、「挫傷」、「放射線胃腸炎」、「紅斑」、「そう痒症」、「高カリウム血症」、「低カリウム血症」、「低酸素症」、「誤嚥性肺炎」、「細菌性尿路感染」、「心不全」、及び「良性前立腺肥大症」が5.4%(2/37例)であった。 2) 副作用 副作用の内訳は、「リンパ球数減少」及び「発熱」が各54.1%(20/37例)、「食道炎」が32.4%(12/37例)、「放射線肺臓炎」が24.3%(9/37例)、「体重減少」、「白血球数減少」及び「放射線性食道炎」が各16.2%(6/37例)、「放射線皮膚損傷」及び「リンパ球減少症」が13.5%(5/37例)、「食欲減退」が10.8%(4/37例)、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「倦怠感」、「嚥下障害」、「悪心」、「食道痛」、「食道潰瘍」、「放射線胃腸炎」、「嘔吐」、「皮膚乾燥」、「そう痒症」、「胸水」及び「頭痛」が各5.4%(2/37例)、「胸部不快感」、「悪寒」、「下痢」、「嚥下痛」、「胃腸血管拡張症」、「放射線性粘膜炎」、「皮膚炎」、「紅斑」、「斑状丘疹状皮疹」、「貧血」、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「低アルブミン血症」、「急性呼吸窮迫症候群」、「肺臓炎」、「口腔咽頭痛」、「縦隔炎」、「食道カンジダ症」、「心不全」、
--	--

V. 治療に関する項目

	「心嚢液貯留」、「不安定狭心症」、及び「不眠症」が各 2.7%(1/37 例)であった。 3) 重篤な有害事象 重篤な有害事象の内訳は、「放射線肺臓炎」が 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」が各 2.7%(1/37 例)であった。治験治療との関連がある重篤な副作用の発現率は 21.6%(8/37 例)であった。重篤な副作用の内訳は、「放射線肺臓炎」が 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」が各 2.7%(1/37 例)であった。このうち、「縦隔炎」1 例及び「食道潰瘍」の各 1 例はテロメライシン[®]と関連のある重篤な副作用であり、「放射線肺臓炎」4 例、並びに「放射線胃腸炎」、「食道潰瘍」、「食道炎」、「縦隔炎」、「不安定狭心症」、「急性呼吸窮迫症候群」の各 1 例は、放射線治療と関連のある重篤な副作用であった。24 週以降に発現した重篤な有害事象は 2 例(「不安定狭心症」及び「脳梗塞」)であり、このうち、「不安定狭心症」1 例は、放射線療法との関連ありと判断された。 また、観察期間終了後の次治療開始後の重篤な有害事象として、「食道穿孔」が 1/37 例(2.7%)に発現した。本事象はテロメライシン[®]と関連した副作用と判断された。 参考: 「リンパ球数減少」について 「リンパ球数減少」についてはベースラインから各測定ポイントまでの推移について、統計学的に有意な変化は認められなかった。国内第Ⅱ相臨床試験においては、リンパ球数の減少が 6 週まで続いたが、放射線療法終了後である 24 週では回復傾向が認められた。 「発熱」について テロメライシン[®]に関連した副作用と判断された「発熱」については、20/37 例(54.1%)の被験者に発現したが、そのうち 19 例は Grade 1 又は 2 であった。残り 1 例は Grade 3 であり、ACELIO(アセトアミノフェン)の投与により、発現から 2 日後に回復した。
--	--

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

目 的	本調査は、使用実態下における食道癌患者に対するテロメライシン®注と放射線療法併用時の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	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、間質性肺炎
調 査 方 法	全例調査方式
目 標 症 例 数	85 例

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。承認条件は、「I. 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照。

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

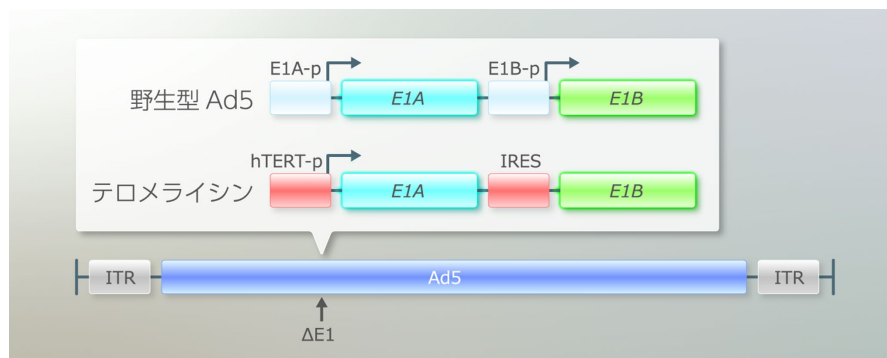
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

悪性腫瘍では、*hTERT* 遺伝子の転写活性が高いことが知られている。*hTERT* はテロメラーゼの主要サブユニットであり、細胞分裂に伴い短縮する染色体のテロメア長を維持・回復させる機能を有する。正常な分化成熟細胞では、*hTERT* の発現はほとんど認められないが、多くの悪性腫瘍では高発現しており、細胞の不死化に寄与している^{4),5)}。テロメライシン[®]はウイルスの増殖に必要な遺伝子群である *E1* を *hTERT* 遺伝子プロモーターの制御下で癌細胞特異的に発現するように設計した。

野生型ヒトアデノウイルス 5 型は、ヒトの上気道の上皮細胞への感染指向性を有する。しかし、ヒト細胞に感染してもヒト染色体ゲノムに組み込まれることはなく、ヒトに対する病原性は低い。また、ヒトでは成人するまでに免疫が獲得され、中和抗体によりウイルスを排除するため、局所投与したウイルスが血中に移行しても体内に拡散して各臓器中で増殖するリスクが少ないことから安全性の観点から遺伝子導入用ベクターとして頻繁に利用されている⁶⁾。テロメライシン[®]は、それらの特性を活用しつつ、がん細胞において選択的に増殖し、腫瘍細胞を破壊するように設計された腫瘍溶解ウイルスである。^{7),8),9)}。

テロメライシン[®]は、ヒトアデノウイルス 5 型の増殖に必要な初期遺伝子群である *E1* を改変しており、オリジナルの *E1* を欠損したベクターに(1)*hTERT* 遺伝子プロモーター、(2)ヒトアデノウイルス 5 型 *E1a* 遺伝子、(3)*IRES*(内部リボソーム侵入部位)配列、及び(4)ヒトアデノウイルス 5 型 *E1b* 遺伝子が挿入されている^{8),9),10)}。

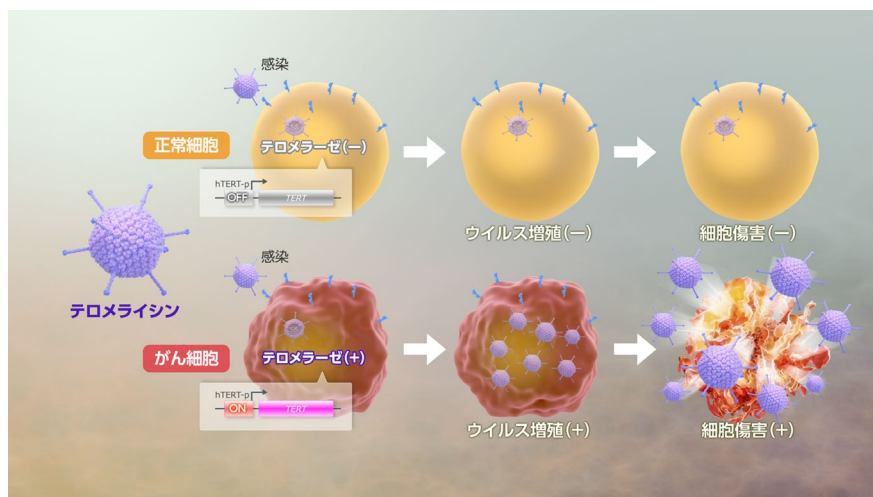


テロメライシン[®]が *hTERT* 遺伝子のプロモーター活性が高いがん細胞に感染すると、宿主細胞内において、テロメライシンゲノムに搭載した *hTERT* 遺伝子プロモーター下流の *E1a*-*IRES*-*E1b* が転写される。*E1a*-*IRES*-*E1b* mRNA は、*E1a* の上流と *E1b* の上流(*IRES* 内)の 2 か所に翻訳開始部位を内包しており、それぞれから *E1A* タンパク質及び *E1B* タンパク質が翻訳されて、ウイルス増殖を起こす。このように、宿主細胞内でテロメライシン[®]の増殖に必要な *E1a* 遺伝子と *E1b* 遺伝子の

