医薬機審発 0714 第５号
令 和 ８ 年 ７ 月 １４ 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

ナドファラゲン　フィラデノベク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、ナドファラゲン　フィラデノベク（販売名：エドスチラドリン膀胱内注入液）について、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌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

ナドファラゲン　フィラデノベク

（販売名：エドスチラドリン膀胱内注入液）

～BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した

上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌～

令和８年７月

厚生労働省

目次

1. はじめに 3
2. 本品の特徴、作用機序 4
3. 臨床試験 5
4. 施設について 13
5. 投与対象となる患者 15
6. 投与に際して留意すべき事項 17

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、本品との因果関係が否定できない有害事象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。本ガイドラインは国内外での使用実績等の最新の知見に基づき、適宜必要な改定を行う。

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、一般社団法人日本泌尿器科学会、公益社団法人日本放射線腫瘍学会、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本癌学会、一般社団法人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：	エドスチラドリン膀胱内注入液 （一般的名称：ナドファラゲン　フィラデノベク）
対象となる効能、効果又は性能：	BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌 ただし、BCG 膀胱内注入療法の再導入の適応とならない患者に限る
対象となる用法及び用量又は使用方法：	通常、成人には 1 回あたり 75 mL（3×10^{11} vp/mL）を 3 カ月間隔で膀胱内投与する。
製　造　販　売　業　者：	フェリング・ファーマ株式会社

2. 本品の特徴、作用機序

エドスチラドリン膀胱内注入液（一般的名称：ナドファラゲン　フィラデノベク、以下、「本品」という）は、ヒトインターフェロン α2b（以下、「IFNα2b」という）遺伝子を搭載した非増殖性遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型を主成分とする再生医療等製品である。

本品を膀胱内に注入することで、IFNα2b 遺伝子を尿路上皮に送達し感染することにより、本品に搭載された遺伝子発現構成体が細胞の核内にエピソームとして留まるとともに感染細胞で IFNα2b タンパク質を発現する。感染細胞から分泌された IFNα2b タンパク質による抗腫瘍免疫応答の増強等により腫瘍細胞を死滅させる作用が期待される。

3. 臨床試験

本品の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

3.1. 海外第Ⅲ相試験（rAd-IFN-CS-003 試験）

BCG-unresponsive 高リスクの筋層非浸潤性膀胱癌（以下、「NMIBC」）患者（目標症例数：150 例（上皮内癌（以下、「CIS」）併発ありの患者：100 例[1)]、乳頭状病変のみの患者：50 例））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、米国の 33 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 1 のとおりであった。

1) 主要評価項目である、CIS 併発ありの患者における本品の初回投与後 3 カ月までの完全奏効率の期待値を 43.75%と仮定し、閾値 27%に対して仮説検定を行う際、有意水準片側 2.5%の下、検出力を 90%確保するための症例数として、CIS 併発ありの患者の目標症例数が 100 例と設定された。

