

審議結果報告書

[類 別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
[一般的名称] 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
[申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
[申 請 日] 令和 7 年 8 月 27 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 8 年 4 月 20 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。
2. 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、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。
3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

審査報告書

令和8年4月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] エドスチラドリン膀胱内注入液
[類別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
[一般的名称] ナドファラゲン フィラデノベク
[申請者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和7年8月27日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、カプシドタンパク質IXコード配列及び E3 領域の一部を欠失し、ヒトサイトメガロウイルス前初期エンハンサー/プロモーター及び翻訳エンハンサーであるヒトアデノウイルス 2 型由来配列制御下にヒトインターフェロンアルファ-2b (IFN α 2b) 遺伝子を発現するように E1 領域が改変され、また E2B 領域の一部がヒトアデノウイルス 2 型由来配列に改変された非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型である。

[申請区分] (1の1) 新再生医療等製品
[特記事項] 希少疾病用再生医療等製品 (指定番号: (R7再) 第32号、令和7年3月12日付け医薬機審発 0312 第3号)
[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 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する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

[効能、効果又は性能]

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

[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。

[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. 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、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。
3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

審査報告(1)

令和8年3月3日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] エドスチラドリン膀胱内注入液
[類別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスペクター製品
[一般的名称] ナドファラゲン フィラデノベク
[申請者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和7年8月27日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、カプシドタンパク質IXコード配列及び E3 領域の一部を欠失し、ヒトサイトメガロウイルス前初期エンハンサー/プロモーター及び翻訳エンハンサーであるヒトアデノウイルス 2 型由来配列制御下にヒトインターフェロンアルファ-2b (IFN α 2b) 遺伝子を発現するように E1 領域が改変され、また E2B 領域の一部がヒトアデノウイルス 2 型由来配列に改変された非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型である。

[申請時の効能、効果又は性能]

カルメット・ゲラン菌 (BCG) 治療歴を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌 (BCG 再導入が適切と判断される場合を除く)

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

通常、成人には1回あたり 75 mL (3×10^{11} vp/mL) を膀胱内に3カ月間隔で単回投与する。

[目次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
4.	非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	12
5.	非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略	16
6.	臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	20
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	26
8.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略について	60

9.	カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程への対応について.....	61
10.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	61
11.	審査報告（1）作成時における総合評価	61

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、ヒトアデノウイルス 5 型のカプシドタンパク質IXコード配列とヒトアデノウイルス 5 型の E3 領域の一部を欠失し、E1 領域がヒト CMV 前初期エンハンサー/プロモーター配列、翻訳エンハンサーであるヒトアデノウイルス 2 型由来 [REDACTED] 配列及びヒト IFN α 2b タンパク質コード配列が結合した遺伝子発現カセットに、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、非増殖性組換えヒトアデノウイルスを主成分とする再生医療等製品である。膀胱内に投与された本品が患者の尿路上皮細胞及び膀胱癌細胞に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 IFN α 2b タンパク質を発現する。感染細胞から分泌された IFN α 2b 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。

本品は、「Bacillus Calmette-Guerin (BCG) が十分に奏効しない筋層非浸潤性膀胱癌」を予定される効能、効果又は性能として、令和 7 年 3 月 12 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：(R7再)第 32 号）。

1.2 開発の経緯等

NMIBC は、腫瘍が尿路上皮に限局し、筋層まで浸潤していない膀胱癌であり、病変の数や大きさ、深達度、異型度、CIS の併発の有無等により、低リスク群、中リスク群、高リスク群及び超高リスク群に分類される。NMIBC 患者のほとんどは膀胱温存を目指して TURBT による初期治療を受け、得られた病理組織診断を基に TURBT 施行後の治療が考慮され、高リスク群に対しては BCG 膀胱内注入療法¹⁾が推奨されている。BCG 膀胱内注入療法後に NMIBC の膀胱内再発が認められる場合には、再度の BCG 膀胱内注入療法が検討されるが、高リスク群のうち、BCG-unresponsive（「膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版（増補版）」等）の患者等、BCG 膀胱内注入療法の再導入が適切でないと判断された患者は、膀胱全摘除術が治療選択肢となる。膀胱全摘除術は根治的治療であるものの、侵襲性が高いことから、BCG 膀胱内注入療法の再導入が適切でないと判断される NMIBC 患者に対して新たな膀胱温存療法が望まれている。

本品については、フェリング・ファーマ株式会社により、BCG 膀胱内注入療法歴のある高リスク NMIBC 患者を対象とした海外第 I 相試験（P03816 試験）が 2006 年 11 月 7 日から、海外第 II 相試験（rAd-IFN-CS-002 試験）が 2012 年 11 月から実施された。その後、rAd-IFN-CS-002 試験に組み入れられた患者を対象に、長期追跡試験（rAd-IFN-CS-002 LTFU 試験）が実施された。また、BCG 膀胱内注入療法歴のある高リスク NMIBC 患者を対象とした海外第 III 相試験（rAd-IFN-CS-003 試験）が 2016 年 9 月から実施された。

米国では、rAd-IFN-CS-003 試験を主要な試験成績として、2022 年 12 月に以下の効能・効果で承認された。

¹⁾ 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版（増補版）では、「十分な BCG 膀胱内注入療法」は以下のいずれかに該当する場合と定義されている。

1. BCG 導入療法（スケジュール 6 回投与で 5 回投与以上施行）と 1 回以上の維持療法（スケジュール 3 回投与で 2 回投与以上施行）を施行した場合
2. BCG 導入療法（スケジュール 6 回投与で 5 回投与以上施行）と BCG 再導入療法（スケジュール 6 回投与で 2 回投与以上施行）を施行した場合

- ADSTILADRIN is indicated for the treatment of adult patients with high-risk Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-unresponsive non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) with carcinoma in situ (CIS) with or without papillary tumors.

EU では、rAd-IFN-CS-003 試験を主要な試験成績として 2024 年 11 月に承認申請され、2026 年 2 月現在、審査中である。

本邦では、BCG 膀胱内注入療法歴のある高リスク NMIBC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（000381 試験）が 2023 年 2 月から実施された。

今般、rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本品は、ヒトアデノウイルス 5 型の基本骨格を有し、ヒト CMV 前初期エンハンサー/プロモーター、翻訳エンハンサーであるヒトアデノウイルス 2 型由来 [REDACTED] 配列及びヒト IFN α 2b タンパク質コード領域からなる遺伝子発現構成体が組み込まれている。

本品は、カプシドタンパク質 IX コード配列及びアデノウイルス 5 型の E3 領域の一部を欠損させており、また、ヒトアデノウイルス 5 型の E1 領域を CMV 前初期エンハンサー/プロモーター、翻訳エンハンサーであるヒトアデノウイルス 2 型由来 [REDACTED] 配列及びヒト IFN α 2b タンパク質コード配列が結合した発現カセットに置換することにより、増殖能を欠失している。

2.1 原薬

2.1.1 原薬製造用の細胞基材の調製及び管理

原薬製造用の産生細胞として、HEK293 細胞が使用される。[REDACTED] から入手した HEK293 細胞を起源とし、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOP に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A (R2) 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。実施された外来性感感染性物質に対する試験は、表 1 のとおりである。実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は、液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、[]・[]培養、[]培養、[]培養・ウイルス感染・[]培養・[]及び[]、[]・[]、[]クロマトグラフィー、[]クロマトグラフィー、[]・[]、充填、保管及び試験の各工程からなる。

すべての工程が重要工程とされている。

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

2.1.4 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用される HEK293 細胞以外の生物由来原料等は表 3 のとおりであり、FBS 及びカザミノ酸は生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）への適合性が確認されている。

表 3 HEK293 細胞以外の生物由来原料等

原料等名	動物	使用部位	使用工程
FBS	ウシ	血液	[]、[]及び[]
カザミノ酸	ウシ	乳	[]

また、原薬の製造工程において、ハーベストに対し、マイコプラズマ否定試験、マイコバクテリア試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、レトロウイルス試験及び AAV 否定試験が工程内管理試験として実施される。

2.1.5 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、製法 B、製法 C、製法 D 及び製法 E（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B：[]の変更、[]の変更、[]の変更、[]の変更、[]の更新
- 製法 B から製法 C：[]の変更
- 製法 C から製法 D：[]の変更、[]の更新
- 製法 D から製法 E（申請製法）：[]、[]等の変更、[]の更新

非臨床試験では、製法 A の被験物質が使用された。各臨床試験で使用された製剤の製造に用いられた原薬の製法は、表 4 のとおりである。

表 4 臨床試験に使用された製剤の製造に用いられた原薬の製法

製法 A	P03816 試験、rAd-IFN-CS-002 試験、rAd-IFN-CS-002-LTFU 試験
製法 B、製法 C、製法 D	rAd-IFN-CS-003 試験
製法 D 及び申請製法	000381 試験

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

2.1.6 特性

2.1.6.1 構造及び特性

実施された特性解析は、表 5 のとおりである。

表 5 特性解析における評価項目

特性	試験項目
ウイルス粒子の特性	塩基配列、ゲノムの同一性 ()、ウイルスタンパク質のプロファイル ()、純度 ()
活性/力価	活性 (細胞を用いた 活性の評価)、力価 (細胞を用いた 活性の評価)、感染力価 (細胞及び を用いた の評価)
不純物	HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、 及び 、不純物F*

2.1.6.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.6.1 項における特性解析結果に基づき、不純物D*、不純物E*、不純物G* () 及び () 及び不純物F*が目的物質由来不純物とされた。不純物D* 及び不純物F*は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、不純物D*及び不純物E*は原薬の規格及び試験方法により、不純物G* () 及び () は製剤の規格及び試験方法により、不純物F*は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ適切に管理されている。なお、目的物質関連物質は特定されていない。

2.1.6.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物A*、不純物C* 及び 不純物B* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.7 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ()、pH、純度試験 (HCP、宿主細胞由来 DNA、)、RCA、)、感染力価及び定量法 () が設定されている。

2.1.8 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験の概略は、表 6 のとおりである。

表 6 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	7*1	℃	カ月	製
	4*2			
加速試験	1*2	℃	カ月	バッグ及び
凍結融解試験	1*2	℃で 時間、その後室温で 時間の凍結を サイクル実施後、℃以下で保存		製チューブ

*1：製法 D で製造された原薬を使用

*2：申請製法で製造された原薬を使用

*新薬承認情報提供時に置き換え

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、 の低下傾向が認められた。

凍結融解試験では、品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、 製バッグ及び 製チューブを用いて、 °C以下で保存するとき、 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル (37.5 mL) に 3.0×10^{11} vp/mL の原薬を 20.0 mL 含有する注射剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム水和物、トロメタモール、濃グリセリン、精製白糖、塩化マグネシウム、Syn3NODA、HP- β -CD、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80 及び注射用水が副成分として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、 の調製、 の調製、 の融解、 の調製、無菌ろ過、充填、 、外観検査、凍結、包装、試験及び保管の各工程からなる。