VI. 薬効薬理に関する項目

転写及び翻訳はテロメライシンゲノムに搭載された *hTERT* 遺伝子プロモーターに制御される。テロメライシン®の増殖能力は、野生型ヒトアデノウイルス 5 型の増殖能力と比較して同等であるが、増殖できる細胞の選択性は宿主細胞の *hTERT* 遺伝子プロモーター活性に依存する。

担癌マウスを使用した試験の結果から、テロメライシン®の腫瘍内投与による抗腫瘍効果が確認された。また、低用量のテロメライシン®を複数回腫瘍内投与すると、高用量テロメライシン®の単回投与で観測される抗腫瘍効果と同等以上の治療効果が得られることが示された。



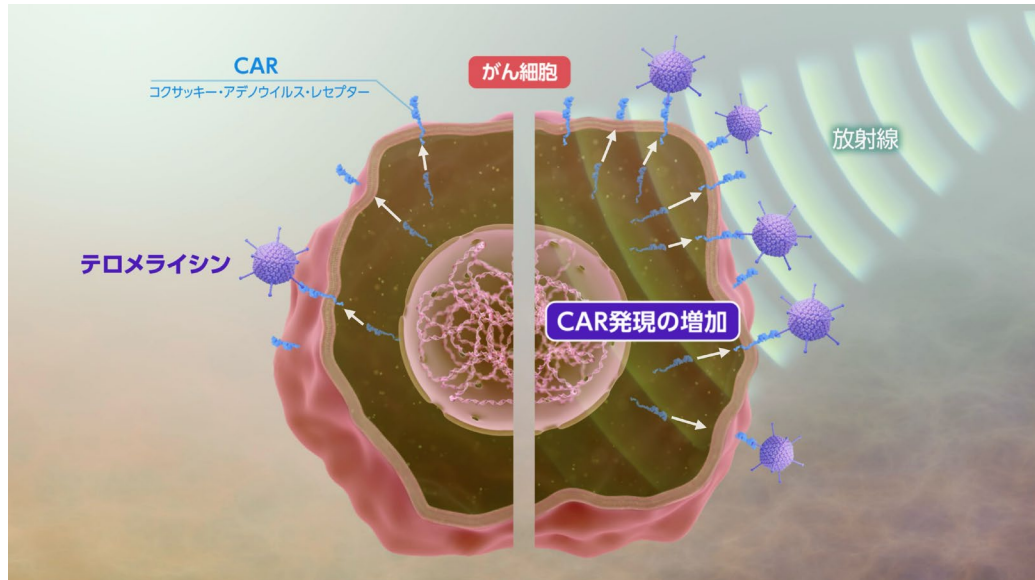
放射線療法は、癌細胞の DNA を切断して細胞分裂を阻害し、癌細胞を死滅させる治療法である。しかし、切断された DNA が細胞の持つ DNA 修復機構により修復された場合、癌細胞が死滅しないことがある。テロメライシン®には感染細胞内で DNA 修復機構を阻害する作用が報告されており、テロメライシン®と放射線療法の併用療法に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果、テロメライシン®と放射線療法の併用は相乗効果を示したことから、それぞれの単独治療よりも有効な治療法であることが示唆された。

テロメライシンは放射線により切断されたDNAの自己修復を阻害することにより放射線による治療効果を高める



VI. 薬効薬理に関する項目

ヒトアデノウイルスの感染は宿主細胞上の CAR を介することから、CAR の発現を増加させる放射線との併用効果が期待される。



以上、テロメライシン®の腫瘍内投与は、単独療法及び放射線療法との併用療法において抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

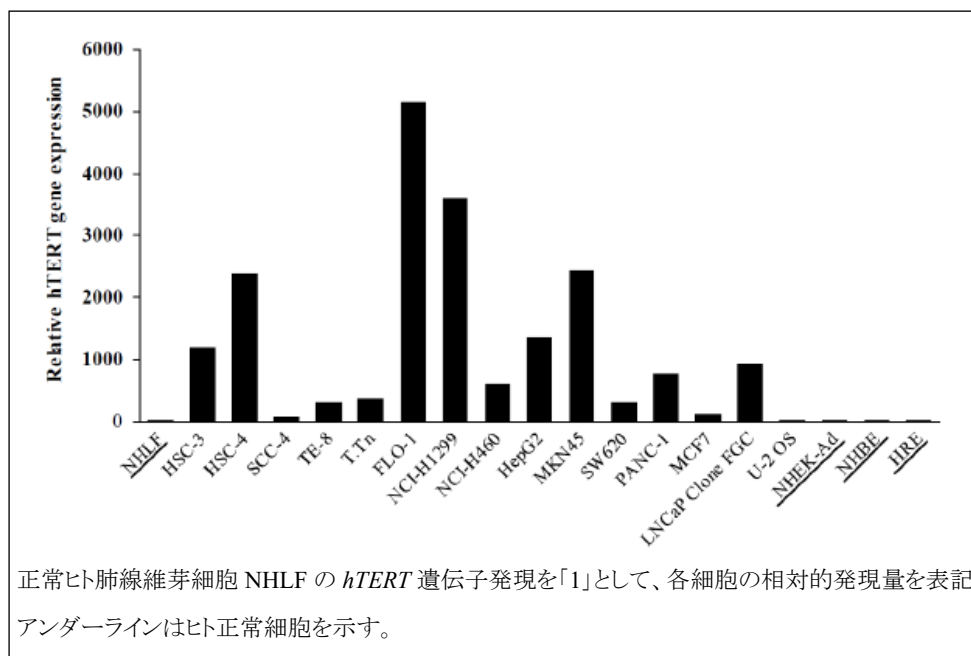
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトがん細胞株及び正常細胞における *hTERT* 遺伝子及び CAR タンパク質の発現 (*in vitro*) 10)

15 種類の癌細胞株並びに 4 種類の正常細胞 (初代培養細胞) を使用して、*hTERT* 遺伝子並びに CAR タンパク質の発現量をそれぞれ RT-qPCR 及びフローサイトメトリーにより評価した。検討した全ての癌細胞株で *hTERT* 遺伝子の発現が確認された。癌細胞株 (HSC-3、HSC-4、FLO-1、H1299、HepG2 及び MKN45) では、正常細胞 (NHLF) の 1000 倍以上の発現が認められた。細胞株間で発現レベルに差があるものの、癌細胞株での発現は正常細胞と比較して相対的に高く、癌細胞株において *hTERT* 遺伝子プロモーター活性が高いことが確認された。

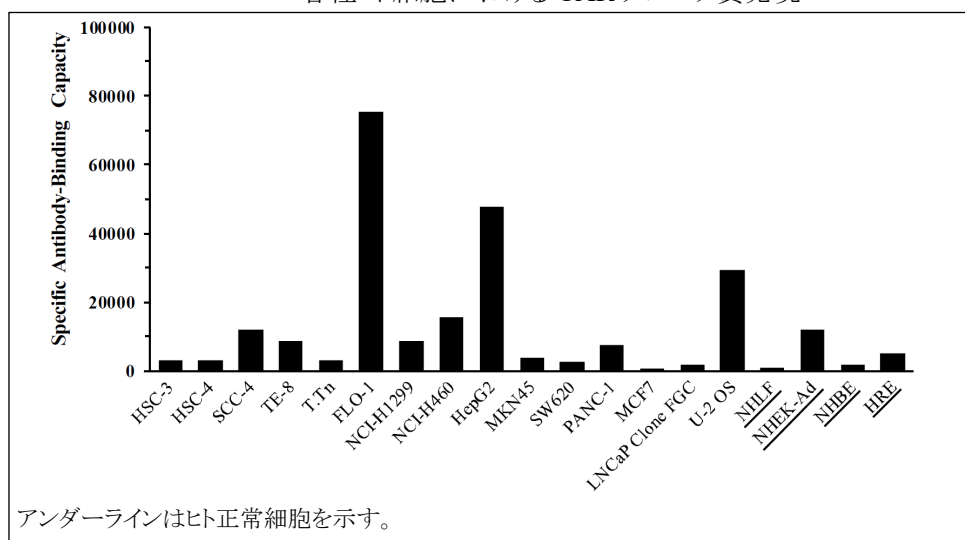
VI. 薬効薬理に関する項目

各種ヒト細胞における *hTERT* 遺伝子の相対的発現量



試験に用いた全ての細胞で、CAR タンパク質の発現が確認された。ヒト下部食道腺癌細胞株 FLO-1、ヒト肝癌細胞株 HepG2、ヒト骨肉腫細胞株 U-2 OS で CAR タンパク質の高発現が認められた。