表 1　主な選択・除外基準

選択基準	1）　同意取得時に 18 歳以上の患者。 2）　登録時点で以下のいずれかを有することが病理報告書により確認できる患者。 • CIS のみ • Ta/T1 の高グレード病変、CIS 併発あり • Ta/T1 の高グレード病変、CIS 併発なし 3）　以下の基準を満たす BCG-unresponsive の患者*。 • 12 カ月以内に、以下に示す 2 コース以上の BCG 膀胱内注入療法を受けた患者。BCG 導入療法として 6 回中 5 回以上の注入に加え、BCG 維持療法として 3 回中 2 回以上の注入を受けた患者。BCG 維持療法を行わない場合は 2 コース目の導入療法として 6 回中 2 回以上の注入を受けた患者。例外として、BCG 導入療法（6 回中 5 回以上投与）のみを受けた後の初回評価で高グレード T1 病変が認められた患者は、癌の進展がなければ本試験に参加することができる。 • CIS のみの患者又は高グレード Ta/T1 病変で CIS を併発する患者は、BCG 最終注入後 12 カ月以内に腫瘍の再発が認められ、CIS を併発していない高グレード Ta/T1 病変を有する患者では、BCG 最終注入後 6 カ月以内に再発が認められること。 4）　ECOG Performance Status が 2 以下の患者。 5）　上部尿路上皮癌又は前立腺部尿道内の尿路上皮癌を併発していない患者。
除外基準	1）　スクリーニング来院時に、筋層浸潤癌（固有筋層）又は転移性癌の合併又は既往を有する患者。以下のような場合（これらに限定されない）、転移性癌のリスクが上昇する。 • 生検検体の組織学的検査においてリンパ管浸潤及び/又は微小乳頭状病変が認められる • 膀胱腫瘍による二次的な水腎症を伴う T1 病変を有する患者 2）　膀胱癌に対する全身療法を現在受けている患者。 3）　治験製品投与前に他のアデノウイルスを用いた薬剤を使用した患者。 4）　症候性尿路感染又は細菌性膀胱炎患者（十分な治療を受けた後の患者は治験に参加可能）。 5）　過去 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、及び腎尿管全摘除術後 24 カ月以上経過した pT2 以下の上部尿路上皮癌の既往を有する患者、並びに監視療法下の（PSA＜10 ng/dL、Gleason スコア 6 及び cT1 として定義）前立腺癌患者は除く。 6）　治験製品投与開始前 8 週以内に膀胱内注入療法を受けた患者。ただし、以下の場合を除く。 • TURBT 直後の細胞傷害性薬剤（例：マイトマイシン C、ドキソルビシン、エピルビシン）の単回投与は治験製品投与開始前 14～60 日間は投与可能。 • 治験参加のため必要な診断的生検実施の 5 週間以上前に行われた BCG 膀胱内注入療法。

*：視認できる乳頭状病変はすべて切除しなければならないこととした。TURBT を受けた T1 病変を有する患者は、本品の投与開始前 14～60 日に再度 TURBT を受けることとした。明らかな CIS 病変には焼灼を施行することとした。

本試験では、以下の 2 つのコホートが設定された。

- CIS 併発ありコホート：CIS のみを有する患者、又は CIS を併発した高グレード Ta/T1 病変を有する患者で、BCG 最終注入後 12 カ月以内に腫瘍の再発が認められた患者
- 乳頭状病変のみコホート：CIS を併発していない高グレード Ta/T1 病変を有する患者で、BCG 最終注入後 6 カ月以内に腫瘍の再発が認められた患者

本試験は、スクリーニング期間（本品投与前 7～28 日間）、主要評価期間（本品の初回投与後 12 カ月間）及び長期フォローアップ期間（本品の初回投与後 12 カ月以降の 4 年間）から構成された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、主要評価期間では、3×10^{11} vp/mL の本品 75 mL を、尿道カテーテルを用いて Day 1、Day 90、Day 180 及び Day 270 の計 4 回膀胱内投与することとされた。なお、2 回目以降の投与にあたっては、正確な病期を判定するために、各投与前 2 週間以内に尿細胞診及び膀胱鏡検査を実施し、高グレード病変の再発の有無を評価し、臨床的に必要な場合は生検を実施することとされ、高グレード病変の再発所見が認められない場合に本品を投与することとされた。なお、初回投与後 12 カ月時点の生検は必須とされた。また、長期フォローアップ期間では、主要評価期間終了時点（本品の初回投与後 12 カ月時点）で高グレード病変の再発が認められず、治験担当医師が適切と判断した場合、初回投与後 12 カ月時点以降、3 カ月ごとに投与継続することを可能とした。初回投与後 15、18、21 及び 24 カ月時点で尿細胞診及び膀胱鏡検査を実施し、臨床的に必要であれば投与前に生検を行うこととされた。初回投与後 12 カ月時点で高グレード病変の所見が認められないが、患者が投与継続を拒否した場合も、初回投与後 15、18、21 及び 24 カ月時点で尿細胞診、膀胱鏡検査及び生検（臨床的に必要な場合）による評価を行うこととされた。初回投与後 24 カ月時点以降は、治験担当医師が通常の臨床診療に従って 3 カ月ごとに評価を行い、各投与前に本品の投与継続の適格性を確認することとされた。投与期間は、本品の初回投与日から最長 5 年間とされた。

