

薬生機審発 0811 第 1 号
令和 3 年 8 月 11 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保 健 所 設 置 市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部 (局) 長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

テセルパツレブの最適使用推進ガイドラインについて

経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)において、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的再生医療等製品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしました。

今般、テセルパツレブ(販売名:デリタクト注)について、悪性神経膠腫に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

別添

最適使用推進ガイドライン

テセルパツレブ

(販売名：デリタクト注)

～悪性神経膠腫～

令和3年8月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P 2
2. 本品の特徴、作用機序	P 3
3. 臨床成績	P 4
4. 施設について	P 9
5. 投与対象となる患者	P 11
6. 投与に際して留意すべき事項	P 13

1. はじめに

再生医療等製品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により革新的な新規作用機序を示す再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を示す再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該再生医療等製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の再生医療等製品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本脳神経外科学会、公益社団法人日本放射線腫瘍学会、特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会、一般社団法人日本癌学会、日本遺伝子細胞治療学会の協力のもと作成した。

対象となる再生医療等製品：デリタクト注（一般的名称：テセルパツレブ）

対象となる効能、効果又は性能：悪性神経膠腫

対象となる用法及び用量又は使用方法：通常、成人では 1 回あたり 1 mL（ 1×10^9 PFU）を腫瘍内に投与する。原則として、1 回目と 2 回目は 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。

製造販売業者：第一三共株式会社

2. 本品の特徴、作用機序

デリタクト注（一般的名称：テセルパツレブ、以下「本品」）は、正常細胞での複製に必要な $\alpha 47$ 遺伝子及び2つの $\gamma 34.5$ 遺伝子を欠失し、大腸菌由来 *lacZ* 遺伝子の挿入により *ICP6* 遺伝子を不活化した遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（F株由来）を主成分とする再生医療等製品である。

本品を悪性神経膠腫患者の腫瘍内に直接投与することで、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して殺細胞効果を示すこと、及び腫瘍反応性 T 細胞の誘導により抗腫瘍免疫効果を示すことで、悪性神経膠腫の生命予後を改善することが期待されている。

これらの知見から、本品は悪性度の高い悪性神経膠腫に対する新たな治療法になり得るものと期待され、膠芽腫を対象とした臨床試験を実施し、一定の有効性、安全性及び忍容性が確認された。ただし、現時点で得られている本品の有効性及び安全性に関するデータは限られており、検証試験は未実施で、条件及び期限付き承認制度に基づいて承認が得られた段階である。本品の有効性及び安全性を確認するために、製造販売後も継続して評価が行われる。

3. 臨床成績

国内第Ⅱ相試験（GD01 試験）

【有効性】

放射線治療及びテモゾロミドの治療歴¹⁾を有し、治療後も腫瘍が残存²⁾していた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盲検非対照試験が、国内1施設で実施された（2015年4月～2020年4月）。主な選択・除外基準は、表1のとおりであった。

表1 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">• 登録前の病理診断により膠芽腫の診断が確定している患者• 放射線治療及びテモゾロミドの治療歴を有し、腫瘍が残存又は再発した患者• 適格性判定日の14日以内のMRI検査において、造影剤で増強効果を受ける1.0cm以上の病変があることが確認された患者• KPSが60%以上の患者 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">• 脳外転移がある患者• 頭蓋内に複数の病変を有する患者• 脳室、脳幹又は後頭蓋窩に腫瘍が存在する患者• 脳室経由で本品を投与しなくてはならない部位に腫瘍が存在する患者• 上衣下・くも膜下播種を有する患者• 本品の投与前30日以内に脳腫瘍切除術又はベバシズマブの投与歴がある患者
--