重要工程は、 、 及び 工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、 を として提供し に と する剤形から、 を本品製剤の副成分として し提供する剤形とした点である（変更前の製法を申請前製法、変更後の製法を申請製法とする）。

海外臨床試験では申請前製法、国内臨床試験では申請製法で製造された製剤が、それぞれ使用された。

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

2.2.4 製剤の管理

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

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験の概略は、表 7 のとおりである。

表 7 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	8*1	-80±20℃	48 カ月	ガラスバイアル、 [] ゴム栓 及びアルミキャップ
	3*2		18 カ月*3	
	3*1*4	-20±5℃	[] カ月	
使用時安定性	1*1	2~8℃で7日間保存		
	2*5	2~8℃で [] 日間保存後、室温で24時間保存		
凍結融解試験	1*1	融解後、[]℃で [] 時間保存し、[]℃以下で再凍結を [] 回繰り返す		
光安定性試験	1*2	総照度 [] 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー [] W・h/m ² 以上、[]℃、[]%RH		

*1：製法 D で製造された原薬を用いて申請製法で製造された製剤を使用

*2：製法 E（申請製法）で製造された原薬を用いて申請製法で製造された製剤を使用

*3：1 ロットは [] カ月までの安定性試験成績が得られている。[] カ月まで継続中。

*4：[]℃で [] カ月保存した検体を使用。

*5：製法 D 及び製法 E（申請製法）で製造された原薬を用いて申請製法で製造された製剤各 1 ロットを使用

長期保存試験において、-80±20℃では実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。また、-20±5℃では [] の低下傾向が認められた。

使用時安定性試験及び凍結融解試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果から、製剤は光に対し不安定であることが確認された。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアル、[] ゴム栓及びアルミキャップを用いて、紙箱による遮光下、-60℃以下で保存するとき、48 カ月と設定された。

2.3 品質の管理戦略

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

• CQA の特定：

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

➤ 原薬の CQA

性状、[]、[]、pH、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物A*、不純物C*、不純物B* 及び [] 不純物E*、[]、[]、含量、外来性ウイルス、マイコプラズマ、マイコバクテリア、[]、[]

➤ 製剤の CQA

性状、エンドトキシン、無菌、採取容量、[]の確認、[]、[]、[]、[]、[]、pH、[]

• 工程の特性解析：

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

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本品の効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、以下に示す *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の成績等が提出された。

3.1 *in vitro* 試験

3.1.1 ヒト肝癌由来 HepG2 細胞株からのヒト IFN α 2b 分泌 (Cancer Gene Ther 2001; 8: 788-95²⁾)

HepG2 細胞株に、非臨床試験用ベクター³⁾ (5×10^6 、 1.5×10^7 、 4.5×10^7 、 1.4×10^8 及び 4.1×10^8 vp/mL) を感染させ、10~72 時間後のヒト IFN α 2b タンパク質分泌量が ECL 免疫測定法により評価された。

ECL 免疫測定法による評価の結果、感染量及び時間に応じてヒト IFN α 2b タンパク質分泌量が増加する傾向が認められた。

3.1.2 ヒト膀胱癌由来 253J B-V 細胞株におけるヒト IFN α 2b の発現 (Mol Ther 2004; 10: 525-32²⁾)

253JB-V 細胞株に非臨床試験用ベクターを MOI 50 で感染させ、36 時間後におけるヒト IFN α 2b タンパク質発現が抗 IFN α 抗体を用いた免疫染色により評価された。

また、253JB-V 細胞株に非臨床試験用ベクター又はモック⁴⁾ を MOI 50 で感染させ、48 時間後における DNA の断片化及び細胞周期がフローサイトメトリー法⁵⁾ により、4 日間における経時的な生細胞数の推移が MTT アッセイにより評価された。

免疫染色による評価の結果、未感染の細胞と比較して、非臨床試験用ベクターを感染させた細胞における IFN α 2b タンパク質の発現増加傾向及び細胞の肥大化傾向が認められた。また、フローサイトメトリー法及び MTT アッセイによる評価の結果、モックを感染させた細胞と比較して、非臨床試験用ベクターを感染させた細胞では DNA の断片化、G2/M 期での細胞周期の停止及び生細胞数の減少が認められた。

3.2 *in vivo* 試験

3.2.1 Sprague-Dawley ラットを用いた試験 (CTD4.2.1.1-5²⁾)

雌性 Sprague-Dawley ラットに対し、1 mg/mL の Syn3NODA に懸濁した 1×10^{11} vp/mL の非臨床試験用ベクター 500 μ L が、単回又は 2 回膀胱内投与された。2 回目投与は初回投与 30、60 又は 90 日後に行われる 3 群が設定された (それぞれ、30、60 及び 90 日投与間隔群とする)。

投与後、尿道を縫合糸により 45 分間結束し投与液が膀胱内に滞留され、単回投与 12、24 及び 48 時間後又は 2 回目投与 12、24、48 及び 72 時間後に採尿が 4 時間行われ、尿試料におけるヒト IFN α 2b タン

²⁾ 参考資料として提出された。

³⁾ 本品同様、E1 タンパク質をコードする遺伝子及び E3 タンパク質をコードする遺伝子の一部を欠失し、ヒト IFN α 2b タンパク質をコードする遺伝子を搭載した遺伝子組換えアデノウイルスベクターであり、臨床試験用の製品との品質特性の同等性/同質性は確認されていない。

⁴⁾ ヒト IFN α 2b タンパク質をコードする遺伝子の代わりに β -ガラクトシダーゼタンパク質をコードする遺伝子を搭載したアデノウイルスベクター。

⁵⁾ DNA の断片化については、細胞が取り込んだ色素の蛍光強度がアポトーシスの誘導に伴い増加する現象を観察することにより間接的に評価された。

パク質の濃度が ELISA 法により評価された。また、30 日投与間隔群及び 90 日投与間隔群について、2 回目投与 24 時間後に膀胱が採取され、初回投与で発現したヒト IFN α 2b タンパク質により惹起された炎症反応の持続が、病理組織学的検査により評価された。

ELISA 法による評価の結果、単回投与群では、投与 48 時間後まで尿中にヒト IFN α 2b タンパク質が検出された。30 日投与間隔群及び 60 日投与間隔群では、2 回目投与 24 時間後まで尿中にヒト IFN α 2b タンパク質が検出された。90 日投与間隔群では、2 回目投与 72 時間後まで尿中にヒト IFN α 2b タンパク質が検出された。また、30 日投与間隔群では、2 回目投与 24 時間後に尿路上皮の炎症性細胞浸潤が観察されたが、90 日投与間隔群では、30 日投与間隔群と比較して尿路上皮の炎症性浸潤が減少した。

3.2.2 ヒト膀胱癌由来細胞株膀胱内移植ヌードマウスを用いた試験 (Mol Ther 2004; 10: 525-32²⁾)

GFP を安定形質転換させたヒト膀胱癌由来細胞株 (KU-7 細胞株⁶⁾) を膀胱内に移植したヌードマウス⁷⁾に、1 mg/mL の Syn3NODA に懸濁した 1×10^{11} vp/mL の非臨床試験用ベクター 100 μ L 又はモック⁴⁾ 100 μ L が、KU-7 細胞株移植 2 週間後に 2 日連続で膀胱内投与された。KU-7 細胞株移植 2 週間後及び非臨床試験用ベクター又はモック投与 21 日後の腫瘍の大きさが、GFP の蛍光領域の割合により評価された。

GFP の蛍光領域の割合による評価の結果、モックを投与した群では腫瘍の退縮が認められなかった一方で、非臨床試験用ベクターを投与した群において腫瘍の退縮が認められた。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の NMIBC に対する効果について、以下のように説明している。

in vitro 試験では、非臨床試験用ベクターを感染させた際に HepG2 細胞株からのヒト IFN α 2b タンパク質の分泌が、感染量及び時間に応じて増加する傾向が認められた。また、非臨床試験用ベクターを感染させた 253J B-V 細胞株において IFN α タンパク質の発現及び細胞の肥大化傾向が認められた。さらに、非臨床試験用ベクターを感染させた細胞において DNA の断片化、G2/M 期での細胞周期の停止及び生細胞数の減少が認められたことから、本品が感染し発現するヒト IFN α 2b タンパク質による抗腫瘍活性が示唆された。

in vivo 試験では、Sprague-Dawley ラットを用いた試験で、90 日投与間隔群では、30 日投与間隔群と比較して尿路上皮の炎症性細胞浸潤は減少し、尿中ヒト IFN α 2b タンパク質は 2 回目投与後 72 時間まで検出された。以上の結果から、本品をヒトに複数回投与する場合、投与間隔を 90 日と設定することが妥当と考えた。また、KU-7 細胞株を膀胱内に移植したヌードマウスを用いた試験では、非臨床試験用ベクターを膀胱内投与した際に腫瘍の退縮が認められたことから、本品投与による抗腫瘍活性が示唆された。

以上より、本品を NMIBC 患者に膀胱内投与することで患者の尿路上皮細胞及び膀胱内腫瘍細胞に本品が感染し、ヒト IFN α 2b タンパク質が発現・分泌され、腫瘍細胞の縮小が期待されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁶⁾ 試験に使用した KU-7 細胞株は、HeLa 細胞株に交叉汚染されていることが報告された (J Urol 2013; 190: 1404-9) が、交叉汚染された細胞株は、膀胱内に注入された際に膀胱内腔に腫瘍を形成したことから試験系は成立していると考えられ、本試験を、本品を膀胱内投与した際の抗腫瘍効果を裏付ける試験とみなして問題ないと申請者は説明している。

⁷⁾ 雌雄の別は不明。

4. 非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床体内動態に関する資料として、ラットを用いた単回膀胱内投与及びカニクイザルを用いた反復膀胱内投与の生体内分布試験の成績が提出された。

4.1 分析法

本品の非臨床体内動態評価において、gDNA 量は qPCR 法、尿中ヒト IFN α 2b タンパク質濃度及び血清中抗アデノウイルス 5 型抗体量は ELISA 法、血清中ヒト IFN α 2b タンパク質濃度は ECL 免疫測定法、血清中ベクター中和因子⁸⁾ 量は HEK293 細胞を用いたバイオアッセイ法、血清中抗ヒト IFN α 2b 抗体量は表面プラズモン共鳴法によりそれぞれ測定された。