本試験に登録された 157 例（CIS 併発ありコホート 107 例、乳頭状病変のみコホート 50 例）全例に本品が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、BCG-unresponsive 高リスク NMIBC の診断基準に合致しなかった 6 例（CIS 併発ありコホート 4 例、乳頭状病変のみコホート 2 例）を除く 151 例（CIS 併発ありコホート 103 例、乳頭状病変のみコホート 48 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目である、CIS 併発ありコホートにおける本品の初回投与後 3 カ月までの完全奏効率[2)]［95%CI］（%）は表 2 のとおり 53.4［43.3, 63.3］（55/103 例）であり、95%CI の下限が事前に規定した閾値 27%[3)] を上回った。

表 2　本品の初回投与後 3 カ月までの完全奏効率（rAd-IFN-CS-003 試験、有効性解析対象集団）

	103 例
完全奏効（例数）	55
完全奏効率［95%CI*］（%）	53.4［43.3, 63.3］

*：Clopper-Pearson 法

2) 実施医療機関における尿細胞診及び膀胱鏡検査、必要に応じて生検によって評価した。CIS 併発ありの患者における完全奏効は、以下の 2 つの基準のいずれかを満たす場合と定義された。
① 尿細胞診で陰性であり、膀胱鏡検査で病変が認められない。
② 生検を行った場合、陰性である。

3) BCG-refractory NMIBC 患者を対象としたバルルビシンの臨床試験で、完全奏効率［95%CI］（%）は 18［10.5, 27.3］であったこと（Urol Oncol. 2013; 31: 1635-42）から設定された。

また、本品の初回投与後 3 カ月までに完全奏効を達成した患者 55 例のうち、完全奏効が持続している患者の割合は、初回投与後 12 カ月時点で 45.5%（25/55 例）、初回投与後 18 カ月時点で 40.0%（22/55 例）、初回投与後 24 カ月時点で 36.4%（20/55 例）であった。

3.2. 国内第Ⅲ相試験（000381 試験）

BCG-unresponsive 高リスク NMIBC 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（目標症例数：24 例（CIS 併発ありの患者：20 例)、乳頭状病変のみの患者：約 4 例)）が国内 25 施設で実施された。主な選択・除外基準を表 3 に示した。