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

- 1) 放射線治療の終了から本品の投与までに一定の期間を設定する計画とはされていなかった。
- 2) 放射線治療及びテモゾロミドの治療の終了日から本品投与までの間隔は制限されなかった。
- 3) 投与方法は、患者の状態に応じて、投与回ごとに担当医師により決定された。（実際には、1箇所の穿頭部位から異なる方向で1病変に2回刺入して本品 1×10^9 PFUを2分割して投与された場合や、同時に2箇所穿頭し異なる刺入部位から1病変に2回刺入して本品 1×10^9 PFUを2分割して投与された場合等があった）。
- 4) 以下の①～⑤に該当する場合には6回未満であっても投与を終了することとされた。
 - ① 標的部位の腫瘍が1cm未満になった場合
 - ② 腫瘍が増大し、腫瘍縮小効果の判定基準の「進行」に該当した場合
 - ③ 患者の臨床症状が増悪した場合
 - ④ 患者が投与の継続を希望しない場合
 - ⑤ その他、治験責任医師又は治験分担医師が投与を終了すべきと判断した場合
- 5) 局所又は全身麻酔下で、MRIによるガイドを用いて定位脳手術で投与することとした。また、直前回の投与部位にかかわらず、投与時点で腫瘍が残存している部位に投与することとされた。

主要評価項目⁶⁾とされた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）において、中間解析の対象とされた13例の1年生存割合 [95%CI] (%) の結果は92.3 [64.0, 99.8] であった。

また、2018年12月31日時点の治験責任医師判定⁷⁾によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線はそれぞれ表2及び図1のとおりであった。腫瘍縮小効果は表3のとおりであった。

表2 PFSの追加解析時の結果（治験責任医師判定、FAS、2018年12月31日データカットオフ）

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

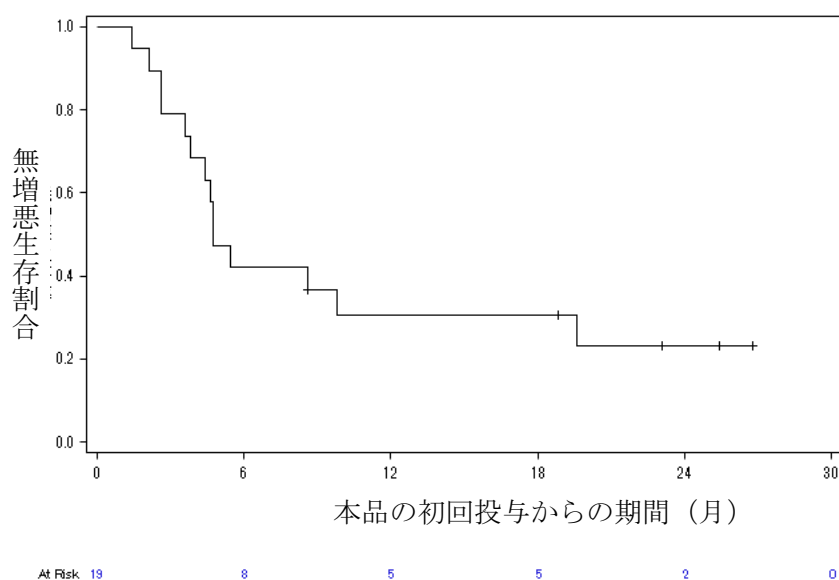


図1 PFSの追加解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2018年12月31日データカットオフ）

⁶⁾ 主要評価項目を含め、生存期間の起算日はいずれも本品初回投与日とされた。

⁷⁾ PFSにおける疾患進行イベント及び腫瘍縮小効果の判定基準には、固形がんに対する免疫療法の効果判定に関するガイドライン（irRC基準（Clin Cancer Res 2009; 15: 7412-20））に準じて設定された以下の基準が用いられた。

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

表 3 腫瘍縮小効果の追加解析時の結果
(治験責任医師判定、FAS、2018年12月31日データカットオフ)

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

さらに、2020年4月22日時点のOSの解析が実施され、OSの結果及びKaplan-Meier曲線はそれぞれ表4及び図2のとおりであった。

表 4 OSの結果 (FAS、2020年4月22日時点)