4.2 非臨床生体内分布

4.2.1 ベクターの生体内分布

本品又は非臨床試験用ベクター³⁾ を用いた表 8 に示す試験が実施され、各組織へのベクターの gDNA の分布が評価された。

⁸⁾ HEK-293 細胞を指標細胞とし、指標細胞への非臨床試験用ベクターの感染を、添加した血清検体が阻害する現象に基づき、血清検体中の阻害因子がベクター中和因子と定義され、その濃度がフルオレセインイソチオシアネート標識抗体を用いた蛍光分析法により測定された。

表 8 ベクターの生体内分布試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vp/animal)	結果概要	添付資料
雌性 ラット (Sprague Dawley)	単回 膀胱内 投与	14 日間	0.5×10^{11}	全血、肝臓及び腎臓へのベクターの分布が評価された。全血及び肝臓において膀胱内投与後 14 日目まで gDNA は検出されなかった。腎臓では膀胱内投与後 4 日目に剖検した 0/2 例及び投与後 14 日目に剖検した 1/3 例において gDNA が検出された。	4.2.3.1-1 (参考)
雌雄カニ クイザル	2 回反復 膀胱内 投与*1	初回膀胱 内投与後 148 日間 *2	低用量群： 2.5×10^{11} 高用量群： 12.5×10^{13}	<p>全血、尿、膀胱、肝臓、腎臓及び生殖器（精巣又は卵巣）へのベクターの分布が評価された。</p> <p>全血について、高用量群（16 例）では、初回膀胱内投与 1.5～25 時間後までに 11 例で gDNA が検出され、2 回目膀胱内投与（10 例）1.5～25 時間後までに 7 例で gDNA が検出された。低用量群（10 例）では、初回膀胱内投与 1.5～25 時間後までに 2 例で gDNA が検出され、2 回目膀胱内投与後（10 例）は 1 例で gDNA が検出された。初回及び 2 回目投与 25 時間以降は、2 回目膀胱内投与後 8 日目に定量下限に近い濃度で検出された高用量群の 1 例を除いたすべての個体で定量下限未満であった。</p> <p>尿について、高用量群（16 例）及び低用量群（16 例）の初回膀胱内投与後 1 日目に、低用量群の 1 例を除いたすべての個体で gDNA が検出された。その後、経時的に検出例は減少し、投与後 15 日目までには大部分が定量下限未満となった。高用量群（10 例）及び低用量群（10 例）の 2 回目膀胱内投与後においても同様の傾向が認められた。</p> <p>膀胱組織について、初回膀胱内投与及び 2 回目膀胱内投与後 8 日目に剖検された高用量群（6 例）及び低用量群（6 例）のすべての個体で gDNA が検出された。2 回目膀胱内投与後の 58 日目に剖検した高用量群（4 例）及び低用量群（4 例）の個体では、低用量群の 2 例で gDNA が検出されたものの、高用量群は全例定量下限未満であった。これは高用量群では免疫応答がより増強し、低用量群と比較してベクター導入細胞が除去された可能性が考えられた。</p> <p>肝臓及び腎臓について、初回膀胱内投与後 8 日目に剖検された高用量群（6 例）及び低用量群（6 例）のうち、高用量群 2 例の肝臓及び腎臓、並びに低用量群 2 例の肝臓に gDNA が検出された。2 回目膀胱内投与後 8 日目に剖検した高用量群（6 例）及び低用量群（6 例）のうち、高用量群の 2 例の肝臓、並びに 1 例の肝臓及び腎臓に gDNA が検出されたが、低用量群ではすべて定量下限以下であった。2 回目膀胱内投与後 58 日目に剖検した高用量群（4 例）及び低用量群（4 例）のうち、低用量群 1 例で腎臓に gDNA が検出されたが、その他の個体はすべて定量下限以下であった。</p> <p>精巣及び卵巣について、初回膀胱内投与後 8 日目に剖検した高用量群（3 例）の雌雄各 1 例の精巣及び卵巣で gDNA が検出された。2 回目膀胱内投与後 58 日目に剖検した高用量群（2 例）では、すべて定量下限以下であった。なお、低用量群の個体では生殖器の剖検は実施されなかった。</p>	4.2.3.2-1

*1：本品初回投与後 91 日目に 2 回目投与。

*2：全血、膀胱、肝臓、腎臓及び生殖器（精巣又は卵巣）は 148 日間、尿は 105 日間。

4.2.2 ヒト IFN α 2b タンパク質濃度

本品を用いた表 9 に示す試験が実施され、非臨床試験用ベクター投与後の血清及び尿中の IFN α 2b タンパク質濃度が評価された。

表 9 反復膀胱内投与による血清及び尿中のヒト IFN α 2b タンパク質濃度の評価試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vp/animal)	結果概要	添付資料
雌雄カニクイザル	2 回反復膀胱内投与 ^{*1}	投与前及び初回膀胱内投与後 105 日間 ^{*2}	低用量群： 2.5×10 ¹¹ 高用量群： 12.5×10 ¹³	<p><血清中></p> <p>初回膀胱内投与後 2~4 日目に高用量群（16 例）では全例に、低用量群（16 例）では 9 例にヒト IFNα2b タンパク質が検出された。その後、経時的に検出例は減少し、投与後 15 日目までには大部分が定量下限未満となった。</p> <p>高用量群（10 例）及び低用量群（10 例）の 2 回目膀胱内投与後 2 日目では両群それぞれ約半数の個体でヒト IFNα2b が検出され、投与後 8 日目にはほぼすべての個体で定量下限未満となった。</p> <p><尿中></p> <p>高用量群（16 例）の初回膀胱内投与後 2~3 日目に全例に、低用量群（16 例）の初回膀胱内投与後 2~3 日目に 11 例にヒト IFNα2b タンパク質が検出された。その後、経時的に検出例は減少し、投与後 15 日目までには大部分が定量下限未満となった。</p> <p>高用量群（10 例）及び低用量群（10 例）の 2 回目膀胱内投与後においても同様の傾向が認められた。</p> <p>なお、高用量群及び低用量群間の比較では、血清及び尿中のいずれにおいても高用量群の方がヒト IFNα2b 濃度がより高値を示す傾向が認められた。</p>	4.2.3.2-1

*1：本品初回投与後 91 日目に 2 回目投与。

*2：血清は 98 日間、尿は 105 日間。

4.3 排出

本品の排出は、本品のカニクイザルへの膀胱内投与後の尿中におけるベクターの gDNA を測定して評価された（4.2.1 項参照）。

4.4 免疫応答

本品を用いた表 10 に示す試験が実施され、本品投与後の免疫応答が評価された。

表 10 反復膀胱内投与による免疫応答の評価試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vp/animal)	結果概要	添付資料
雌雄カニクイザル	2 回反復膀胱内投与*	初回膀胱内投与後 148 日目まで	低用量群： 2.5×10 ¹¹ 高用量群： 12.5×10 ¹³	<p><血清中のベクター中和因子濃度> 初回膀胱内投与後 12 週目までに高用量群（10 例）での全例、及び低用量群（10 例）5 例の血清中にベクター中和因子が検出された。2 回目膀胱内投与後には両群の全例の血清中でベクター中和因子が検出された。</p> <p><血清中の抗アデノウイルス 5 型抗体量> 初回膀胱内投与後の高用量群（10 例）及び低用量群（10 例）において、血清中の抗アデノウイルス 5 型抗体の平均抗体量は増加した。高用量群の初回膀胱内投与後の平均抗体量は、低用量群と比較して、より早期に最大値に到達し、その最大値はより高値を示した。一方、2 回目膀胱内投与後 15～58 日目の血清中の抗アデノウイルス 5 型抗体の平均抗体量は両群で同等であった。</p> <p><血清中の抗ヒト IFNα2b 抗体> 初回膀胱内投与後 12 週間目までに、高用量群（10 例）では 9 例で、低用量群（10 例）では 6 例で血清中の抗ヒト IFNα2b 抗体は陽性であった。2 回目膀胱内投与された高用量群（4 例）及び低用量群（4 例）について、投与後 22 日目までに全例が陽性になり、初回投与後に陰性であった個体でも 2 回目投与後は陽性になった個体が認められた。</p>	4.2.3.2-1

*：本品初回投与後 91 日目に 2 回目投与。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の非臨床体内動態について、以下のように説明している。

ラットを用いた単回膀胱内投与試験において、全血及び肝臓において膀胱内投与後 14 日目まで gDNA は検出されなかったことから、膀胱内投与されたベクターが循環血中に分布する可能性は低いと考えられる。腎臓では gDNA が少数例で検出されたことについては、膀胱内投与中の逆行性分布の可能性が考えられる。

カニクイザルを用いた反復膀胱内投与試験において、ベクターの投与量増加に伴って、全血、尿及び膀胱組織の gDNA 量及び検出された個体の割合が増加する傾向が認められた。肝臓、腎臓、精巣及び卵巣でも少数例に gDNA が検出されたが、ベクターの投与量又は全血の gDNA 量との相関は明らかでなく、ベクターの膀胱内投与による全身への分布は限定的であると考えられる。血清中のヒト IFNα2b タンパク質については、低用量群では約半数例、高用量群では全例で検出され、ヒト IFNα2b タンパク質濃度は高用量群で低用量群より高い傾向が認められた。以上の結果から、本品が感染した尿路上皮細胞から分泌されたヒト IFNα2b タンパク質が膀胱組織から血中へ移行した可能性が考えられた。なお、尿中のヒト IFNα2b タンパク質が検出された個体の割合は 2 回目膀胱内投与後に増加する傾向が認められ、ヒト IFNα2b タンパク質濃度は高用量群で低用量群より高い傾向が認められたことは、投与ごとに本品が薬理作用を発揮することを裏付けるものとする。

また、ベクター及びヒト IFNα2b に対する免疫応答を検討するために、カニクイザルを用いた反復膀胱内投与試験において、血清中の本品に対する中和因子、抗アデノウイルス 5 型抗体及び抗ヒト IFNα2b 抗体を測定した結果、ベクターの投与量に応じた免疫応答が示唆された。

機構は、本品の非臨床体内動態について特段の懸念はないと判断した。

5. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床安全性に関する資料として、カニクイザルを用いた一般毒性試験の成績が提出された。また、本品に含まれる副成分である Syn3NODA の非臨床安全性に関する資料として、一般毒性試験、遺伝毒性試験等の成績が提出された。

5.1 一般毒性試験

本品のカニクイザルを用いた単回及び反復膀胱内投与毒性試験が実施された（表 11）。尿道及び膀胱の局所毒性が認められたが、回復性が認められた。全身の一般毒性に関する NOAEL は 1.25×10^{13} vp/animal と判断された。局所毒性に関する NOAEL は決定されなかった。