各種ヒト細胞における CAR タンパク質発現



2) テロメライシン®の *in vitro* 細胞傷害活性 ¹⁾

15 種のヒトがん細胞株及び 4 種のヒト正常細胞に対するテロメライシン®の細胞傷害活性を評価した。その結果、テロメライシン®は細胞ごとに感受性が異なるものの、使用した全ての細胞

VI. 薬効薬理に関する項目

株に対して細胞傷害活性を有することが示された。本結果におけるテロメライシン®耐性癌細胞株である MCF7 細胞株とテロメライシン®感受性癌細胞株である H1299 細胞株をコントロールとして用い、5 種の食道癌細胞株に対するテロメライシン®の細胞傷害活性を評価した。テロメライシン®感受性細胞株である H1299 細胞株と同様に、テロメライシン®は 5 種の食道癌細胞株に対して細胞傷害活性を示した。

以上のことから、テロメライシン®は食道癌を含む悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことが示唆された。

ヒト食道癌細胞株におけるテロメライシン®の ID₅₀

由来		細胞名	ID ₅₀ (vp/cell)*
ヒト 食道	扁平上皮がん	KYSE-70	2159.9
	扁平上皮がん	KYSE-410	1441.0
	下部食道腺がん	FLO-1	222.1
	下部食道腺がん	KYAE-1	193.4
	下部食道腺がん (パレット食道がん)	OACM5.1C	229.5
乳がん		MCF7	14854.4
非小細胞肺癌		H1299	21.8

*ID₅₀ を平均値で示した。

条件 (細胞播種: 1000 又は 3000 cells/well) のうち、CV 値の小さいデータを採用した。

3) TE-8 ヒト食道癌細胞株マウス皮下移植モデルを用いたテロメライシン®の抗腫瘍効果 (*in vivo*)¹²⁾

免疫不全マウスにヒト食道扁平上皮癌細胞株 TE-8 を移植した担癌マウスモデルを用いて、テロメライシン®反復腫瘍内投与時の抗腫瘍効果と用量依存性について溶媒 (PBS) 投与群を対照として検討した。TE-8 担がんマウスモデルにおいて、テロメライシン®の反復投与は、抗腫瘍効果を示すことが明らかになった。テロメライシン®の食道がん治療に対する有効性が示唆された。

4) 放射線照射が CAR 発現および感染効率に及ぼす影響 (*in vitro*)¹³⁾

ヒト肺癌細胞株 A549 に対する放射線の影響について、未照射群、2Gy 照射群及び 10Gy 照射群における CRA の発現を評価した。その結果、CAR 陽性率には有意な変化は認められなかったが、平均蛍光強度 (MFI) は線量依存的に増加した。また、放射線照射細胞では GFP 標識アデノウイルスの細胞内への取り込みの増加が認められた。さらに、A549 及び TE-8 細胞において、放射線照射後にテロメライシン®を感染させたところ、E1A コピー数の増加が確認され、感染効率の向上が示された。

VI. 薬効薬理に関する項目

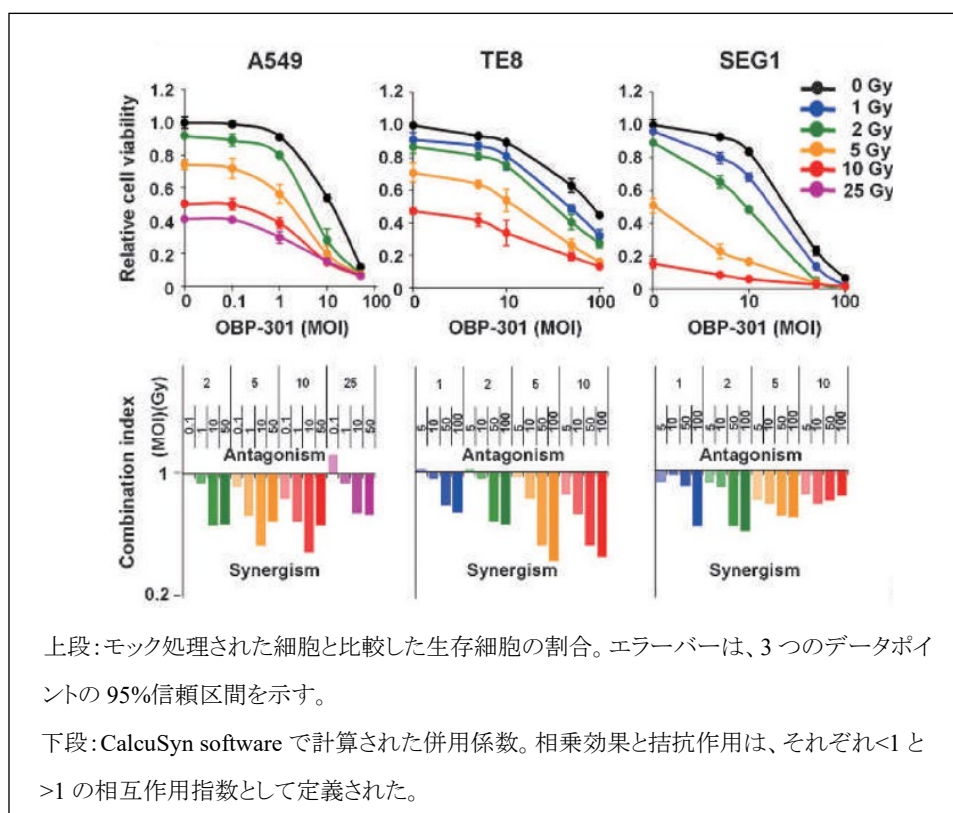
以上より、放射線照射は CAR 陽性細胞において CAR 発現量を増加させることでアデノウイルスの細胞内取り込みを促進し、テロメライシン®の感染効率を向上させることが示唆された。

5) テロメライシン®及び放射線照射の併用効果(*in vitro*)¹⁴⁾

テロメライシン®と放射線療法との併用効果を検証するため、ヒト肺癌細胞株 A549、ヒト食道扁平上皮癌細胞株 TE-8 及びヒト食道腺癌細胞株 SEG1 にテロメライシン®を感染させ(0、0.1、1、5、10、50 又は 100 MOI)、放射線照射(0、1、2、5、10 又は 25 Gy)を実施した。放射線照射後 5 日目に XTT アッセイにより各細胞の生存率を測定した。放射線とテロメライシン®の相乗効果は CalcuSyn software (BioSoft)を用いて、併用係数(combination index)を算出した。テロメライシン®と放射線照射の併用により、いずれの細胞に対してもテロメライシン®による細胞傷害作用は放射線照射量依存的に増強し、テロメライシン®と放射線照射の併用係数は、ほとんどの組み合わせで、1 未満であることから、テロメライシン®と放射線照射との間に統計学的に有意な相乗効果があることが示された。

以上の結果から、テロメライシン®と放射線療法との併用治療は、それぞれの単独治療と比較して、より治療効果の高い方法であることが示唆された。

テロメライシン®による放射線感受性亢進



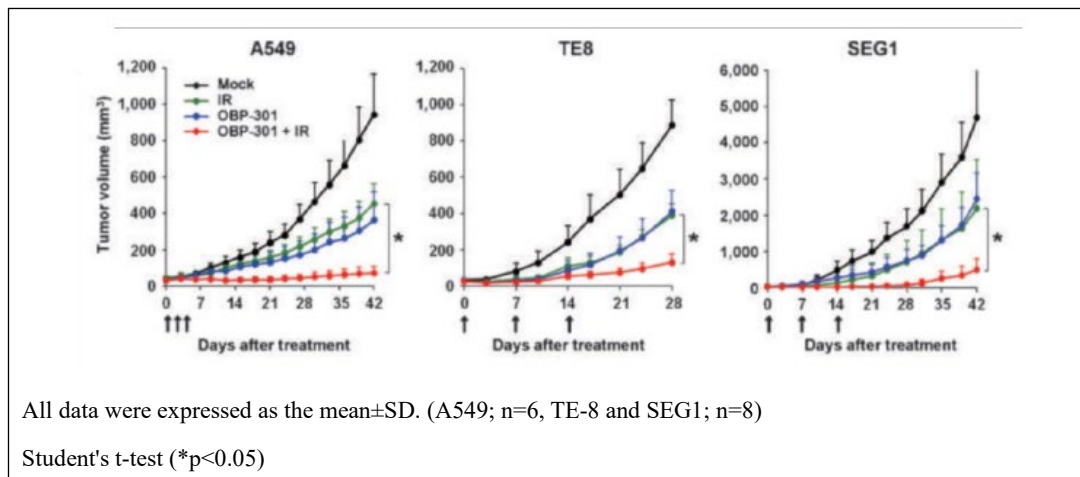
VI. 薬効薬理に関する項目

6) 免疫不全マウスにおけるテロメライシン®及び放射線療法の併用効果(*in vivo*)¹⁵⁾

免疫不全マウス(BALB/c *nu/nu*)にヒト肺癌細胞株 A549、ヒト食道扁平上皮癌細胞株 TE-8 及びヒト食道腺癌細胞株 SEG1 を皮下移植した担癌マウスモデルを用いて、テロメライシン®と放射線療法の併用効果を検討した。