表 3　主な選択・除外基準

選択基準	1）　同意取得時に 20 歳以上の患者。 2）　登録時点で以下のいずれかを有することが病理報告書により確認できる患者。 • CIS のみ • Ta/T1 の高グレード病変、CIS 併発あり • Ta/T1 の高グレード病変、CIS 併発なし 3）　以下の基準を満たす BCG-unresponsive の患者*。 • 12 カ月以内に、以下に示す 2 コース以上の BCG 膀胱内注入療法を受けた患者。 BCG 導入療法として 6 回中 5 回以上の注入に加え、BCG 維持療法として 3 回中 2 回以上の注入。BCG 維持療法を行わない場合は 2 コース目の導入療法として 6 回中 2 回以上の注入。例外として、BCG 導入療法（6 回中 5 回以上投与）のみを受けた後の初回評価で高グレード T1 病変が認められた患者は、癌の進展がなければ本試験に参加することができる。 • CIS のみの患者又は CIS を併発した高グレード Ta/T1 病変を有する患者は BCG 最終注入後 12 カ月以内に腫瘍の再発が認められ、CIS を併発していない高グレード Ta/T1 病変を有する患者は BCG 最終注入後 6 カ月以内に再発が認められること。 4）　ECOG Performance Status が 2 以下の患者。 5）　上部尿路上皮癌又は前立腺部尿道内の尿路上皮癌を併発していない患者。
除外基準	1）　スクリーニング来院時に、筋層浸潤癌（固有筋層）又は転移性癌の合併若しくは既往の所見を有する患者。以下のような場合（これらに限定されない)、転移性癌のリスクが上昇する。 • 生検検体の組織学的検査においてリンパ管浸潤及び/又は微小乳頭状病変が認められる • 膀胱腫瘍による二次的な水腎症を伴う T1 病変を有する患者 2）　膀胱癌に対する全身療法を現在受けている患者。 3）　BCG 不応性 NMIBC に対する試験的治療を現在又は過去に受けた、又はスクリーニング前 1 カ月以内にその他の治験薬/治験製品の投与を受けた患者。 4）　治験製品投与前及び投与後 2 週以内に他のアデノウイルスを用いた薬剤を使用した患者。 5）　症候性尿路感染又は細菌性膀胱炎患者（十分な治療を受けた後の患者は治験に参加可能)。 6）　過去 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、及び腎尿管全摘除術後 24 カ月以上経過した pT2 以下の上部尿路上皮癌の既往を有する患者、並びに監視療法下の（PSA< 10 ng/dL、Gleason スコア 6 及び cT1 として定義）前立腺癌患者は除く。 7）　治験製品投与開始前 8 週以内に膀胱内注入療法を受けた患者。ただし、以下の場合を除く： • TURBT 直後に単回療法として投与された細胞障害性薬剤（例：マイトマイシン C、ドキソルビシン、エピルビシン)。治験製品投与開始前 14～60 日間は投与可能。 • 治験参加のため必要な診断的生検実施の 5 週間以上前に行われた BCG 膀胱内注入療法。

*：視認できる乳頭状病変はすべて切除しなければならないこととした。TURBT を受けた T1 病変を有する患者は、本品の投与開始前 14～60 日に再度 TURBT を受けることとした。明らかな CIS 病変には焼灼を施行することとした。

本試験には、以下の 2 つのコホートが設定された。

- CIS 併発ありコホート：CIS のみを有する患者、又は CIS を併発した高グレード Ta/T1 病変を有する患者で、BCG 最終注入後 12 カ月以内に腫瘍の再発が認められた患者
- 乳頭状病変のみコホート：CIS を併発していない高グレード Ta/T1 病変を有する患者で、BCG 最終注入後 6 カ月以内に腫瘍の再発が認められた患者

本試験は、スクリーニング期間（本品投与前 7～28 日間）、主要評価期間（本品の初回投与後 12 カ月間）及びフォローアップ期間（本品の初回投与後 12 カ月以降の 3 年間）から構成された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、主要評価期間では、3×10^{11} vp/mL の本品 75 mL を、尿道カテーテルを用いて Day 1、Day 90、Day 180 及び Day 270 の計 4 回膀胱内投与することとされた。なお、2 回目以降の投与にあたっては、正確な病期を判定するために、各投与前 2 週間以内に尿細胞診及び膀胱鏡検査を実施し、高グレード病変の再発の有無を評価し、臨床的に必要な場合は生検を実施することとされ、高グレード病変の再発所見が認められない場合に本品を投与することとされた。なお、初回投与後 12 カ月時点の生検は必須とされた。また、長期フォローアップ期間では、主要評価期間終了時点（本品の初回投与後 12 カ月時点）で高グレード病変の再発が認められず、治験担当医師が適切と判断した場合、初回投与後 12 カ月時点以降、3 カ月ごとに投与継続することを可能とした。初回投与後 15、18、21 及び 24 カ月時点で尿細胞診及び膀胱鏡検査を実施し、臨床的に必要であれば投与前に生検を行うこととされた。初回投与後 12 カ月時点で高グレード病変の所見が認められないが、患者が投与継続を拒否した場合も、初回投与後 15、18、21 及び 24 カ月時点で尿細胞診、膀胱鏡検査及び生検（臨床的に必要な場合）による評価を行うこととされた。初回投与後 24 カ月時点以降は、治験担当医師が通常の臨床診療に従って 3 カ月ごとに評価を行い、各投与前に本品の投与継続の適格性を確認することとされた。投与期間は、本品の初回投与日から最長 4 年間とされた。