表 11 本品の単回及び反復投与毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vp/animal)	主な所見	添付資料
雌雄カニクイザル	単回又は 2回反復、 膀胱内 投与*1	単回投与後 1 週間、 反復投与後 1 週間 又は 2 カ月間	0 (溶媒*2) 0*3 2.5×10^{11} *3 1.25×10^{13} *3	溶媒群を除く投与群：膀胱の粘膜固有層・粘膜下組織における単核細胞浸潤、尿路上皮過形成、潰瘍、尿路上皮の細胞質空胞化・単核細胞浸潤 1.25 × 10 ¹³ 投与群：赤色尿 回復性：あり	4.2.3.2-1

*1：単回又は 90 日間隔で 2 回、膀胱内投与後 1 時間滞留させ排出した。

*2：注射用水

*3：Syn3NODA 25 mg と併用投与した。

5.2 その他の安全性評価

5.2.1 染色体及び生殖細胞への遺伝子組込みの可能性

申請者は、以下の理由から、本品投与による染色体及び生殖細胞への遺伝子組込みリスクは低いと考えると説明している。

- アデノウイルスベクターは染色体への組込み機構を有していない一過性の発現ベクターであること。
- カニクイザルを用いた生体内分布評価において精巣及び卵巣で本品の gDNA が検出されたものの、最終観察時点では定量下限未満であり、分布は一過性であったこと（4.2.1 項参照）。
- 臨床試験（P03816 試験及び rAd-IFN-CS-002 試験）において本品の gDNA の血中濃度を測定した結果、本品を投与された 57 例中 1 例（1.8%）の 2 回目投与 1 時間後のみで陽性、その後陰性であり、頻度及び曝露期間も限定的であった（6.2.1 項参照）ことから、ヒトで生殖器に分布する可能性は低いと考えること。

5.2.2 腫瘍形成及びがん化の可能性

申請者は、以下の理由から、本品投与による腫瘍形成及びがん化のリスクは低いと考えると説明している。

- 本品は遺伝子組込みリスクが低く（5.2.1 項参照）、挿入変異原性の懸念は低いと考えられること。
- 本品投与により発現するヒト IFN α 2b は腫瘍増殖抑制作用を有すること。

5.2.3 生殖発生毒性

本品を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.2.4 製造工程由来不純物の安全性評価

本品の製造工程由来不純物は、2.1.6.3 項に示すとおりである。本品における残存量、本品の一般毒性試験成績及び臨床試験成績に基づく安全性評価の結果、ヒトに対する安全性上の懸念は小さいと申請者は考察している。

5.2.5 副成分の安全性評価

本品には、副成分としてリン酸二水素ナトリウム水和物、トロメタモール、濃グリセリン、精製白糖、塩化マグネシウム、Syn3NODA、HP-β-CD、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物及びポリソルベート 80 が含まれる。

申請者は、Syn3NODA 及び HP-β-CD を除く副成分について、本邦での医薬品添加剤としての使用前例等から、本品の臨床使用において安全性上の懸念はないと説明している。Syn3NODA 及び HP-β-CD の安全性については、HP-β-CD を含む Syn3NODA 製剤⁹⁾を用いた一般毒性試験及び遺伝毒性試験の結果に基づき、以下のように説明している。

5.2.5.1 副成分の一般毒性試験

Syn3NODA 製剤の、ラットを用いた単回膀胱内投与毒性試験及びラット又はカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 12）。膀胱及び静脈内の投与部位で局所毒性が認められた。

なお、HP-β-CD は肝毒性及び腎毒性の懸念があるとされている（Food Chem Toxicol 2005; 43: 1451-9 及び Reprod Toxicol 2015; 56: 87-96）が、Syn3NODA 製剤の一般毒性試験及び本品の一般毒性試験（5.1 項参照）では、肝毒性及び腎毒性を示唆する所見は認められなかった。

⁹⁾ 20 mL のバイアルあたり、Syn3NODA 120 mg（6 mg/mL）、クエン酸水和物 1.6 mg（0.08 mg/mL）、クエン酸ナトリウム水和物 5.1 mg（0.255 mg/mL）、HP-β-CD 1000 mg（50 mg/mL）及びポリソルベート 80 60 mg（3 mg/mL）を含む。

表 12 Syn3NODA 製剤の単回及び反復投与毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量	主な所見	添付資料
ラット (Sprague Dawley)	単回膀胱内 投与*1	投与後 4 日間又は 15 日間	0 (溶媒*2) 0.5 1 2 (mg/animal)	溶媒群を除く投与群：赤色尿、血中 好中球数高値、尿中赤血球数・白血 球数・総タンパク質の高値、膀胱・尿 道・尿管・腎臓の刺激性所見 【NOAEL】 0.5 mg/animal 未満	4.2.3.7.7-1 (参考)
ラット (Sprague Dawley)	1 日 1 回静 脈内反復投 与	初回投与後 14～15 日間	0 (生理食塩水) 0 (溶媒*3) 0.5 1.5 5 (mg/kg/day)	生理食塩水群を除く投与群：投与部 位の局所刺激性、静脈変性、血管周 囲炎、血栓症 【NOAEL】 全身毒性：5 mg/kg/day 局所毒性：0.5 mg/kg/day 未満	4.2.3.7.7-2 (参考)
雌雄カニ クイザル	1 日 1 回静 脈内反復投 与	初回投与後 16～18 日間	0 (生理食塩水) 0 (溶媒*3) 0.5 1.5 5 (mg/kg/day)	1.5 及び 5 mg/kg 群：投与部位の血管 内膜変性 5 mg/kg 群：血栓 【NOAEL】 全身毒性：5 mg/kg/day 局所毒性：0.5 mg/kg/day	4.2.3.7.7-3 (参考)

*1：膀胱内投与後 1 時間滞留させ排出

*2：Syn3NODA を含まないことを除き、Syn3NODA 製剤と組成・含量が同一の溶液を注射用水で調製したもの

*3：Syn3NODA を含まないことを除き、Syn3NODA 製剤と組成・含量が同一の溶液を生理食塩水で調製したもの

5.2.5.2 副成分の遺伝毒性試験

Syn3NODA 製剤の遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施され、いずれの試験結果も陰性であった (表 13)。

表 13 Syn3NODA 製剤の遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量*1	結果	添付資料	
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA97a、TA98、TA100、 TA102、TA1535 大腸菌：WP2uvrA	S9-	TA97a、TA100、TA102： 0*2、28.7、57.7、117、233、482、 956 µg/plate TA98： 0*2、57.7、117、233、482、956、1940、 3990、60.8、120、239、479、966、 1950、3890 µg/plate WP2uvrA： 0*2、117、233、482、956、1940、 3990 µg/plate TA1535： 0*2、57.7、117、233、482、956、1940、 3990、60.8、120、239、479、966、 1950、3890、4450 µg/plate	陰性	4.2.3.7.7-4 (参考)
			S9+	0*2、101、203、270、360、390、400、 410、420、430、440 µg/mL		
	染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9+ (4 時間)	0*2、28.8、57.5、115、230、460 µg/mL	陰性	4.2.3.7.7-5 (参考)
			S9- (4 時間)	0*2、97、129、173、230、345、460 µg/mL		
			S9- (19 時間)			

*1：試験溶液中の Syn3NODA 濃度が許容基準を下回ったことから、実測用量で評価した。細胞毒性が認められる用量までの評価が行われている。

*2：ジメチルスルホキシド

5.2.5.3 副成分の生殖発生毒性試験

副成分の生殖発生毒性試験は実施されていない。

申請者は、以下の理由等から、本品の臨床使用において Syn3NODA による生殖発生毒性が安全性上の懸念となる可能性は低いと説明している。

- 本品及び Syn3NODA の一般毒性試験において雌雄生殖器への影響は認められなかったこと。
- Syn3NODA の全身曝露はラットを用いた生体内分布試験、臨床試験 (P03816 試験) のいずれにおいても限定的であったこと (CTD4.2.2.3-1 及び CTD5.3.3.2-1)。
- Syn3NODA の生殖器曝露は雌ラット及び雄ウサギを用いた生体内分布試験において限定的であったこと (CTD4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-2)。

また、HP-β-CD はラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において胎児毒性が報告されている (Food Chem Toxicol 2005; 43: 1451-9 及び Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2010; 89: 504-16) もの、本品の臨床使用における投与量は毒性が認められた用量と比較すると低く、投与頻度も踏まえると安全性上の懸念となる可能性は低いと説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料及び以下の検討から、本品の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

5.R.1 局所毒性について

申請者は、本品及び副成分の一般毒性試験で認められた局所毒性について、以下のように説明している。

本品をカニクイザルの膀胱内に投与した一般毒性試験において、局所毒性所見として膀胱の潰瘍及び炎症性変化が認められ、尿検査で赤色尿及び潜血が認められた。膀胱の潰瘍及び炎症性変化は Syn3NODA を併用投与した群のみで認められた。Syn3NODA は細胞膜に対する界面活性作用を有するため、局所刺激を増強することが考えられる。したがって、一連の所見は膀胱内への投与手技による機械的刺激が副成分の Syn3NODA により増悪したものと考えられる。なお、いずれの所見も最終投与から 2 カ月以内に回復性が認められた。

また、Syn3NODA をラットの膀胱内に投与した一般毒性試験において、赤色尿、血中好中球数の高値、膀胱、尿道、尿管及び腎臓の刺激性所見、腎臓の退色、並びに膀胱の潰瘍が認められ、尿検査で尿中赤血球及び白血球の増加が認められた。これらの所見は Syn3NODA 製剤を投与した群のみで認められたことから、Syn3NODA の局所刺激作用によるものと考えられる。

膀胱内への投与手技は、非臨床試験と比較して臨床では相対的に細かいカテーテルを使用することになると推測され、機械的刺激も小さいと考える。また、膀胱内表面積あたりの Syn3NODA の曝露はラット及びカニクイザルと比較してヒトでは小さい。したがって、投与手技に起因する局所刺激、並びに本品又は Syn3NODA の曝露による局所刺激の増強が生じる懸念はいずれも低いと考えることから、本品及び副成分の一般毒性試験において認められた局所毒性について注意喚起する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の考察は理解するものの、各毒性試験における局所毒性に関する NOAEL が決定されていないことから、本品及び副成分の一般毒性試験の結果から、本品の臨床使用時に本品又は副成分の影響による膀胱及び尿道の局所毒性が生じる可能性は否定できないと考える。また、投与経路が異なるものの、Syn3NODA をラット及びカニクイザルに静脈内投与した一般毒性試験において投与部位の局所毒性が認められていることから、Syn3NODA が投与局所に曝露されることによる刺激性が懸念される。したがって、膀胱の刺激性所見から想定される臨床でのリスクについては、臨床試験における膀胱炎等の所見の発現状況も踏まえ、臨床項において引き続き議論する必要があると考える。