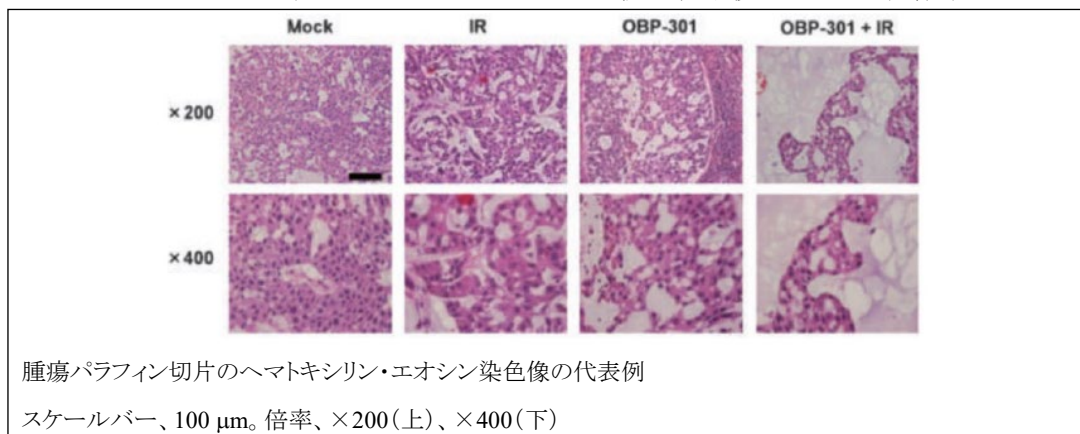
それぞれの細胞株において、テロメライシン®と放射線照射併用は、放射線照射又はテロメライシン®投与の単独療法よりも、腫瘍の増殖を有意に抑制した

各種担癌マウスモデルを用いたテロメライシン®と放射線併用の抗腫瘍効果



テロメライシン®最終投与 10 日後の腫瘍の組織学的検査の結果、対照群の組織と比較すると、放射線照射群、テロメライシン®投与群及び併用群では組織の変性が観測され、がん細胞密度の減少も観測された。特に併用群では、広範囲の組織の破壊とがん細胞密度の更なる減少や細胞破壊性変化による hyalinized acellular stroma (硝子化無細胞間質)が観察された。

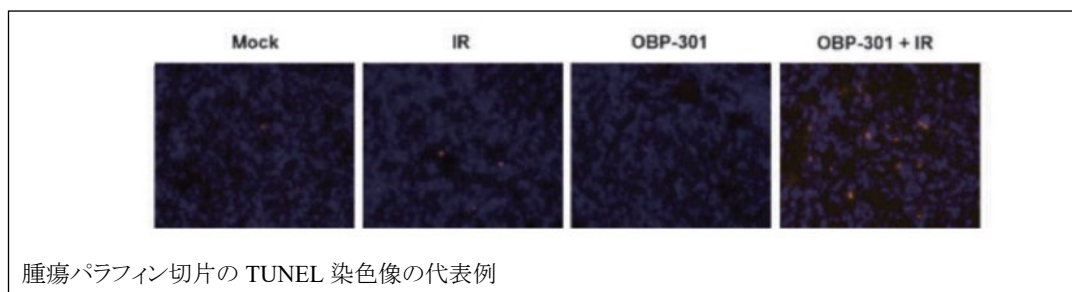
A549 担がんマウスモデルのテロメライシン®投与終了後 10 日目の組織染色



VI. 薬効薬理に関する項目

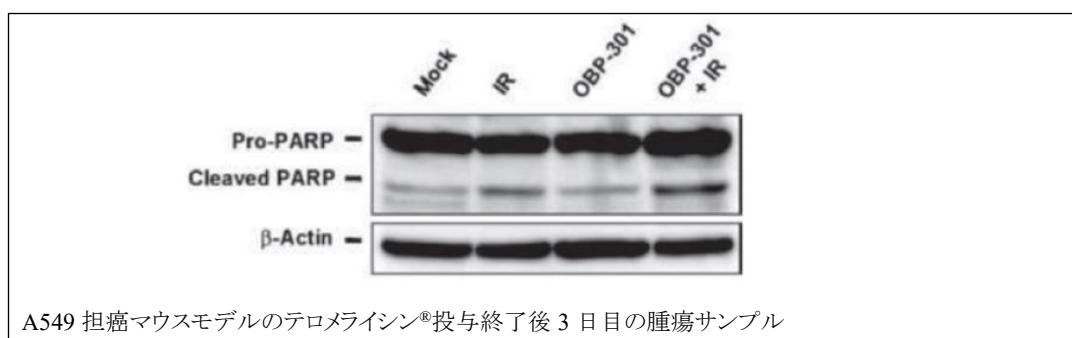
テロメライシン®最終投与 3 日後の腫瘍では、併用群においてアポトーシスを誘導した細胞数の顕著な増加がパラフィン切片の TUNEL 染色で確認された。

A549 担癌マウスモデルのテロメライシン®投与終了後 3 日目の TUNEL 染色



この時採取したタンパク質を用いたウェスタンブロットで解析すると併用群ではアポトーシスの指標である cleaved PARP の増加が認められた。

PARP タンパク質のウェスタンブロット解析



以上より、テロメライシン®と放射線照射併用は、それぞれの単独療法を上回る相乗効果を示すこと、また、アポトーシス誘導がその抗腫瘍作用機序として関与することが示唆された。

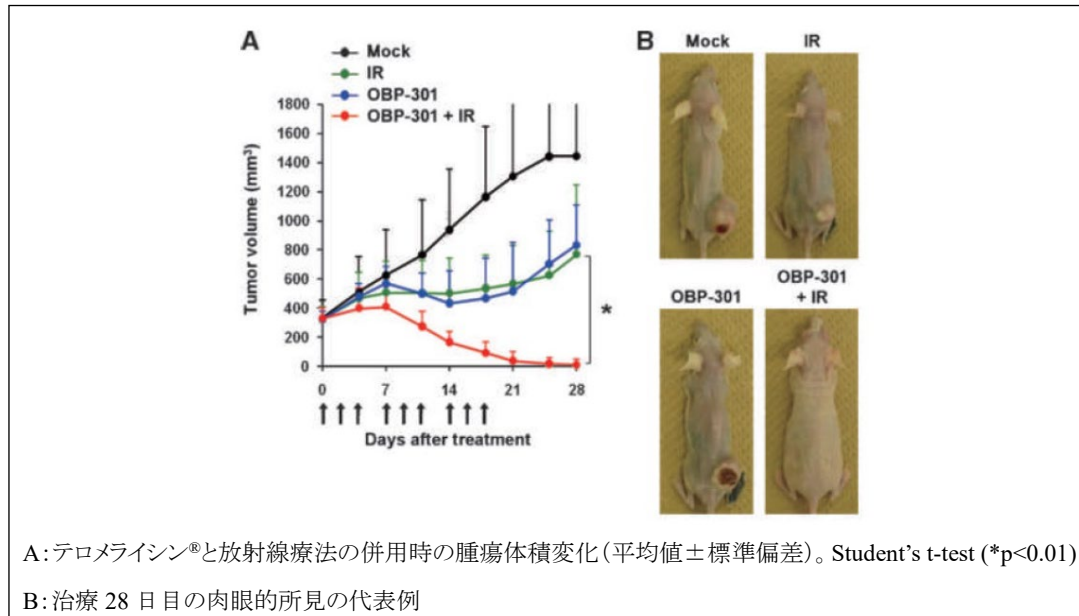
7) 腫瘍径の大きな TE-8 担がんマウスモデルを用いたテロメライシン®及び放射線療法の併用効果¹⁶⁾