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

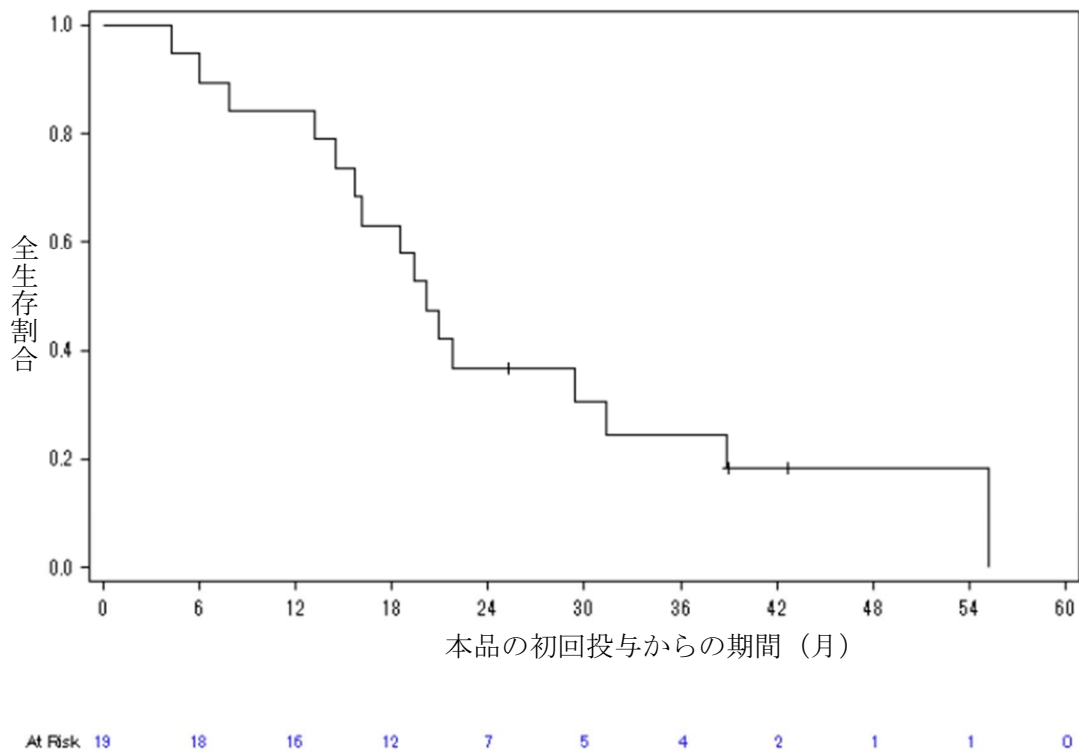


図 2 OSのKaplan-Meier曲線 (FAS、2020年4月22日時点)

【安全性】

GD01 試験において本品が投与された全患者（19 名中 19 名）に有害事象及び副作用が認められ、3 例以上で認められた有害事象及び副作用は表 5 のとおりであった。

表 5 3 例以上に認められた有害事象及び副作用（GD01 試験）

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	19 例	
	有害事象	副作用
全有害事象	19 (100)	19 (100)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	18 (94.7)	17 (89.5)
疼痛	8 (42.1)	0
末梢性浮腫	3 (15.8)	0
胃腸障害		
悪心	14 (73.7)	10 (52.6)
嘔吐	13 (68.4)	11 (57.9)
便秘	8 (42.1)	0
嚥下障害	5 (26.3)	0
下痢	4 (21.1)	0
口内炎	4 (21.1)	0
臨床検査		
リンパ球数減少	14 (73.7)	9 (47.4)
白血球数減少	12 (63.2)	6 (31.6)
体重減少	10 (52.6)	0
血小板数減少	9 (47.4)	3 (15.8)
好中球数減少	8 (42.1)	3 (15.8)
白血球数増加	4 (21.1)	0
肝機能検査値上昇	3 (15.8)	0
神経系障害		
頭痛	13 (68.4)	1 (5.3)
脳浮腫	12 (63.2)	3 (15.8)
意識レベルの低下	9 (47.4)	0
痙攣発作	9 (47.4)	3 (15.8)
不全片麻痺	8 (42.1)	0
片麻痺	7 (36.8)	0
感覚障害	4 (21.1)	0
構語障害	3 (15.8)	0
同名性半盲	3 (15.8)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
創合併症	13 (68.4)	0
転倒	7 (36.8)	0
挫傷	3 (15.8)	0
処置後出血*	2 (10.5)	0
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	7 (36.8)	0
胃腸炎	3 (15.8)	0
処置後感染*	1 (5.3)	0
血管障害		
低血圧	8 (42.1)	0
高血圧	4 (21.1)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	8 (42.1)	0
低ナトリウム血症	5 (26.3)	1 (5.3)