6. 臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の臨床体内動態に関する資料として、P03816 試験、rAd-IFN-CS-002 試験及び rAd-IFN-CS-003 試験の成績が提出された。

6.1 分析法

本品の臨床体内動態評価において、各検体は以下の分析法により評価された。

- 全血及び尿における本品の gDNA は、qPCR 法により測定された。なお、各試験の検体の LLOQ は、表 14 のとおりである。

表 14 各試験における検体の LLOQ

	P03816 試験	rAd-IFN-CS-002 試験
全血	1×10 ⁴ vp/mL	1×10 ³ vp/225 μL
尿	5×10 ⁴ vp/mL	5×10 ³ vp/225 μL

- 血清及び尿中におけるヒト IFNα2b タンパク質濃度は、ECL 免疫測定法により測定された。なお、各試験の検体の LLOQ は、表 15 のとおりである。

表 15 各試験における検体の LLOQ

	P03816 試験	rAd-IFN-CS-002 試験
血清	10.0 IU/mL	31.3 IU/mL
尿	31.3 IU/mL	31.3 IU/mL

- 各試験における血清を検体とした抗ヒト IFNα2b 抗体の測定方法及び陽性判定基準は、表 16 のとおりである。

表 16 各試験における抗ヒト IFNα2b 抗体の測定方法及び陽性判定基準

	P03816 試験 ^{*1}		rAd-IFN-CS-002 試験
測定方法	ECL 免疫測定法	EIA 法	ELISA 法
陽性判定基準 (阻害率 ^{*2})	21.5%以上	70%以上	41.8%以上

*1：P03816 試験では 2 種類の測定方法が用いられた。

*2：測定検体に IFNα2b を添加した場合とそうでない場合で抗ヒト IFNα2b 抗体の測定値が阻害される率を算出する方法。

- 血清における抗ヒトアデノウイルス 5 型抗体は、ELISA 法により測定された。なお、各試験において検体の免疫原性反応の判定基準が設定され、その詳細は表 17 のとおりである。

表 17 各試験における測定感度

	P03816 試験	rAd-IFN-CS-002 試験	rAd-IFN-CS-003 試験
免疫原性反応の判定基準 ^{*1}	抗体価 ^{*2} がベースラインから 10 倍以上増加	抗体価 ^{*2} がベースラインから 2 倍以上増加	抗体価 ^{*2} がベースラインから 2 倍以上増加

*1：本品の投与対象となる患者集団を含む多くの成人では抗アデノウイルス 5 型抗体は陽性であるため、本品投与後の免疫原性反応の上昇を評価するために、ベースラインからの抗体価の上昇を評価した。

*2：陽性コントロールをカットポイントコントロールとして用いて抗体価測定が実施された。

6.2 臨床体内動態

P03816 試験及び rAd-IFN-CS-002 試験における用法・用量、検体及び検体採取時期は、表 18 のとおりである。

表 18 各試験の用法・用量、検体及び検体採取時期

試験名	用法・用量	検体	測定する検体の採取時期
P03816 試験	以下の用量の本品 75 mL を膀胱内に単回又は 2 回 投与* コホート 1 : 3×10 ⁹ vp/mL コホート 2 : 1×10 ¹⁰ vp/mL コホート 3 : 3×10 ¹⁰ vp/mL コホート 4 : 1×10 ¹¹ vp/mL コホート 5 : 3×10 ¹¹ vp/mL	全血 血清 尿	<本品の gDNA> 全血 投与前、投与後 1、2、6、24、48、72 時間 尿 投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、14 日目 <ヒト IFNα2b タンパク質> 血清 投与前、投与後 6、24、48、72 時間、4、7、14、21、28/29 日目 尿 投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、10、14、21、28/29 日目 <免疫応答> 血清中の抗アデノウイルス 5 型抗体 投与前、投与後 7、28/29 日目、12 週目 血清中の抗ヒト IFNα2b 抗体 投与前、投与後 28/29 日目、12 週目
rAd-IFN-CS- 002 試験	以下の用量の本品 75 mL を膀胱内に 3 カ月間隔で 最大 4 回投与 1×10 ¹¹ vp/mL 3×10 ¹¹ vp/mL		<本品の gDNA> 全血 1 回目投与 : 投与前、投与後 1、2 時間、2、4、12 日目 2 回目投与 : 投与前、投与後 1、2 時間、2、4、12 日目 尿 1 回目投与 : 投与前、投与後 2、4、12 日目 2 回目投与 : 投与前、投与後 2、4、12 日目 <ヒト IFNα2b タンパク質> 血清 1 回目投与 : 投与前、投与後 2、4、12 日目 2 回目投与 : 投与前、投与後 2、4、12 日目 尿 1 回目投与 : 投与前、投与後 2、4、12 日目 2 回目投与 : 投与前、投与後 2、4、12 日目 <免疫応答> 血清中の抗アデノウイルス 5 型抗体価及び抗ヒト IFNα2b 抗体価 1 回目投与 : 投与前、投与後 12 日目 3 回目投与 : 投与前 4 回目投与 : 投与前、1 回目投与後 1 年時点
rAd-IFN-CS- 003 試験	以下の用量の本品 75 mL を膀胱内に 3 カ月間隔で 最大 4 回投与 3×10 ¹¹ vp/mL	血清	<免疫応答> 血清中の抗アデノウイルス 5 型抗体価 1 回目投与 : 投与前 2 回目投与 : 投与前 3 回目投与 : 投与前 4 回目投与 : 投与前、1 回目投与後 1 年時点

* : P03816 試験は、本品初回投与後 3 カ月までのパート 1、パート 1 において完全奏効を示し、DLT が認められていない患者に対してパート 1 と同じ投与量で 2 回目投与を行うパート 2 (本品 2 回目投与後 3 カ月) 及び長期フォローアップ期間 (本品投与後 2 年まで) から構成された。パート 1 及びパート 2 で測定する検体の採取時期は同様であった。

6.2.1 ベクターの臨床体内動態

6.2.1.1 P03816 試験における血中ベクター濃度

全血について、本試験のパート1及びパート2を通してコホート1～5の患者全17例（コホート1～3：各3例、コホート4～5：各4例）において本品のgDNAは検出されなかった。

尿について、初回膀胱内投与されたコホート1～5の患者全17例（コホート1～3：各3例、コホート4～5：各4例）のうち12例（コホート1：1例、コホート2：1例、コホート3：2例、コホート4：4例、コホート5：4例）で本品のgDNAが検出され、投与後1日目時点でピーク濃度（6,980,000 vp/mL）に到達後減少し、コホート5の1例では投与後14日目まで検出されたが、それ以外のすべての検体で検出されなかった。2回目膀胱内投与された全5例（コホート2：1例、コホート3：2例、コホート4：1例、コホート5：1例）のうち4例（コホート2：1例、コホート3：2例、コホート5：1例）で本品のgDNAが検出され、投与後24時間時点でピーク濃度（246,000 vp/mL）に到達後減少し、コホート3の1例では投与後72時間時点まで検出されたが、それ以降すべての検体で検出されなかった。

6.2.1.2 rAd-IFN-CS-002 試験における血中及び尿中ベクター濃度

全血について、初回膀胱内投与された全40例（ 1×10^{11} vp/mL群：21例、 3×10^{11} vp/mL群：19例）で本品の初回膀胱内投与後に本品のgDNAが検出された症例は認められなかった。2回目膀胱内投与された23例（ 1×10^{11} vp/mL群：10例、 3×10^{11} vp/mL群：13例）のうち、 3×10^{11} vp/mL群の1例において2回目投与1時間後に本品のgDNAが1度検出された。その他の患者では、いずれの評価時点でも検出されなかった。

尿について、初回膀胱内投与された全40例（ 1×10^{11} vp/mL群：21例、 3×10^{11} vp/mL群：19例）において、初回膀胱内投与後2日目に39例（ 1×10^{11} vp/mL群：21例、 3×10^{11} vp/mL群：18例）で本品のgDNAが検出され、投与後12日目には33例（ 1×10^{11} vp/mL群：17例、 3×10^{11} vp/mL群：16例）に減少し、ピーク濃度（172,123,264 vp/225 μ L）を示した投与後2日目と比較し投与後12日目の最高濃度は1%未満まで減少した。2回目膀胱内投与された23例（ 1×10^{11} vp/mL群：10例、 3×10^{11} vp/mL群：13例）のうち、投与前時点で3例（ 1×10^{11} vp/mL群：1例、 3×10^{11} vp/mL群：2例）に本品のgDNAが検出された。2回目膀胱内投与後2日目では、測定が実施された21例（ 1×10^{11} vp/mL群：10例、 3×10^{11} vp/mL群：11例）全例に本品のgDNAが検出されたが、投与後12日目には6例（ 1×10^{11} vp/mL群：2例、 3×10^{11} vp/mL群：4例）に減少し、ピーク濃度（1,252,214,270 vp/225 μ L）を示した投与後2日目と比較し投与後12日目の最大濃度は0.01%未満まで減少した。

6.2.2 血清及び尿中のヒトIFN α 2bタンパク質濃度

6.2.2.1 P03816 試験

血清中のヒトIFN α 2bタンパク質について、初回膀胱内投与された全17例（コホート1～3：各3例、コホート4～5：4例）のうち、本品の膀胱内投与後1日目に4例（コホート2：1例、コホート5：3例）で検出されたが（最高濃度：66.8 IU/mL）、その濃度は尿中より低く、投与後最長96時間まで検出可能な患者が認められた。また、2回目膀胱内投与された全5例（コホート2：1例、コホート3：2例、コホート4：1例、コホート5：1例）で血清中のヒトIFN α 2bタンパク質は検出されなかった。

尿中のヒトIFN α 2bタンパク質について、初回膀胱内投与された全17例（コホート1～3：各3例、コホート4～5：4例）のうち、コホート1の2例を除く15例で検出された（最高濃度：15,200 IU/mL）。

用量の増加に伴い、尿中のヒト IFN α 2b タンパク質濃度は高値を示し、検出期間が延長する傾向が認められ、最長で投与後 10 日後まで検出可能な患者がコホート 3 及びコホート 5 で各 1 例認められた。また、2 回目膀胱内投与された全 5 例（コホート 2 : 1 例、コホート 3 : 2 例、コホート 4 : 1 例、コホート 5 : 1 例）のうち 2 例（コホート 4 : 1 例、コホート 5 : 1 例）で尿中のヒト IFN α 2b タンパク質が最長投与後 1 日後まで検出された。