免疫不全マウス (BALB/c nu/nu) にヒト食道癌細胞株 TE-8 を皮下に移植した担癌マウスモデルを用いて、テロメライシン®と放射線照射の併用効果を評価した。本試験は、腫瘍体積が大きな条件下 (腫瘍径 8~10 mm) で開始した。腫瘍局所に対して 2Gy の放射線照射を行い、照射直後にテロメライシン® (1×10^8 PFU [6.5×10^9 vp]) 又は溶媒 (PBS) を腫瘍内投与した。放射線照射及び腫瘍内投与は 2 日毎に週 3 回、3 週間にわたり実施し、計 9 回行った。腫瘍径が大きい本試験条件下においてもテロメライシン®と放射線療法の併用は、それぞれの単独療法よりも高い抗腫瘍効果を示した。単独療法群と比較して、併用群では顕著な抗腫瘍効果が認められ、腫瘍の縮小が観察された。さらに、10 匹中 9 匹において移植腫瘍の

VI. 薬効薬理に関する項目

完全退縮が認められた。一方、テロメライシン®又は放射線の、単独投与又は単独療法では抗腫瘍効果は確認されたものの、完全退縮は認められなかった。

テロメライシン®及び放射線療法の併用効果



8) *in vivo* イメージングによるテロメライシン及び放射線療法の併用効果¹⁷⁾

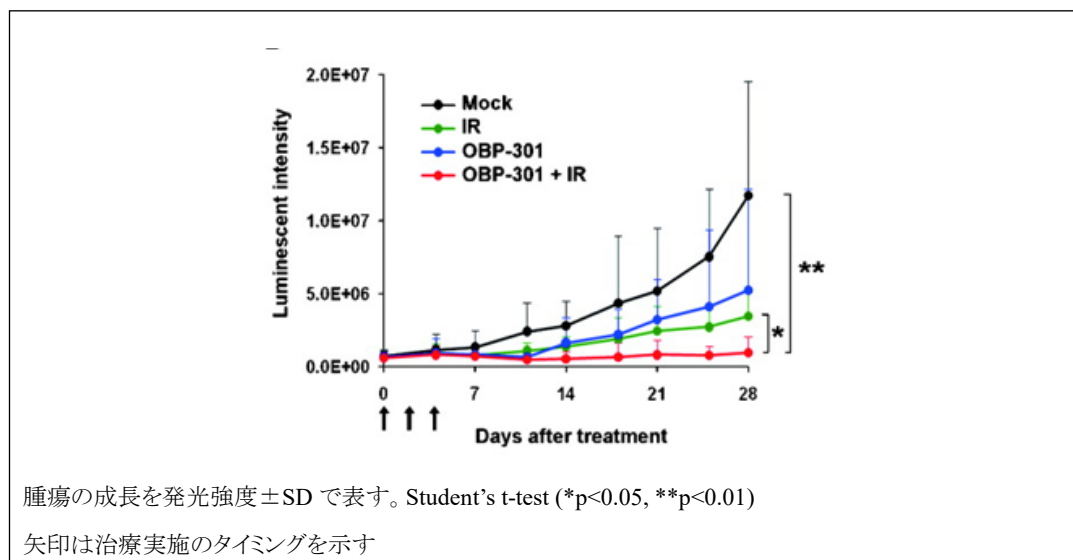
免疫不全マウス(BALB/c *nu/nu*)の食道にルシフェラーゼを発現するヒト食道癌細胞株(TE-8-Luc)を移植した担癌マウスモデルを用いた。肉眼的に食道腫瘍を有するマウスに 2 Gy の放射線照射を実施し、その後、開腹下でテロメライシン®(1×10^8 PFU [6.5×10^9 vp])を 2 日毎に計 3 回、腫瘍内投与した。腫瘍増殖は、にルシフェリンを腹腔内投与後、*in vivo* イメージングシステムを用いて腫瘍の発光強度を測定することにより評価した。

TE-8-Luc 由来腫瘍の発光強度を経時的に評価した結果、テロメライシン®と放射線療法の併用群では、テロメライシン®単独投与群及び放射線療法群と比較して、腫瘍の発光強度はより強く抑制され優れた抗腫瘍効果が認められた。

以上の結果から、テロメライシン®と放射線療法の併用は、各単独療法と比較して高い治療効果を有することが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

イメージングシステムによる TE-8 担癌マウスモデルに対する
テロメライシン®及び放射線療法の併用効果



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

「VII.7.排出」参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

VII. 体内動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

コッソラットにテロメライシン®の筋肉内又は静脈内に単回投与、あるいは筋肉内に反復投与した試験の結果、投与経路及び投与回数にかかわらず、血液及び全身各組織への TgDNA の分布が確認された。特に肝臓においては、高濃度の TgDNA が検出された。雌雄差については、筋肉内投与では認められなかった。一方、静脈内単回投与時の肝臓における TgDNA 量は雄で高値を示したが、その原因については明らかではなかった。

また、ヒト癌細胞株を移植した担癌マウスモデルにテロメライシン®を単回腫瘍内投与した結果、主に投与部位(腫瘍)、腋窩リンパ節、血清において、TgDNA が検出された。

非増殖型ヒトアデノウイルス 5 型ベクターをマウスに静脈内投与した報告では、アデノウイルスのファイバーノブ及びヘキソタンパク質が、それぞれ血液凝固IX因子 (Factor IX) 及び第 X 因子 (Factor X) と結合し^{18), 19)}、それらを介して肝臓に存在するクッパー細胞に取り込まれることが報告されている²⁰⁾。これらのことから、本試験で肝臓に高濃度の TgDNA が検出された要因として、テロメライシンがクッパー細胞に取り込まれ、分解過程で生じたベノム断片が検出された可能性が考えられた。

一方、担癌マウスモデルでは、腫瘍内投与後に腫瘍内でのテロメライシンの増殖が示唆されたが、腫瘍の縮小に伴い TgDNA は徐々に体内から消失するものと考えられた。なお、ヒトでは血中のアデノウイルスの多くが赤血球及び中和抗体と結合することが知られており、それらとの結合を介し

VII. 体内動態に関する項目

たマクロファージへの取り込みが、ウイルスの主要な消失経路の一つであることが示唆された^{21), 22), 23)}。

生殖器系への分布については、単回での筋肉内投与及び静脈内投与において、精巣及び卵巣で TgDNA が検出された。一方、間欠反復筋肉内投与試験において、精巣では TgDNA は検出限界未満であり、卵巣では投与終了時にのみ検出され、回復期間終了後には検出限界未満となった。また、病理組織学的検査でも、精巣及び卵巣にテロメライシン®投与起因すると考えられる臓器の異常所見は認められなかった²⁴⁾。

以上の結果から、テロメライシン®の局所投与が生殖細胞に影響を与える可能性は低いと考えられた。

中和抗体については、コトンラットを用いたテロメライシン®に対する中和抗体価の上昇が認められた。また、反復投与試験では、継続的なテロメライシン®への暴露に伴い中和抗体価は上昇又は維持された。これらの結果から、誘導された中和抗体が血中へ移行したテロメライシンの速やかなクリアランスに寄与することが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種,寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

該当資料なし

VII. 体内動態に関する項目

7. 排出

(1) 臨床薬理を評価した臨床試験の一覧

試験名	評価項目	対象	用法・用量
TL04001	【排出】 qPCR (E1A) qPCR (IRES)	食道癌	放射線 (60 Gy) 併用テロメライシン® (約 2 週間隔): 腫瘍内投与 1×10^{11} vp $\times$ 3 回 (3 例) 1×10^{12} vp $\times$ 3 回 (3 例)
OBP101JP	【排出】 qPCR TCID ₅₀	局所進行食道癌	放射線 (60 Gy) 併用テロメライシン® (約 2 週間隔): 腫瘍内投与 $1 \sim 2 \times 10^{12}$ vp $\times$ 3 回 (37 例)

(2) テロメライシン®ゲノムによる薬物動態及び排出、排出されるウイルスの感染性

TL04001 試験²⁾

TL04001 試験において、患者 6 例 (低用量群: 3 例、高用量群: 3 例) を対象として、テロメライシン®を 3 回投与し、血漿、唾液、喀痰、尿及び糞便中の TgDNA を評価した。

血漿中の TgDNA については、低用量群ではテロメライシン®投与 30 分後に 33% の検体で陽性が認められた。高用量群では、投与 30 分後に 55.6% の検体が陽性を示し、投与後 24 時間以降はすべての検体で陽性となった。一方、唾液、喀痰及び尿については、すべての検体で TgDNA は検出されなかった。糞便では、低用量群のすべての検体で陰性であったのに対し、高用量群では初回投与後の 33.3% の検体が陽性を示したが、2 回投与前にはすべての検体で陰性となった。