本試験に登録された 25 例（CIS 併発ありコホート：20 例、乳頭状病変のみコホート：5 例）全例に本品が投与され、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。2025 年 10 月 23 日データカットオフ時点で、16 例（CIS 併発ありコホート：13 例（疾患再発 12 例、患者の希望による中止 1 例）、乳頭状病変のみコホート：3 例（疾患再発 2 例、有害事象 1 例））が投与中止に至り、9 例が主要評価期間を完了した。

有効性について、本試験の主要評価項目である、CIS 併発ありコホートにおける本品の初回投与後 3 カ月までの完全奏効率[4)]［95%CI］（%）は 75.0［50.9, 91.3］（15/20 例）であ

4) 中央病理診断施設における尿細胞診及び膀胱鏡検査、必要に応じて生検によって評価した。CIS 併発ありの患者における完全奏効は、以下の 2 つの基準のいずれかを満たす場合と定義された。

り、95%CI の下限が事前に規定した閾値 2%[5] を上回った。

【安全性】

3.2. 海外第Ⅲ相試験（rAd-IFN-CS-003 試験）

安全性について、全体で 10%以上に認められた有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4　全体で 10%以上に認められた有害事象（rAd-IFN-CS-003 試験、安全性解析対象集団）

PT MedDRA/J ver28.0	例数（%）		
	CIS 併発ありコホート 107 例	乳頭状病変のみコホート 50 例	全体 157 例
全有害事象	101（94.4）	45（90.0）	146（93.0）
滴下投与部位分泌	37（34.6）	15（30.0）	52（33.1）
疲労	29（27.1）	8（16.0）	37（23.6）
膀胱痙縮	22（20.6）	9（18.0）	31（19.7）
尿意切迫	20（18.7）	9（18.0）	29（18.5）
血尿	19（17.8）	7（14.0）	26（16.6）
発熱	18（16.8）	7（14.0）	25（15.9）
排尿困難	17（15.9）	8（16.0）	25（15.9）
悪寒	18（16.8）	6（12.0）	24（15.3）
頭痛	16（15.0）	8（16.0）	24（15.3）
尿路感染	11（10.3）	12（24.0）	23（14.6）
下痢	10（9.3）	7（14.0）	17（10.8）

また、全体で 10%以上に認められた副作用は、表 5 のとおりであった。

表 5　全体で 10%以上に認められた副作用（rAd-IFN-CS-003 試験、安全性解析対象集団）

PT MedDRA/J ver28.0	例数（%）		
	CIS 併発ありコホート 107 例	乳頭状病変のみコホート 50 例	全体 157 例
全副作用	77（72.0）	34（68.0）	111（70.7）
滴下投与部位分泌	26（24.3）	13（26.0）	39（24.8）
疲労	25（23.4）	6（12.0）	31（19.7）
膀胱痙縮	19（17.8）	7（14.0）	26（16.6）
尿意切迫	18（16.8）	7（14.0）	25（15.9）
排尿困難	11（10.3）	8（16.0）	19（12.1）
悪寒	13（12.1）	5（10.0）	18（11.5）
発熱	11（10.3）	5（10.0）	16（10.2）

本試験において、Grade 3 以上の有害事象は 34 例（21.7%）に認められ、CIS 併発ありコホートで 22 例（20.6%）、乳頭状病変のみコホートで 12 例（24.0%）であった。そのうち、Grade 4 の有害事象は CIS 併発ありコホートで 1 例、乳頭状病変のみコホートで 2 例で