6.2.2.2 rAd-IFN-CS-002 試験

血清中のヒト IFN α 2b タンパク質について、初回膀胱内投与後 2 日目では測定が実施された全 39 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 21 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 18 例）のうち 12 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 2 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 10 例）、投与後 4 日目では測定が実施された全 40 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 21 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 19 例）のうち 7 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 1 例、 3×10^{11} vp/mL 群 6 例）、投与後 12 日目では測定が実施された全 39 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 20 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 19 例）のうち 2 例（各群 1 例）で検出された（最高濃度 : 1,281.4 IU/mL（初回投与後 1 日目））。2 回目膀胱内投与された全 23 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 10 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 13 例）のうち、投与後 12 日目までに検出された患者は 2 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 1 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 1 例）のみであった（最高濃度 : 1,525.1 IU/mL（2 回目投与後 12 日目））。

尿中のヒト IFN α 2b タンパク質について、初回膀胱内投与後 2 日目では測定が実施された全 39 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 21 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 18 例）、投与後 4 日目では測定が実施された全 40 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 21 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 19 例）のうち 35 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 17 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 18 例）、投与後 12 日目では測定が実施された全 39 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 20 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 19 例）のうち 7 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 1 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 6 例）で検出された（最高濃度 : 91,444.1 IU/mL（初回投与後 4 日目））。2 回目膀胱内投与された全 23 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 10 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 13 例）のうち、投与後 2 日目では測定が実施された全 21 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 10 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 11 例）のうち 17 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 8 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 9 例）で検出されたが、投与後 12 日目では測定が実施された全 22 例（ 1×10^{11} vp/mL 群 : 9 例、 3×10^{11} vp/mL 群 : 13 例）のうち検出可能な患者は認められなかった（最高濃度 : 11,586.8 IU/mL（2 回目投与後 2 日目））。

6.3 排出

排出について、P03816 試験及び rAd-IFN-CS-002 試験の結果から、申請用量と同一の用量で本品が投与された場合、本品の gDNA は投与後 2 日目でピーク濃度に到達後減少し、12 日目にはピーク時から大きく減少することが認められ、少なくとも 14 日間は尿中に排出される可能性が高いことが示唆された（6.2.1 項参照）。

6.4 本品投与に伴う免疫応答

本品に関する免疫応答の評価結果は、以下のとおりであった。

<血清中の抗アデノウイルス 5 型抗体>

- P03816 試験では、血清中の抗アデノウイルス 5 型抗体について、本試験のパート 1 及びパート 2 の全 17 例（コホート 1~3 : 各 3 例、コホート 4~5 : 4 例）のうち、5 例（コホート 2 : 1 例、コホート 3 : 1 例、コホート 4 : 1 例、コホート 5 : 2 例）で免疫原性反応が認められた、なお、これらの患者の安全性評価において特段懸念される有害な事象は認められなかった。

- rAd-IFN-CS-002 試験では、血清中の抗アデノウイルス 5 型抗体について、全 39 例（ 1×10^{11} vp/mL 群：21 例、 3×10^{11} vp/mL 群：18 例）のうち、22 例（ 1×10^{11} vp/mL 群：12 例、 3×10^{11} vp/mL 群：10 例）で免疫原性反応が認められた。抗アデノウイルス 5 型抗体発現の有無別のいずれの部分集団においても投与開始後 12 カ月の HGRF 生存率が低下する影響は認められず、また、本試験期間を通して有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。
- rAd-IFN-CS-003 試験では、血清中の抗アデノウイルス 5 型抗体について、全 134 例（CIS 併発ありコホート：89 例、乳頭状病変のみコホート：45 例）のうち、97 例（CIS 併発ありコホート：63 例、乳頭状病変のみコホート：34 例）で免疫原性反応が認められた。抗アデノウイルス 5 型抗体発現の有無別のいずれの部分集団においても、CIS 併発ありコホートの完全奏効率及び乳頭状病変のみコホートの HGRF 生存率が低下する影響は認められず、また、本試験期間を通して有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

<抗ヒト IFN α 2b 抗体について>

- P03816 試験では、血清中の抗ヒト IFN α 2b 抗体について、全 17 例（コホート 1~3：各 3 例、コホート 4~5：4 例）のうち、投与前時点においてコホート 1 の 1 例、並びに本品の単回膀胱内投与後 12 週間時点においてコホート 4 の 1 例で陽性が認められた。なお、これらの患者において特段懸念される有害な事象は認められなかった。
- rAd-IFN-CS-002 試験では、血清中の抗ヒト IFN α 2b 抗体について、全 39 例（ 1×10^{11} vp/mL 群：21 例、 3×10^{11} vp/mL 群：18 例）のうち、初回膀胱内投与後 12 日時点において 3×10^{11} vp/mL 群の 1 例でのみ陽性が認められた。なお、当該患者において特段懸念される有害な事象は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本品の臨床体内動態について特段の懸念はないと判断した。

6.R.1 本品の臨床体内動態及び免疫応答について

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

- 体内動態及び排出について

本品の膀胱内投与後に全血中に本品の gDNA が検出された患者は、rAd-IFN-CS-002 試験の 2 回目膀胱内投与された全 23 例（ 1×10^{11} vp/mL 群：10 例、 3×10^{11} vp/mL 群：13 例）のうち 1 例のみであった。尿中における本品の gDNA について、rAd-IFN-CS-002 試験において本品の初回膀胱内投与後にすべての患者で検出され、その後徐々に減少し、ピーク濃度（172,123,264 vp/225 μ L）を示した投与後 2 日目と比較し、投与後 12 日目の最高濃度は 1%未満まで減少した。また、2 回目膀胱内投与された全 23 例のうち、投与後 2 日目では、測定が実施された 21 例（ 1×10^{11} vp/mL 群：10 例、 3×10^{11} vp/mL 群：11 例）全例に本品の gDNA が検出されたが、ピーク濃度（1,252,214,270 vp/225 μ L）を示した投与後 2 日目と比較し、投与後 12 日目の最高濃度は 0.01%未満まで減少した。以上の結果より、本品の gDNA の全身曝露は限定的であり、また本品の投与後 12 日目には尿中の gDNA はピーク濃度から大きく減少することが示された。

尿中のヒト IFN α 2b タンパク質について、P03816 試験及び rAd-IFN-CS-002 試験のいずれの試験におい

ても、本品投与後一定の期間、発現の持続が認められた。臨床試験において尿中で観察されたヒト IFN α 2b タンパク質の最高濃度は 366 ng/mL であり、臨床試験において重篤な有害事象は認められていない。

血清中のヒト IFN α 2b タンパク質について、本品の膀胱内投与後最長 96 時間まで検出可能な患者が認められ、形質導入された尿路上皮細胞で発現し、全身循環へ移行したものと考えられた。なお、患者の血清中に検出されたヒト IFN α 2b タンパク質の濃度は尿中より低く、臨床試験において重篤な有害事象は認められていない。

- 本品投与に伴う免疫応答について

血清中の抗アデノウイルス 5 型抗体について、各試験期間を通して P03816 試験では 29.4%、rAd-IFN-CS-002 試験では 55.0%、rAd-IFN-CS-003 試験では 72.4%の患者で、各試験での定義に基づく免疫原性反応が認められた。rAd-IFN-CS-003 試験では、免疫原性反応が認められた患者において、CIS 併発ありコホートの完全奏効率及び乳頭状病変のみコホートの HGRF 生存率が低下する傾向は認められなかった。また、免疫原性反応の有無による安全性への明らかな影響は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 19 に示す臨床試験 5 試験の成績が提出された。

表 19 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (NCT 番号)	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	P03816 (NCT00536588)	I	BCG-refractory 高リスク NMIBC 患者	コホート 1 : 3 コホート 2 : 3 コホート 3 : 3 コホート 4 : 4 コホート 5 : 4	以下の用量の本品 75 mL を 単回膀胱内投与 コホート 1 : 3×10^9 vp/mL コホート 2 : 1×10^{10} vp/mL コホート 3 : 3×10^{10} vp/mL コホート 4 : 1×10^{11} vp/mL コホート 5 : 3×10^{11} vp/mL	安全性
	海外	rAd-IFN-CS-002 (NCT01687244)	II	BCG-refractory 又は BCG-relapsed 高リスク NMIBC 患者	43	以下の用量の本品 75 mL を 3 カ月ごとに最大 4 回膀胱 内投与 1×10^{11} vp/mL 3×10^{11} vp/mL	有効性 安全性
	海外	rAd-IFN-CS-002 LTFU (NCT01687244)	II	rAd-IFN-CS-002 試験で 本品を少なくとも 1 回 投与された BCG-refractory 又は BCG-relapsed 高リスク NMIBC 患者	40	本品投与なし	有効性 安全性
	海外	rAd-IFN-CS-003 (NCT02773849)	III	BCG-unresponsive 高リスク NMIBC 患者	CIS 併発ありコホート : 107 乳頭状病変のみコホート : 50	以下の用量の本品 75 mL を 3 カ月ごとに膀胱内投与 3×10^{11} vp/mL	有効性 安全性
	国内	000381 (NCT05704244)	III	BCG-unresponsive 高リスク NMIBC 患者	CIS 併発ありコホート : 20 乳頭状病変のみコホート : 5	以下の用量の本品 75 mL を 3 カ月ごとに膀胱内投与 3×10^{11} vp/mL	有効性 安全性

7.1 評価資料

7.1.1 海外臨床試験

7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2-1 : P03816 試験<2006 年 11 月~2009 年 8 月>)

BCG-refractory 高リスク NMIBC 患者を対象に、本品の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 2 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 20 のとおりであった。

表 20 主な選択・除外基準

選択基準	1) 18 歳以上の患者。 2) 組織学的に再発性 NMIBC [CIS (Tis 病変)、Ta 病変] である患者。 3) 再発性の T1 病変が認められ、膀胱全摘除術を希望していない患者。 4) 遺伝子組換え型 IFN α の併用の有無にかかわらず、少なくとも 2 コースの BCG 膀胱内注入療法が治療不成功であった患者。 5) 膀胱癌に対する最後の膀胱内治療から少なくとも 3 カ月経過している患者。 6) Karnofsky Performance Score が 70%以上の患者。
除外基準	1) 治験製品の初回投与前 4 週間以内に臨床的に重要な局所又は全身感染症の既往のある患者。 2) 未治療の膀胱感染症のある患者。 3) 過去 3 カ月以内に免疫抑制療法を受けた患者。 4) 過去 3 カ月以内に BCG 療法又は膀胱内療法を受けた患者。