OBP101JP 試験³⁾

血漿、唾液、喀痰、尿及び糞便中の TgDNA 並びに感染性ウイルスを評価した。血漿中の TgDNA は、投与 30 分後に最高濃度に達した後、経時的に減少し、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 日目には、すべての検体で定量下限値 (1×10^4 vp/mL) 未満となった。1 回目投与開始後 48 時間時点で TgDNA 陽性であった 28 検体のうち 26 検体について感染性試験を実施した結果、いずれの検体からも感染性ウイルスは検出されなかった。

唾液及び喀痰中の TgDNA は、いずれも投与 24 時間後に最高濃度に到達した後、経時的に減少し、3 回目投与開始後 11 日目では、すべての検体で定量下限値 (唾液: 1×10^5 vp/mL 及び喀痰: 6×10^4 vp/g) 未満となった。感染性試験では、投与 24 時間後に TgDNA 陽性であった唾液 34 検体のうち 27 検体を評価した結果、3 検体 (11.1%) で感染性ウイルスが検出された。一方、喀痰では、TgDNA 陽性であった 59 検体のうち 46 検体を評価した結果、感染性ウイルスが検出されたのは 1 検体 (0.2%) であった。

尿中の TgDNA は、投与 24 時間後までに検出限界値 (3×10^4 vp/mL) 付近まで減少した。

VII. 体内動態に関する項目

糞便中の TgDNA は、投与 24 時間後に最高濃度に達した後、経時的に減少した。また、感染性試験の結果、感染性ウイルスは投与開始後 7 日目までに消失した。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1 警告

- 1.1 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、本品が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

2. 禁忌・禁止内容とその理由

2 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 本品は再凍結できず、融解後速やかに使用する必要があるため、また、残液の再使用を禁止するために設定した。
- 2.2 一般原則として設定した。

3. 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

8 重要な基本的注意

- 8.1 本品の投与にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、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について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与すること。
- 8.2 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全に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。
- 8.3 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。
- 8.4 血球減少(リンパ球数減少、白血球数減少)があらわれることがあるため、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]
- 8.5 食道穿孔があらわれることがあることから、患者の状態を十分に観察し、発現した場合には適切な処置を行うこと。[11.1.2 参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

8.1 本品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、本品を投与する患者又は家族に対して説明し、文書同意を得た後、投与すべきであるため設定した。

8.2 感染症伝播のリスクを完全には排除できないことを説明すべきであるため、設定した(「IV.2.製品の組成」参照)。

8.3 国内で実施された第Ⅱ相臨床試験(OBP101JP 試験)で、本品投与後早期から高頻度で発熱が認められたため設定した。

8.4 血球減少(リンパ球数減少、白血球数減少)があらわれることがあるため設定した。

8.5 食道穿孔があらわれることがあるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。

(解説)

9.5 単回の筋肉内投与及び静脈内投与(マウス)では、精巣及び卵巣中にテロメライン®ゲノムが検出されたものの、3 か月間間欠反復筋肉内投与試験では精巣では検出限界未満であり、卵巣での検出は3 か月間の投与完了時に限定的で、回復期間後3 か月目では検出限界未満であった。病理組織学的検査でも、これらの臓器に影響は認められなかったが、妊婦、産婦に対する安全性は確立されていないことから設定した(「VII.5.(5)その他の組織への移行性」参照)。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。

(解説)

9.6 授乳中の患者に対する使用経験がないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。
副腎皮質ホルモン剤 (経口剤及び注射剤) 10 mg/日を超える量のプレドニゾン 等		
抗アデノウイルス薬* シドフォビル（国内未承認）等		遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 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。

*国内未承認のため添付文書に記載はありません

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

10.2 本品の治療効果が減弱する可能性があるため設定した。

8. 副作用・不具合

11 副作用・不具合

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 リンパ球減少

リンパ球数減少(29.2%)及びリンパ球減少症(7.7%)があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.2 食道炎(食道穿孔、食道潰瘍)、縦隔炎(頻度不明)

まれにあらわれることがある。[8.5 参照]

(解説)

11.1 海外第Ⅰ相、国内第Ⅰ相及びⅡ相臨床試験における副作用及び有害事象発現状況に基づき設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満
臨床検査		体重減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱 (50.8%)	倦怠感、疼痛、注射部位紅斑、注射部位内出血、無力症、顔面浮腫、顔面痛、注射部位炎症、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位潰瘍、注射部位熱感、腫脹、末梢性浮腫
胃腸障害		嘔吐、悪心、食道炎、食道潰瘍、下痢
傷害、中毒および処置合併症		放射線性食道炎、処置による疼痛
皮膚および皮下組織障害		紅斑、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、皮膚病変
代謝および栄養障害		食欲減退、低アルブミン血症
血液およびリンパ系障害		血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症
神経障害		頭痛、顔面麻痺
感染症および寄生虫症		食道カンジダ症、上気道感染
精神障害		不眠症
心臓障害		頻脈
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛、筋骨格痛、四肢痛、関節硬直、四肢不快感
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)		腫瘍壊死、腫瘍合併症、腫瘍出血
生殖系および乳房障害		乳房痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害		副鼻腔うっ血

11.2 その他の副作用

(解説)

11.2 海外第Ⅰ相、国内第Ⅰ相及びⅡ相臨床試験における副作用及び有害事象発現状況に基づき設定した。

(3) 副作用の一覧

事象名	OBP-301-001 試験		TL04001 試験		OBP101JP 試験		合計	
	例数(%)							
	22 例		6 例		37 例		65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全ての副作用及び不具合	20 (90.9)	2 (9.1)	6 (100.0)	4 (66.7)	26 (70.3)	16 (43.2)	52 (80.0)	22 (33.8)
臨床検査			5 (83.3)	4 (66.7)	14 (37.8)	11 (29.7)	19 (29.2)	15 (23.1)
リンパ球数減少			5 (83.3)	4 (66.7)	14 (37.8)	11 (29.7)	19 (29.2)	15 (23.1)
体重減少			1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)
白血球数減少					4 (10.8)	0 (0.0)	4 (6.2)	0 (0.0)
好中球数減少					1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.5)	1 (1.5)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

血小板数減少					1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (90.9)	1 (4.5)	5 (83.3)	0 (0.0)	19 (51.4)	1 (2.7)	44 (67.7)	2 (3.1)
発熱	9 (40.9)	0 (0.0)	5 (83.3)	0 (0.0)	19 (51.4)	1 (2.7)	33 (50.8)	1 (1.5)
倦怠感	4 (18.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	6 (9.2)	0 (0.0)
悪寒	7 (31.8)	0 (0.0)			1 (2.7)	0 (0.0)	8 (12.3)	0 (0.0)
無力症	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
顔面痛	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
疲労	8 (36.4)	0 (0.0)					8 (12.3)	0 (0.0)
注射部位内出血	2 (9.1)	0 (0.0)					2 (3.1)	0 (0.0)
注射部位紅斑	3 (13.6)	0 (0.0)					3 (4.6)	0 (0.0)
注射部位炎症	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
注射部位疼痛	8 (36.4)	0 (0.0)					8 (12.3)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
注射部位腫脹	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
注射部位潰瘍	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
注射部位熱感	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
腫脹	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
疼痛	5 (22.7)	1 (4.5)					5 (7.7)	1 (1.5)
胃腸障害	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	5 (13.5)	1 (2.7)	9 (13.8)	1 (1.5)
食道炎			1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)
食道潰瘍					2 (5.4)	1 (2.7)	2 (3.1)	1 (1.5)
嘔吐	2 (9.1)	0 (0.0)			2 (5.4)	0 (0.0)	4 (6.2)	0 (0.0)
下痢					1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
悪心	3 (13.6)	0 (0.0)					3 (4.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)			2 (3.1)	0 (0.0)
放射線性食道炎			1 (16.7)	0 (0.0)			1 (1.5)	0 (0.0)
処置による疼痛	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (9.1)	1 (4.5)			4 (10.8)	3 (8.1)	6 (9.2)	4 (6.2)
リンパ球減少症	1 (4.5)	1 (4.5)			4 (10.8)	3 (8.1)	5 (7.7)	4 (6.2)
血小板減少症	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
白血球減少症					1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
好中球減少症					1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害			1 (16.7)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	4 (6.2)	0 (0.0)
食欲減退			1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	3 (4.6)	0 (0.0)
低アルブミン血症					1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
神経系障害	3 (13.6)	0 (0.0)			2 (5.4)	0 (0.0)	5 (7.7)	0 (0.0)
頭痛	2 (9.1)	0 (0.0)			2 (5.4)	0 (0.0)	4 (6.2)	0 (0.0)
顔面麻痺	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症			1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	3 (4.6)	1 (1.5)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