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	19 例	
	有害事象	副作用
高ナトリウム血症	4 (21.1)	0
筋骨格系及び結合織傷害		
背部痛	5 (26.3)	0
関節痛	3 (15.8)	0
筋力低下	3 (15.8)	0
筋骨格痛	3 (15.8)	0
四肢痛	3 (15.8)	0
心臓障害		
洞性徐脈	6 (31.6)	0
洞性頻脈	3 (15.8)	0
精神障害		
不眠症	6 (31.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
誤嚥性肺炎	4 (21.1)	0
肺臓炎	3 (15.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		
褥瘡性潰瘍	3 (15.8)	0
腎及び尿路傷害		
尿失禁	5 (26.3)	0
血液及びリンパ系傷害		
貧血	5 (26.3)	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*	2 (10.5)	0

*：「3 例以上に認められた有害事象及び副作用」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。

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

4. 施設について

本品は、悪性神経膠腫の診断及び治療並びに脳神経外科手術手技に十分な知識・技術・経験を持ち、かつ本品の性能を熟知し、取扱いを習得した医師により使用される必要がある。そのため、本品納入前に、製造販売業者による医師講習を実施し、医療従事者向け資材を提供することで、投与方法を含めた本品の適正使用に関する情報を提供する。以上から、以下①～③のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

① 施設について

① -1 下記の (1) ～ (3) のすべてに該当する施設であること。

(1) 以下のいずれかに該当すること。

- 特定機能病院
- 大学附属病院本院（脳神経外科に係る診療科を有する場合に限る。）
- 悪性神経膠腫手術の年間症例数が30例以上ある施設
- 本品に係る治験の実施施設、又はこれと同等の施設体制を有し本品に係る治験責任医師又は治験分担医師が常勤する施設（脳神経外科に係る診療科を有する場合に限る。）

(2) 本品を-80℃で保存可能で、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程（名称：大腸菌*lacZ*遺伝子を発現し、 γ 34.5遺伝子・*U_L39*遺伝子・*a47*遺伝子を不活化された制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（F株由来）（G47Δ）、承認番号：14-36V-0002）に従い、本品を適切に取扱うことが可能であること。

(3) 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関係学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

① -2 悪性神経膠腫の診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応並びに脳神経外科手術に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、本品を用いた治療の責任者として配置されていること。具体的には、表6のすべてに該当する医師が治療の責任者として配置されていること。

表6 治療の責任者に関する要件

• 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、4年以上の脳神経外科学の臨床研修を行っており、うち、3年以上は、脳神経外科治療の臨床経験があること。 ⁸⁾
• 脳腫瘍に関する十分な臨床経験（計30例以上）があること。 ⁸⁾
• ナビゲーション下生検術を含む定位脳手術の実績が5例以上あること。

⁸⁾ 一般社団法人日本脳神経外科学会専門医認定制度における受験資格要件となっている。

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 不具合・副作用への対応について

③ -1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③ -2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

悪性神経膠腫の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③ -3 不具合・副作用の診断や対応に関して

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

悪性神経膠腫の患者において、本品の一定の有効性が期待される。

【安全性に関する事項】

下記に該当する患者については、本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。

- ・ 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【患者選択について】

① 本品の国内第Ⅱ相試験（GD01 試験）における対象患者は、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つでテント上に位置する膠芽腫患者である（p.4～8 参照）。臨床試験の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性について確定的な結果は得られていないことを理解した上で、慎重にリスクベネフィットバランスを検討して、投与対象の選択を行うこと。