本試験では、異なる用量の本品を投与する 5 つのコホートが設定された。また、本試験は、本品初回投与 3 カ月後までのパート 1、パート 1 において完全奏効を示し、DLT が認められていない患者に対してパート 1 と同じ用量で 2 回目投与を行うパート 2 (本品 2 回目投与後 3 カ月間) 及び長期フォローアップ期間 (本品投与後 2 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、パート 1 では、コホート 1~5 で規定の用量 (コホート 1 : 3×10^9 vp/mL、コホート 2 : 1×10^{10} vp/mL、コホート 3 : 3×10^{10} vp/mL、コホート 4 : 1×10^{11} vp/mL、コホート 5 : 3×10^{11} vp/mL) の本品 75 mL を単回膀胱内投与することとされた。本品投与 3 カ月後に完全奏効を示し、DLT が認められていない患者はパート 2 に移行し、パート 1 と同じ用量で本品を 2 回目投与することとされた。

本試験に登録された 17 例に本品が少なくとも 1 回膀胱内投与され、安全性解析対象集団とされた。試験を中止した 6 例を除く 11 例がパート 1 を完了し、パート 1 の投与後 3 カ月時点で完全奏効と判定された 7 例のうち、2 例を除く 5 例がパート 2 に移行した。コホート 3 の 1 例を除く 4 例がパート 2 を完了した。パート 2 に移行した 5 例のうち 3 例はパート 2 終了時にも完全奏効と判定された。コホートごとの内訳は、表 21 のとおりであった。

表 21 P03816 試験におけるコホートごとの推移

	例数					全体
	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4	コホート 5	
登録	3	3	3	4	4	17
安全性解析対象集団*1	3	3	3	4	4	17
パート 1 中の中止*2	2	2	0	1	1	6
パート 1 完了	1	1	3	3	3	11
パート 1 の投与後 3 カ月時点で完全奏効	1	1	2	2	1	7
パート 2 への移行時に中止*3	1	0	0	1	0	2
パート 2 へ移行	0	1	2	1	1	5
パート 2 中の中止*4	0	0	1	0	0	1
パート 2 完了	0	1	1	1	1	4
パート 2 終了時に完全奏効	0	1	0	1	1	3

*1：本品が少なくとも 1 回膀胱内投与された症例

*2：コホート 4 の 1 例のみ患者の希望による中止、その他は疾患進行。

*3：コホート 1 の 1 例は疾患進行、コホート 4 の 1 例は患者の希望による中止。

*4：コホート 3 の 1 例が患者の希望による中止。

安全性について、DLT に該当する有害事象は認められなかった。全体で 10%以上に認められた有害事象は、表 22 のとおりであった。

表 22 全体で 10%以上に認められた有害事象 (P03816 試験、安全性解析対象集団)

PT MedDRA/J Version 28.0	例数 (%)					全体 17 例
	コホート 1 3 例	コホート 2 3 例	コホート 3 3 例	コホート 4 4 例	コホート 5 4 例	
全有害事象	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	17 (100.0)
尿意切迫	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (100.0)	4 (100.0)	15 (88.2)
頭痛	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	4 (100.0)	10 (58.8)
疲労	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	8 (47.1)
悪心	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (50.0)	6 (35.3)
関節痛	0	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	5 (29.4)
排尿障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	3 (17.6)
血尿	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	3 (17.6)
発熱	0	0	0	0	3 (75.0)	3 (17.6)
筋肉痛	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (25.0)	3 (17.6)
尿路感染	1 (33.3)	0	0	0	1 (25.0)	2 (11.8)
副鼻腔うっ血	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	2 (11.8)

また、全体で 10%以上に認められた副作用は、表 23 のとおりであった。

表 23 全体で 10%以上に認められた副作用 (P03816 試験、安全性解析対象集団)

PT MedDRA/J Version 28.0	例数 (%)					全体 17 例
	コホート 1 3 例	コホート 2 3 例	コホート 3 3 例	コホート 4 4 例	コホート 5 4 例	
全副作用	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	17 (100.0)
尿意切迫	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (100.0)	4 (100.0)	15 (88.2)
疲労	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	8 (47.1)
頭痛	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	4 (100.0)	7 (41.2)
悪心	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (50.0)	5 (29.4)
関節痛	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (23.5)
発熱	0	0	0	0	3 (75.0)	3 (17.6)
筋肉痛	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (25.0)	3 (17.6)

Grade 3以上の有害事象は、コホート3で1例、コホート4で2例に認められ、コホート4の2例（疲労、尿意切迫）は副作用と判断された。重篤な有害事象は、コホート1で2例（ウイルス感染/右側腹部痛/嘔気/嘔吐/発熱、低血圧/誤嚥性肺炎/敗血症性ショック/術後イレウス）に認められ、いずれも本品との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.1.2 海外第II相試験（CTD5.3.5.1-3：rAd-IFN-CS-002試験<2012年11月～2015年4月>）

BCG-refractory 又は BCG-relapsed 高リスク NMIBC 患者（目標症例数：40例¹⁰⁾（ 1×10^{11} vp/mL 群：20例、 3×10^{11} vp/mL 群：20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並行群間試験が米国14施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表24のとおりであった。

表24 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 18歳以上の患者。 2) 以下に定義した BCG-refractory 又は BCG-relapsed 高グレード NMIBC 患者。* <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>BCG-refractory とは、BCG 膀胱内注入療法を十分に導入し、3カ月後に維持療法又は再導入を行った後、6カ月後に disease-free state（無病状態）が達成されないことと定義した。十分な導入療法とは6回中5回以上の注入、十分な維持療法とは3回中2回以上の注入と定義した。BCG-relapsed とは、BCG 膀胱内注入療法による完全奏効後1年以内の再発と定義した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) 治験製品の投与開始前14～60日に、TURBT 又は内視鏡的切除術により視認できる乳頭状病変又は CIS を完全に切除した患者。 4) ECOG Performance Status が2以下の患者。 5) 上部尿路上皮癌を併発していない患者。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 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。 2) 膀胱癌に対する全身療法を現在受けている患者。 3) 骨盤外照射療法を受けている又は受けた患者。 4) 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。 5) 症候性尿路感染症又は細菌性膀胱炎患者。 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、治療後の皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く。）。 7) 治験製品投与開始前3カ月以内に膀胱内注入療法を受けた患者。ただし、TURBT 直後の細胞傷害性抗悪性腫瘍剤（例：マイトマイシン C、ドキソルビシン、エピルピシン）の単回投与については、治験製品投与開始前14～60日間は投与可能。

*：「CISのみ」の患者及び「Ta/T1の高グレード病変、CIS併発あり」の患者を以下、「CIS併発あり」と記載する。また、「Ta/T1の高グレード病変、CIS併発なし」の患者を以下、「乳頭状病変のみ」と記載する。

本試験は、スクリーニング期間（本品投与前7～28日間）及び主要評価期間（本品の初回投与後12カ月間）から構成された。約40例が 1×10^{11} vp/mL 群又は 3×10^{11} vp/mL 群のいずれかに1：1で無作為化することとされた。

本品の用法及び用量又は使用方法は、 1×10^{11} vp/mL 又は 3×10^{11} vp/mL の本品75 mLを、尿道カテーテルを用いて1時間かけて膀胱内投与することとされた。3カ月に1回、各投与開始前に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、最大4回まで投与することとされた。

無作為化された43例（ 1×10^{11} vp/mL 群：22例、 3×10^{11} vp/mL 群：21例）のうち、本品が投与され

¹⁰⁾ 主要評価項目の本品投与開始後12カ月時点のHGRF生存率の期待値を35%と仮定し、閾値10%に対して仮説検定を行う際、有意水準片側5%の下、検出力を80%の確保するために必要な症例数として20例と算出されたため、各投与群の目標症例数が20例と設定された。

なかった3例（ 1×10^{11} vp/mL 群：1例、 3×10^{11} vp/mL 群：2例）を除く40例（ 1×10^{11} vp/mL 群：21例（CIS 併発あり：17例、乳頭状病変のみ：4例）、 3×10^{11} vp/mL 群：19例（CIS 併発あり：13例、乳頭状病変のみ：6例））が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた投与開始後12カ月時点のHGRF生存率¹¹⁾の結果は、表25のとおりであった。

表25 投与開始後12カ月時点のHGRF生存率（rAd-IFN-CS-002試験、有効性解析対象集団）

	1×10^{11} vp/mL 群 21例	3×10^{11} vp/mL 群 19例	全体 40例
HGRF生存（例数）	7	7	14
HGRF生存率 [90%CI*] (%)	33.3 [16.8, 53.6]	36.8 [18.8, 58.2]	35.0 [22.6, 49.2]

*：Clopper-Pearson法

腫瘍分類別の投与開始後12カ月時点のHGRF生存率は、表26のとおりであった。

表26 投与開始後12カ月時点のHGRF生存率（rAd-IFN-CS-002試験、有効性解析対象集団）

	例数 (%)					
	1×10^{11} vp/mL 群		3×10^{11} vp/mL 群		全体	
	CIS 併発あり 17例	乳頭状病変のみ 4例	CIS 併発あり 13例	乳頭状病変のみ 6例	CIS 併発あり 30例	乳頭状病変のみ 10例
HGRF生存	5 (29.4)	2 (50.0)	4 (30.8)	3 (50.0)	9 (30.0)	5 (50.0)

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27のとおりであった。

表27 全体で10%以上に認められた有害事象（rAd-IFN-CS-002試験、安全性解析対象集団）

PT MedDRA/J Version 28.0	例数 (%)		
	1×10^{11} vp/mL 群 21例	3×10^{11} vp/mL 群 19例	全体 40例
	全有害事象	20 (95.2)	19 (100.0)
排尿困難	9 (42.9)	7 (36.8)	16 (40.0)
尿意切迫	10 (47.6)	6 (31.6)	16 (40.0)
疲労	6 (28.6)	7 (36.8)	13 (32.5)
頻尿	6 (28.6)	5 (26.3)	11 (27.5)
血尿	5 (23.8)	5 (26.3)	10 (25.0)
夜間頻尿	5 (23.8)	5 (26.3)	10 (25.0)
尿路感染	3 (14.3)	5 (26.3)	8 (20.0)
悪寒	0	7 (36.8)	7 (17.5)
発熱	1 (4.8)	6 (36.8)	7 (17.5)
悪心	3 (14.3)	3 (15.8)	6 (15.0)
浮動性めまい	2 (9.5)	4 (21.1)	6 (15.0)
下痢	3 (14.3)	2 (10.5)	5 (12.5)
尿失禁	3 (14.3)	1 (5.3)	4 (10.0)
嘔吐	2 (9.5)	2 (10.5)	4 (10.0)
関節痛	2 (9.5)	2 (10.5)	4 (10.0)

¹¹⁾ HGRF生存は、患者が生存しており、実施医療機関における尿細胞診、膀胱鏡検査又は生検（臨床的に必要、又は必須の場合）の結果から、以下のいずれかに該当する場合と定義された。