縦隔炎					1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
食道カンジダ症					1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
上気道感染			1 (16.7)	0 (0.0)			1 (1.5)	0 (0.0)
精神障害					1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
不眠症					1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
心臓障害	3 (13.6)	0 (0.0)					3 (4.6)	0 (0.0)
頻脈	3 (13.6)	0 (0.0)					3 (4.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	8 (36.4)	1 (4.5)					8 (12.3)	1 (1.5)
関節痛	4 (18.2)	0 (0.0)					4 (6.2)	0 (0.0)
関節硬直	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
四肢不快感	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (9.1)	1 (4.5)					2 (3.1)	1 (1.5)
筋肉痛	4 (18.2)	0 (0.0)					4 (6.2)	0 (0.0)
四肢痛	2 (9.1)	0 (0.0)					2 (3.1)	0 (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)	3 (13.6)	0 (0.0)					3 (4.6)	0 (0.0)
腫瘍出血	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
腫瘍壊死	2 (9.1)	0 (0.0)					2 (3.1)	0 (0.0)
腫瘍合併症	2 (9.1)	0 (0.0)					2 (3.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
乳房痛	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (22.7)	0 (0.0)					5 (7.7)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
紅斑	2 (9.1)	0 (0.0)					2 (3.1)	0 (0.0)
皮膚変色	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚炎	2 (9.1)	0 (0.0)					2 (3.1)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (4.5)	0 (0.0)					1 (1.5)	0 (0.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

- 14.1.1 本品は無菌的に調製すること。
- 14.1.2 本品は投与前に室温にて用時融解すること。
- 14.1.3 解凍後の本品は室温で4時間まで安定である。
- 14.1.4 解凍後の本品は穏やかに混和し、振とうしないこと。
- 14.1.5 解凍した本品は再凍結しないこと。
- 14.1.6 解凍後に本品の状態を確認し、混濁、粒子状物質又は変色が認められた場合は本品を投与しないこと。

14.2 投与時の注意

- 14.2.1 本品は内視鏡用穿刺針のチューブに充填後、速やかに投与すること。
- 14.2.2 使用後の本品の残液、バイアル及び投与用注射筒等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順に従って密封等を行い、適切に廃棄すること。

(解説)

- 14.1 本品は温度により影響を受けやすいため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本品の主成分である *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(以下、本ウイルスベクター)については、「遺伝子組換え生物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)」に基づき承認された第一種使用規程が定められていることから、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。
- 15.1.2 本品投与後、患者の排泄物等に一時的に本ウイルスベクターが含まれる。患者、患者の家族又は介護者に、本品投与7日後までは、排泄物等に触れた場合には、手指衛生の実施を指導すること。

(解説)

- 15.1 本品は、「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(平成15年法律第97号)(カルタヘナ法)」に基づき承認された第一種使用規程が定められている。そのため、本品の使用にあたっては、承認された第一種使用規程を遵守する必要があることを注意喚起するために設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

テロメライシン®の対象疾患は、難治性又は進行性で致死的な悪性腫瘍を想定していることから、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」(厚生労働省、平成 22 年)²⁵⁾を考慮し、独立した安全性薬理試験は実施していないが、コットンラットを用いた単回筋肉内投与毒性試験²⁶⁾、3 か月間間欠反復筋肉内投与毒性及び 3 か月間回復性試験²⁴⁾及び筋肉内又は静脈内投与による単回投与毒性試験²⁷⁾の結果を用いて中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響を評価した。

一般状態観察でテロメライシン®に関連する異常所見は認められず、体重及び摂餌量にも影響は認められなかった。また、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系臓器において、病理組織学的な異常所見は認められなかった²⁴⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 一般毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

テロメライシン®のコットンラットを用いた単回筋肉内投与毒性試験²⁶⁾

コットンラットを用いたテロメライシン®の単回筋肉内投与毒性試験では、用量反応毒性、生体内分布及びウイルス残存を評価した。雌雄のコットンラットをそれぞれの投与群に無作為に割り付けた。最高用量である 1×10^{11} vp/animal を致死的でない毒性を発現する用量として設定し、用量反応性を評価できるように中用量群 (1×10^{10} vp/animal) と低用量群 (1×10^9 vp/animal) を設定した。本試験の血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的所見から、テロメライシン®の単回筋肉内投与時の毒性は用量反応性を示し、NOAEL は、 1×10^9 vp/animal と考えられた。また、明らかな性差は認められなかった。

テロメライシン®のコットンラットを用いた単回肝臓内投与毒性試験²⁸⁾

コットンラットにテロメライシン®を肝臓内投与したときの毒性、忍容性及び生体内分布を評価した。雌雄のコットンラットを溶媒投与群とテロメライシン®投与群のいずれかに無作為に割り付けた。本試験の結果、テロメライシン®の単回肝臓内投与により雌雄ともに、5 日目に肝臓の癒着、線維素性炎症、肉芽腫性炎症及び壊死を認めた。14 日目には肝臓の癒着及び線維化を除いて回復性が認められた。血液生化学的検査において、雌雄差の存在が示唆されたものの、テロメライシン®の単回肝臓内投与時の概略の致死量は、雌雄ともに 1×10^{11} vp/kg を超えると考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

コットンラットを用いたテロメライシン®の3か月間間欠反復筋肉内投与毒性及び3か月間回復性試験²⁶⁾

雌雄のコットンラットにテロメライシン®を2週間に1回、5週間(合計3回)又は3か月間(合計7回)間欠筋肉内投与したときの毒性プロファイルを評価した。また、一部の動物において投与後3か月間の休薬期間を設定することで回復性を評価した。

本試験の結果、テロメライシン®の間欠筋肉内投与による投与部位の炎症反応性変化とこれに伴う脾臓の変化が認められたが、いずれも可逆的であることが確認された。これらの変化は、それぞれ反復投与による炎症反応性変化とこれに対する免疫応答と考えられ、明らかな性差は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

テロメライシン®は食道癌を対象とした治療目的で使用されることから、「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について」(厚生労働省、令和元年)に示された原則を参考として、染色体への組み込みリスクについて該当する試験は実施していない。

アデノウイルスはレトロウイルスやレンチウイルスと異なり、染色体への積極的なウイルスゲノムの組み込み機構を有していないため²⁹⁾、一過性の遺伝子発現ベクターであると考えられている³⁰⁾。さらに、FDA ガイダンス“GeneTherapy Clinical Trials-Observing Subjects for Delayed Adverse Events”³¹⁾においても、アデノウイルスは染色体にウイルスゲノムを組み込む性質を有しておらず、遺伝子治療に関連した遅延毒性が発生する危険性は低いベクターとされている。

(4) がん原性試験

医薬品規制調和国際会議(ICH) S6(R1)ガイドラインに基づき、また、テロメライシン®は食道癌を対象としていることから「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」(厚生労働省、平成22年)に示された原則を参考として、該当する試験は実施していない。

テロメライシン®の基本骨格となるアデノウイルスそのものによるヒトへの発がん性は確認されていないことから²⁹⁾、がん原性を有していないと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

テロメライシン®は食道癌を対象としていることから「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」(厚生労働省、平成22年)に示された原則を参考として、該当する試験は実施していない。

テロメライシン®の基本骨格となるアデノウイルスは宿主染色体に遺伝子を組み込む性質を有していないことから³²⁾、³³⁾、テロメライシン®の生殖細胞への意図しない組み込みリスクは極めて低いと考えられる。実施済みのテロメライシン®の毒性試験において、生殖臓器に病理所見は認められなかった。また、分布試験²⁶⁾、²⁷⁾では生殖細胞でテロメライシン®のゲノムが検出されるものの、ICH 見解「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的

IX. 非臨床試験に関する項目

な考え方」を参考に、これらの分布は一過性のものであることを確認している³⁴⁾。

(6) 局所刺激性試験

コットンラットにテロメライシン®を単回筋肉内又は静脈内^{26), 27)}した際に、投与部位では用量依存的な炎症反応性変化は観察されたが、いずれも軽微～軽度な変化であり、回復性も認められた²⁶⁾。投与部位の炎症反応性変化は、3 か月間間欠反復投与毒性及び3 か月間回復性試験²⁴⁾においても認められたが、回復性が確認された。

以上より、テロメライシン®が重篤な局所刺激性を引き起こす可能性は低いと考えられ、独立した試験は実施していない。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

再生医療等製品

遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品(「XⅢ.2.その他の関連資料」参照)