② 以下に該当する患者及び使用方法については、本品の対象とならない。

- ・ 放射線治療及びテモゾロミドの治療歴のない患者
- ・ 前治療実施後に腫瘍の残存又は再発⁹⁾ が確認されていない悪性神経膠腫患者
 - ※ 前治療実施後早期（概ね3ヶ月以内）の患者については、前治療の効果が確認されるまでに一定の時間を要する場合もあることから、使用に際してはより慎重な判断が必要となることに留意すること。
 - ※ 退形成性乏突起膠腫又は退形成性星細胞腫の患者については、臨床試験の成績がなく、膠芽腫患者において確認されているリスクベネフィットバランスを期待できない可能性があることから、外科的手技を有する本品を使用するリスクがベネフィットを上回る場合には本品を使用しないこと。
 - ※ 初発の退形成性乏突起膠腫又は退形成性星細胞腫の患者の中には、膠芽腫患者と比較して生存期間が長い¹⁰⁾ 患者群が存在することから、前治療実施後に再発が確認されていない患者への本品投与は、追加で外科的手技を有する本品を使用するリスクがベネフィットを下回る場合にのみとすること。リスクベネフィットの判断に際しては、IDH遺伝子変異の有無に留意し、MRI画像による経過観察を高頻度で行うなどして慎重に判断すること。

⁹⁾ 放射線治療及びテモゾロミドの治療時に比べ、腫瘍の増大（腫瘍の径和が20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも5 mm以上増加）が認められた、もしくは前治療開始時に比べ、腫瘍の増大は認められていないがMRI等の画像診断により新たな腫瘍が出現した

¹⁰⁾ R. Stupp, M. Brada, M. J. van den Bent, J.-C. Tonn & G. Pentheroudakis on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii93–iii101, 2014

- ・ 本品が既に6回投与されている患者
- ・ 全身状態が悪く、腫瘍内投与の実施に伴うリスクが大きい患者（Karnofsky Performance Status¹¹⁾が60%未満の患者に対する投与経験はない。）
- ・ 髄腔内投与
- ・ テント下の病変への投与
 - ※ 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が高いことから、製造販売後臨床試験において有効性及び安全性の更なる評価が行われる。特に、脳幹部の腫瘍への投与については、投与手技が確立しておらず、投与手技に伴う有害事象により重度の神経学的後遺症や死亡を引き起こすリスクが高いと考えられるため、避けること。
- ・ テモゾロミド以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与

11) Karnofsky Performance Status

Score	症状
100%	正常、臨床症状なし
90%	軽い臨床症状はあるが正常の活動可能
80%	かなりの臨床症状があるが努力して正常の活動可能
70%	自分自身の世話はできるが正常の活動・労働は不可能
60%	自分に必要なことはできるが、時々介助が必要
50%	症状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40%	動けず、適切な医療および介護が必要
30%	全く動けず入院が必要だが死はさしせていない
20%	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
10%	死期が切迫している
0%	死

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資材等に基づき、本品の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 本品による治療開始に先立ち、本品に関する臨床試験成績は限られていること並びに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は最大6回の定位脳手術等が必要とな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その家族へ説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な不具合・副作用のマネジメントについて
 - ・ 発熱：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で発熱があらわれるため、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。
 - ・ 脳浮腫：脳浮腫があらわれることがあるので、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し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 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ので、本品の投与にあたっては、適宜血液検査を行うとともに、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。
 - ・ 痙攣発作：痙攣発作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。
 - ・ 出血：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ので、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し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 感染症：創傷感染及び処置後感染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。
- ④ 用法及び用量における1回あたりの投与量は、脳内の腫瘍病変全体に対する投与量を示す。2カ所以上に投与する場合には、1回投与量を分割して投与すること。

以上