---

①　尿細胞診で陰性であり、膀胱鏡検査で病変が認められない。
②　生検を行った場合、陰性である。

5) 本試験の対象患者に対して、国内では有効な薬剤がなく、膀胱全摘除術に至る患者を少しでも減少させることは臨床的意義があること等を踏まえ、閾値は 2%と設定された。

あり、それら以外はGrade 3の有害事象であった。Grade 3の副作用はCIS併発ありコホートで3例（膀胱痙縮、尿意切迫、尿失禁）、乳頭状病変のみコホートで3例（尿意切迫、失神、高血圧）に認められ、Grade 4の副作用は認められなかった。重篤な有害事象は19例（12.1%）に認められ、CIS併発ありコホートで10例（敗血症、失神、冠動脈疾患、血尿/急性冠動脈症候群、心房粗動、脳浮腫、心房細動、移行上皮癌、脱水、不整脈）、乳頭状病変のみコホートで9例（低血糖/角膜擦過傷/冠動脈疾患/心膜炎、肺の悪性新生物/膵癌/肺炎、腎盂及び尿管移行上皮癌/皮下気腫/遠隔転移を伴う肺癌、失神/胆管結石、心不全/心筋梗塞、アナフィラキシー反応、発熱、敗血症、一過性全健忘）であった。そのうち、副作用は乳頭状病変のみコホートの1例（失神）であった。投与中止に至った有害事象は4例（2.5%）に認められ、CIS併発ありコホートで2例（膀胱痙縮、滴下投与部位分泌）、乳頭状病変のみコホートで2例（膀胱の良性新生物、敗血症）であった。投与中止に至った有害事象のうち、CIS併発ありコホートの2例（膀胱痙縮、滴下投与部位分泌）、乳頭状病変のみコホートの1例（膀胱の良性新生物）は副作用とされた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

3.3. 国内第Ⅲ相試験（000381試験）

安全性について、全体で10%以上に認められた有害事象は、表6のとおりであった。

表6　全体で10%以上に認められた有害事象
（000381試験、安全性解析対象集団、2025年10月23日データカットオフ）

PT MedDRA/J ver28.0	例数（%）		
	CIS併発ありコホート 20例	乳頭状病変のみコホート 5例	全体 25例
全有害事象	18（90.0）	5（100.0）	23（92.0）
発熱	9（45.0）	3（60.0）	12（48.0）
尿意切迫	9（45.0）	0	9（36.0）
排尿困難	8（40.0）	0	8（32.0）
滴下投与部位分泌	7（35.0）	1（20.0）	8（32.0）
血尿	6（30.0）	1（20.0）	7（28.0）
頭痛	6（30.0）	0	6（24.0）
COVID-19	4（20.0）	1（20.0）	5（20.0）
倦怠感	4（20.0）	0	4（16.0）
下痢	3（15.0）	1（20.0）	4（16.0）
処置による疼痛	4（20.0）	0	4（16.0）
膀胱刺激症状	3（15.0）	0	3（12.0）
膀胱痙縮	2（10.0）	1（20.0）	3（12.0）
頻尿	3（15.0）	0	3（12.0）
上咽頭炎	2（10.0）	1（20.0）	3（12.0）
関節痛	2（10.0）	1（20.0）	3（12.0）
背部痛	3（15.0）	0	3（12.0）

また、全体で10%以上に認められた副作用は、表7のとおりであった。

表 7　全体で 10%以上に認められた副作用
（000381 試験、安全性解析対象集団、2025 年 10 月 23 日データカットオフ）

PT MedDRA/J ver28.0	例数（%）		
	CIS 併発ありコホート 20 例	乳頭状病変のみコホート 5 例	全体 25 例
全副作用	16（80.0）	4（80.0）	20（80.0）
発熱	8（40.0）	3（60.0）	11（44.0）
滴下投与部位分泌	7（35.0）	1（20.0）	8（32.0）
尿意切迫	8（40.0）	0	8（32.0）
排尿困難	5（25.0）	0	5（20.0）
倦怠感	4（20.0）	0	4（16.0）
頭痛	4（20.0）	0	4（16.0）