2. 有効期間

18 箇月(長期保存試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

-80℃±10℃で保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:なし

その他の患者向け資材:テロメライシン®による治療を受ける患者さんとそのご家族へ

6. 同一成分・同効薬

特になし

7. 国際誕生年月日

2026 年 6 月 8 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

製造販売承認年月日:2026 年 6 月 8 日

承認番号:30800FZX00007000

薬価基準収載年月日:薬価収載前

販売開始年月日:販売開始前

9. 効能, 効果又は性能追加, 用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

10 年:2026 年 6 月 8 日～2036 年 6 月 7 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(13 桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
テロメライシン注	薬価収載後に附番 予定	薬価収載後に附番 予定	薬価収載後に附番 予定	薬価収載後に附番 予定

14. 保険給付上の注意

本製品に係る最適使用推進ガイドライン及び保険適用上の留意事項通知は未発出であるため、現時点で保険給付上の注意を記載することはできない。薬価収載時に発出される通知に基づき、本項を記載する予定である。

1. 引用文献

- 1) 社内資料:海外第 I 相臨床試験 (OBP-301-001 試験)
- 2) 社内資料:国内第 I 相臨床試験 (TL4001 試験)
- 3) 社内資料:国内第 II 相臨床試験 (OBP101JP 試験)
- 4) Cong YS, et al.: Microbiol Mol Biol Rev. 2002;66(3):407-25.
- 5) Takakura M, et al.: Cancer Res. 1999;59(3):551-7.
- 6) Kim D.: Oncogene. 2000;19(56):6660-9.
- 7) Kawashima T, et al.: Clin Cancer Res. 2004;10(1 Pt 1):285-92.
- 8) Taki M, et al.: Oncogene. 2005;24(19):3130-40.
- 9) Hashimoto Y, et al.: Cancer Sci. 2008;99(2):385-90.
- 10) 社内資料:hTERT and CAR expression in human cancer and normal cells
- 11) 社内資料:In vitro cytotoxic activity of OBP-301
- 12) 社内資料:Antitumor efficacy of OBP-301 in the TE-8 human esophageal cancer xenograft model
- 13) Kuroda S, Fujiwara T, Shirakawa Y, et al. Cancer Res. 2010;70(22):9339-9348.
- 14) 承認時申請資料:テロメライシン®及び放射線照射の併用効果 (in vitro)
- 15) 承認時申請資料:免疫不全マウスにおけるテロメライシン®及び放射線療法の併用効果 (in vivo)
- 16) 承認時申請資料:腫瘍径の大きな TE-8 担がんマウスモデルを用いたテロメライシン®及び放射線療法の併用効果
- 17) 承認時申請資料:in vivo イメージングによるテロメライシン及び放射線療法の併用効果
- 18) Alba R, Bradshaw AC, Parker AL, et al. Blood. 2009;114(5):965-71.
- 19) Waddington SN, McVey JH, Bhella D, et al. Cell. 2008;132(3):397-409.
- 20) Prince GA, Porter DD, Jenson AB, et al. J Virol. 1993;67(1):101-11.
- 21) Lyons M, Onion D, Green NK, et al. Mol Ther. 2006;14(1):118-28.
- 22) Baker AH, McVey JH, Waddington SN, et al. Mol Ther. 2007;15(8):1410-6.
- 23) Carlisle RC, Di Y, Cerny AM, et al. Blood. 2009;113(9):1909-18.
- 24) 社内資料:A 3-Month Repeated Intramuscular Dose (Once Every 2 Weeks, Total 7 Doses) Toxicity Study of OBP-301 in Cotton Rats Followed by a 3-Month Recovery Period
- 25) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて(薬食審査発 0604 第 1 号). 平成 22 年 6 月 4 日
- 26) 社内資料:A DOSE TOXICITY STUDY OF A TELOMELYSIN ADMINISTERED VIA INTRAMUSCULAR INJECTIONS TO COTTON RATS
- 27) 社内資料:A DOSE TOXICITY STUDY OF A TELOMELYSIN ADMINISTERED VIA INTRAMUSCULAR AND INTRAVENOUS INJECTIONS TO COTTON RATS
- 28) 社内資料:A Single Dose Toxicity and Biodistribution Study of Telomelysin Administered by Intrahepatic Injection to Cotton Rats
- 29) Waehler R, Russell SJ, Curiel DT. Nat Rev Genet. 2007;8(8):573-87.

XI. 文献

- 30) 近藤小貴, 寺島美保, 福田尋充, 他. ウイルス. 2007;57(1):37-46.
- 31) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials—Observing Subjects for Delayed Adverse Events. November 2006.
- 32) Lukashev AN, Zamyatnin AA Jr. Biochemistry (Mosc). 2016;81(7):700-708.
- 33) Mendonça SA, Lorincz R, Boucher P, et al. NPJ Vaccines. 2021;6(1):97.
- 34) 社内資料: Efficacy and Biodistribution of Telomelysin Test Article in a Mouse Xenograft Model System

2. その他の参考文献

該当なし

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。(2026 年 7 月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

適正使用推進のために作成されている資材

- ・ 医療従事者向け資材:テロメライシン[®] 注適正使用ガイド
- ・ 患者向け資材:テロメライシン[®]注による治療を受ける患者さんとそのご家族へ

本品は、カルタヘナ法^{注)}に基づき、下記の第一種使用規程の承認を受けた製品である。

注) 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)

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に基づく第一種使用規程の承認内容

遺伝子組換え生物等の種類の名称	ヒテロメラーゼ遺伝子プロモーター制御下にE1AおよびE1B遺伝子を同時に発現するようにE1領域が改変されたヒトアデノウイルス5型(OBP-301)
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	ヒトの遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	OBP-301の原液の保管 (1)OBP-301の原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷凍庫あるいは適切に温度管理された容器内において保管する。 OBP-301の調製及び保管 (2)OBP-301の原液を希釈せずに投与する場合、原液の投与準備は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内でエアロゾルの飛散を最小限に留める方策を講じて行い、作業室内でのOBP-301の拡散を最小限に留める。 (3)投与準備済みの原液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。 OBP-301の原液の希釈液の調製及び保管 (4)OBP-301の原液の希釈液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で、エアロゾルの飛散を最小限に留める方策を講じて行い、作業室内でのOBP-301の拡散を最小限に留める。 (5)原液の希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。 運搬 (6)OBP-301の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。 患者への投与 (7)OBP-301の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、患者の腫瘍内に直接注入することにより行う。投与時は、治療室内でのOBP-301の拡散を最小限に留める。 投与後の患者からの排出等の管理

XⅢ. 備考

	(8)投与後、投与部位から排出されるOBP-301の環境への拡散が最小限となるよう、ドレッシング材等による被覆を行う等、医師の判断により必要とされる期間対策を講じる。 (9)OBP-301の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、患者の排泄物等から第三者へのOBP-301の伝播を最小限とするために、OBP-301の投与を受ける患者に適切な指導を行う。 (10)OBP-301の投与後、原則排出等の管理が不要となるまでの期間、患者が当該治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）での治療を受けることを避けるよう、患者に適切な指導を行う。 (11)OBP-301の投与を受けた患者がやむを得ず外部医療施設で治療を受ける場合には、外部医療施設に第一種使用等の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、当該患者に適切な指導を行う。 (12)投与されたOBP-301の排出等の挙動が投与法ごとに明らかになるまで、排出の懸念がある排泄物等（血液、尿、唾液、糞便及びドレッシング材等）について、OBP-301の排出等の検査を経時的に実施する。 (13)OBP-301の予期しない増殖又は伝播が疑われた場合には、血液、体液、分泌物又は排泄物等に対するOBP-301の有無を確認するために必要な検査を行う。 患者検体の取扱い (14)患者から採取した検体は、治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。 (15)OBP-301の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合は、OBP-301が漏出しない容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体である旨を情報提供して行う。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。 (16)検体の廃棄は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律第137号）に基づいて施設等又は検査機関で定められた医療廃棄物の管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って行う。 感染性廃棄物等の処理
--	--

	(17)OBP-301の原液の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。 (18)OBP-301の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、OBP-301の原液は、漏出しない容器に入れた上で他の医療廃棄物と区別して保管し、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令(昭和46年政令第300号)の別表第1の4の項に定める感染性廃棄物(以下「感染性廃棄物」という。)として廃棄する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。 (19)OBP-301の原液の希釈液並びにOBP-301が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材においては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。 (20)OBP-301 の原液の希釈液、検体等の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、OBP-301 の原液の希釈液及び検体等は漏出しない容器に入れ、OBP-301 が付着した可能性のある機器及び器材は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、感染性廃棄物として廃棄する。
--	---

承認日:令和7年12月11日(厚生労働省発医薬1211第48号環自野発第2512111号)

〔お問い合わせ先〕

富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター

〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル

TEL:0120-502-620