Grade 3 以上の有害事象は 5 例に認められ、CIS 併発ありコホートで 4 例、乳頭状病変のみコホートで 1 例であった。いずれも Grade 3 の有害事象であり、本品との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 3 例（12.0%）に認められ、CIS 併発ありコホートで 2 例（肺の悪性新生物、血尿）、乳頭状病変のみコホートで 1 例（COVID-19/誤嚥性肺炎/脳梗塞）であった。いずれも本品との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、乳頭状病変のみコホートで 1 例（脳梗塞）に認められ、本品との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

4. 施設について

膀胱癌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、膀胱癌の治療に係る体制が整った医療機関において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講習を実施し、医療従事者向け資材を用いて、本品の適正使用に関する情報を提供する。

以上から、以下の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し、かつ BCG による NMIBC 治療が実施可能な施設であること。

- 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- 特定機能病院
- 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

(2) 本品を添付文書に定められた貯蔵・保存方法に従って保管が可能であり[6)]、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：E3 領域の一部を欠失し、E1 領域がヒトインターフェロンアルファ-2b 発現カセットに、また E2B 領域の一部がヒトアデノウイルス 2 型由来配列に置換された遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型（rAd-IFN））に従って、本品を適切に取扱い、また患者への説明を行うためのチーム医療体制が整備されていること。

(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、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　膀胱癌の診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応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、下記の(1)及び(2)を満たす医師が治療の責任者として配置されていること。

---

6) 添付文書に規定する貯蔵方法は－60℃以下、有効期間は 48 ヵ月。直接容器に記載された使用期限内においては、－25～－15℃で最長 3 ヵ月間保存することができると定めている。

(1) 下記のいずれかに該当すること。

- 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
- 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、4 年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、膀胱癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

(2) 下記のすべての要件に該当すること。

- 製造販売業者による本品の適正使用に関する講習を受講し、資材の内容を十分理解していること。
- カルタヘナ法を十分に理解し、施設内における第一種使用規程に従った取扱いが行えること。

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、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速やかに得られ、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

膀胱癌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（発熱、滴下投与部位分泌、尿意切迫、排尿困難、頭痛、倦怠感、膀胱刺激症状、血尿、膀胱痙縮等）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

筋層非浸潤性膀胱癌（NMIBC）のリスク分類や BCG の再導入の適応となる患者等については、最新の膀胱癌診療ガイドライン（日本泌尿器科学会編）等を参照すること。

【有効性に関する事項】

① 下記の患者で本品の有効性が確認されている。

- BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌

② 下記に該当する患者は本品の対象とはならない。

- 筋層浸潤性膀胱癌の患者
- 低リスク及び中リスク NMIBC
- BCG の治療歴のない NMIBC の患者
- BCG の再導入の適応となる NMIBC の患者
- BCG の治療実施後に腫瘍の残存又は再発が確認されていない NMIBC の患者
- CIS を併発していない高グレード Ta/T1 病変を有する患者
- 上部尿路がんを併発している患者

③ 適応患者の選択にあたっては、下記について考慮すること。

- 臨床試験において対象とされた患者の腫瘍の状態は以下のとおりである（p.5、表 1 及び p.7、表 3 参照）ため、以下を参考に本品の適応を判断すること。
  - 本品投与前に、TURBT により視認できる乳頭状病変はすべて切除しなければならないこととされていた。
  - TURBT を受けた T1 病変を有する患者は、本品の投与開始前 14～60 日に再度 TURBT を受けることとされていた。
  - 明らかな CIS 病変には焼灼を施行することとされていた。
- 膀胱全摘除術の遅れは筋層浸潤癌への進展又は遠隔転移を有する膀胱癌への進展の可能性があり、致死的な転帰につながり得ることを踏まえ、膀胱全摘除術の機会を逸することのないよう、本品の使用の可否を慎重に判断すること。
- 臨床試験において、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した上皮内癌を有する高リスク NMIBC 患者であって BCG-unresponsive の定義を満たす患者以外への投与経験はないため、BCG-unresponsive 以外の患者への投与については、臨床上の必要性を十分に検討すること。

【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

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 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

③ NMIBC に対する BCG 膀胱内注入療法以外の他の治療薬の投与歴を有する患者における本品の有効性及び安全性は確認されていない。そのため、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発し、その後他の治療薬の投与歴を有する患者に投与する場合には、他剤治療による有効性及び安全性等を考慮した上で、本品への切り替えが適切と判断される場合にのみ投与を行うこと。

④ rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験において、3 カ月ごとの各投与前 2 週間以内に尿細胞診及び膀胱鏡検査（臨床的に必要な場合は生検も）を実施して高グレード病変の再発の有無の評価し、再発所見が認められない場合に本品を継続投与可能と判断していたことを参考に、本品投与中は定期的に検査で高グレード病変の再発の有無の確認を行うこと。なお、尿細胞診及び膀胱鏡検査（臨床的に必要な場合は生検も）の結果、本品の投与後 3 ヵ月の時点で高グレード病変の再発所見が認められた場合には、本品の再投与が適切であると判断される場合に限り、再投与を行うこと。また、臨床試験において、5 年を超える継続投与の経験はないため、投与継続の必要性を慎重に判断すること。

【カルタヘナ第一種使用規程について】

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：E3 領域の一部を欠失し、E1 領域がヒトインターフェロンアルファ-2b 発現カセットに、また E2B 領域の一部がヒトアデノウイルス 2 型由来配列に置換された遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型（rAd-IFN））、以下承認を受けた第一種使用規程に従い、適切に使用・管理・廃棄すること。

この第一種使用規程において、次に掲げる用語の意義は、それぞれ次のとおり定める。

1)「治療施設」とは、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び患者への投与の両方を行う施設をいう。

2)「調製施設」とは、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製を行うが、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の患者への投与を行わない施設をいう。

本遺伝子組換え生物等の原液の保管

（1）本遺伝子組換え生物等の原液は、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、治療施設内又は調製施設内の適切に管理された冷凍庫において

保管する。

本遺伝子組換え生物等の調製及び保管

（2）本遺伝子組換え生物等は原液を希釈せずに投与する。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行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等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。

運搬

（4）本遺伝子組換え生物等の治療施設及び調製施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。

患者への投与

（5）本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区域と明確に区別された治療室内で、患者の膀胱内に注入することにより行う。投与時は、投与室内での本遺伝子組換え生物等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

（6）投与後、患者の創部から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、医師の判断により必要とされる期間対策を講じる。

（7）患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするために、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。

（8）投与を受けた患者が本遺伝子組換え生物等の投与を受けた治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の投与後排出等の管理が不要となるまでの期間、外部医療施設に対し第一種使用規程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。

患者検体の取扱い

（9）患者から採取した検体（以下「検体」という。）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。

（10）本遺伝子組換え生物等の投与後、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、本遺伝子組換え生物等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。

（11）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

（12）本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、治療施設内で不活化処理を行った上で、医療廃棄物管理規程に従って行う。

（13）本遺伝子組換え生物等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あっては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。

（14）本遺伝子組換え生物等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、本遺伝子組換え生物等の原液は、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。

（15）本遺伝子組換え生物等の検体の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等の検体は漏出しない容器に入れ、本遺伝子組換え生物等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。

（16）治療施設外で保管された未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で焼却等により不活化処理を行い、廃棄する。