- CISへの進展、並びにTa又はT1病変の所見が認められない場合
- Ta又はT1病変が低グレードと評価された場合

また、全体で 10%以上に認められた副作用は、表 28 のとおりであった。

表 28 全体で 10%以上に認められた副作用 (rAd-IFN-CS-002 試験、安全性解析対象集団)

PT MedDRA/J Version 28.0	例数 (%)		全体 40 例
	1×10 ¹¹ vp/mL 群 21 例	3×10 ¹¹ vp/mL 群 19 例	
全副作用	18 (85.7)	16 (84.2)	34 (85.0)
尿意切迫	10 (47.6)	5 (26.3)	15 (37.5)
排尿困難	5 (23.8)	6 (31.6)	11 (27.5)
頻尿	6 (28.6)	5 (26.3)	11 (27.5)
疲労	3 (14.3)	6 (31.6)	9 (22.5)
夜間頻尿	4 (19.0)	4 (21.1)	8 (20.0)
発熱	1 (4.8)	5 (26.3)	6 (15.0)
悪寒	0	5 (26.3)	5 (12.5)
血尿	3 (14.3)	1 (5.3)	4 (10.0)
尿失禁	3 (14.3)	1 (5.3)	4 (10.0)
下痢	2 (9.5)	2 (10.5)	4 (10.0)
悪心	1 (4.8)	3 (15.8)	4 (10.0)

本試験において、Grade 3 の有害事象は、1×10¹¹ vp/mL 群に 6 例 (28.6%)、3×10¹¹ vp/mL 群に 3 例 (15.8%) 認められ、Grade 4 及び Grade 5 の有害事象は認められなかった。このうち、1×10¹¹ vp/mL 群の 1 例 (下痢)、3×10¹¹ vp/mL 群の 2 例 (急性腎不全、背部痛) は副作用と判断された。

重篤な有害事象は、5 例 (12.5%) に認められ、1×10¹¹ vp/mL 群で 3 例 (失神/敗血症、下痢/冠動脈閉塞/右頸動脈閉塞、左腎盂腫瘍/腎尿管切除/機能的胃腸障害)、3×10¹¹ vp/mL 群で 2 例 (背部痛、急性腎不全) であった。このうち、1×10¹¹ vp/mL 群の 1 例 (下痢) 及び 3×10¹¹ vp/mL 群の 1 例 (急性腎不全) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、3×10¹¹ vp/mL 群の 1 例 (背部痛) に認められたが、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。

7.1.1.3 海外第Ⅱ相長期観察試験 (CTD 5.3.5.1-4 : rAd-IFN-CS-002 LTFU 試験<2013 年 6 月~2018 年 4 月>)

rAd-IFN-CS-002 試験において、少なくとも 1 回本品を投与され、主要評価期間 (本品の初回投与後 12 カ月間) を完了した患者及び主要評価期間に高グレード病変の再発所見が認められたため投与が中止された患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした長期フォローアップ試験が米国 14 施設で実施された。これらの患者が本治験に移行した後、最長 3 年間観察された。

rAd-IFN-CS-002 試験で本品を 1 回でも投与された 40 例 (1×10¹¹ vp/mL 群 : 21 例 (CIS 併発あり : 17 例、乳頭状病変のみ : 4 例)、3×10¹¹ vp/mL 群 : 19 例 (CIS 併発あり : 13 例、乳頭状病変のみ : 6 例)) 全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

本治験に移行した 40 例のうち、本治験終了時に生存が確認された患者は、20 例 (1×10¹¹ vp/mL 群 : 13 例 (CIS 併発あり : 10 例、乳頭状病変のみ : 3 例)、3×10¹¹ vp/mL 群 : 7 例 (CIS 併発あり : 5 例、乳頭状病変のみ : 2 例))、本治験中の死亡は 12 例 (1×10¹¹ vp/mL 群 : 6 例 (CIS 併発あり : 5 例 (疾患進行 2 例、不明 2 例、肝不全 1 例)、乳頭状病変のみ : 1 例 (不明 1 例))、3×10¹¹ vp/mL 群 : 6 例 (CIS 併発あり : 5 例 (不明 4 例、疾患進行 1 例)、乳頭状病変のみ : 1 例 (不明 1 例)))、同意撤回が 1 例 (3×10¹¹ vp/mL 群 : 1 例 (乳頭状病変のみ))、追跡不能が 7 例 (1×10¹¹ vp/mL 群 : 2 例 (CIS 併発あり : 1 例、不明 1 例)、3×10¹¹ vp/mL 群 : 5 例 (不明 4 例、疾患進行 1 例))。

り)、 3×10^{11} vp/mL 群 : 5 例 (CIS 併発あり : 3 例、乳頭状病変のみ : 2 例)) であった。

有効性について、本治験終了時に HGRF を達成した患者は 8 例 (1×10^{11} vp/mL 群 : 4 例 (CIS 併発あり : 3 例、乳頭状病変のみ : 1 例)、 3×10^{11} vp/mL 群 : 4 例 (CIS 併発あり : 2 例、乳頭状病変のみ : 2 例)) であった。

本治験中に膀胱全摘除術を実施した患者は 16 例 (1×10^{11} vp/mL 群 : 13 例 (CIS 併発あり : 11 例、乳頭状病変のみ : 2 例)、 3×10^{11} vp/mL 群 : 3 例 (CIS 併発あり : 2 例、乳頭状病変のみ : 1 例)) であった。

安全性について、本治験中では、副作用は報告されなかった。

7.1.1.4 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : rAd-IFN-CS-003 試験<2016年9月~2023年5月>)

BCG-unresponsive 高リスク NMIBC 患者 (目標症例数 : 150 例 (CIS 併発ありの患者 : 100 例¹²⁾、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 29 のとおりであった。

¹²⁾ 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 29 主な選択・除外基準

<p>選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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。 <ul style="list-style-type: none"> • 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*。 <ul style="list-style-type: none"> • 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。
<p>除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 <ul style="list-style-type: none"> • TURBT 直後の細胞傷害性薬剤（例：マイトマイシン C、ドキシソルビシン、エピルビシン）の単回投与は治験製品投与前 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¹³⁾ [95%CI] (%) は表 30 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%¹⁴⁾ を上回った。

表 30 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

また、乳頭状病変のみコホートについて、副次評価項目である HGRF 生存率等に基づき有効性評価が行われた。結果の詳細については、CIS 併発ありコホートに組み入れられた患者での副次評価項目の結果と併せて 7.R.2.2 項において記載する。

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 31 のとおりであった。

¹³⁾ 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、膀胱鏡検査で正常所見、又は所見がある場合は低グレード病変であり、高グレード病変の再発が認められない。
- ② 生検を行った場合、低グレード病変、高グレード病変の再発が認められない。

¹⁴⁾ BCG-refractory NMIBC 患者を対象としたバルルピシンの臨床試験で、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。

表 31 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	乳頭状病変のみコホート	全体
	107 例	50 例	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 32 のとおりであった。

表 32 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	乳頭状病変のみコホート	全体
	107 例	50 例	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/膀胱癌/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。

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1：000381 試験<2023年2月～継続中（2025年10月23日データカットオフ）>）

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¹⁵⁾、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・除外基準は、表33のとおりであった。

表33 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 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。 <ul style="list-style-type: none"> • 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*。 <ul style="list-style-type: none"> • 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	<ol style="list-style-type: none"> 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。 <ul style="list-style-type: none"> • 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<10ng/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： <ul style="list-style-type: none"> • 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。
<p>*：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。</p>	

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

¹⁵⁾ CIS併発ありの患者が20例のとき、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を40%と仮定し、閾値2%に対する仮説検定を行う際、有意水準片側2.5%の下、検出力は99.6%となる。

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¹⁶⁾ [95%CI] (%) は 75.0 [50.9, 91.3] (15/20 例) であり、95%CI の下限が事前に規定した閾値 2%¹⁷⁾ を上回った。

また、乳頭状病変のみコホートについて、副次評価項目である治験担当医師判定及び中央病理判定による HGRF 生存率等に基づき有効性評価が行われた。結果の詳細については、CIS 併発ありコホートに組み入れられた患者での副次評価項目の結果と併せて 7.R.2.2 項において記載する。

¹⁶⁾ 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。

① 尿細胞診で陰性であり、膀胱鏡検査で正常所見、又は所見がある場合は低グレード病変であり、高グレード病変の再発が認められない。

② 生検を行った場合、低グレード病変、高グレード病変の再発が認められない。

¹⁷⁾ 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。

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 34 のとおりであった。

表 34 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 35 のとおりであった。

表 35 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。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本品の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、海

外第Ⅲ相試験（rAd-IFN-CS-003 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者に対する本品の有効性及び安全性については、日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（000381 試験）に基づき検討することとした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、BCG膀胱内注入療法後に残存・再発した CIS を有する高リスク NMIBC 患者に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験のデザイン及び有効性評価項目について

申請者は、rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験を非盲検非対照試験として実施した理由及び評価項目の適切性について、以下のように説明している。

<rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の CIS 併発ありコホートについて>

rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験では、試験開始時点で膀胱全摘除術以外の確立された標準的治療のない BCG-unresponsive 高リスク NMIBC 患者が対象とされた。疾患進行のリスクを考慮すると、プラセボ対照との比較を行う試験デザインには倫理的懸念が生じると考えたことから、FDA による当該患者を対象とした臨床開発に関するガイダンス（案）「Guidance for Industry: BCG-unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment. 2018」において、CIS を有する患者では非盲検非対照試験での評価が可能とされていたことを踏まえ、非盲検非対照試験として実施することとした。

rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の主要評価項目は、上述の FDA によるガイダンス（案）に従い、CIS 併発ありコホートにおける本品の初回投与後 3 カ月までの治験担当医師判定並びに実施医療機関病理判定（rAd-IFN-CS-003 試験）又は中央病理判定（000381 試験）による完全奏効率とした。rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の対象患者に対して、完全奏効が得られることで、膀胱全摘除術までの期間を延長できることは臨床的意義があり、主要評価項目として完全奏効を設定することは適切であると考えられる。

なお、奏効の判定では、尿細胞診が陰性かつ膀胱鏡検査で病変が認められない場合に完全奏効を達成したとみなした。さらに、膀胱生検が実施された場合は、尿細胞診及び膀胱鏡検査の結果にかかわらず、生検結果が陰性であることを完全奏効の条件とした。治験担当医師の膀胱鏡検査による評価のみではなく、独立した病理医による尿細胞診及び生検（実施された場合）を組み合わせた評価を行うことで、評価の客観性が担保されていると考える。

また、評価期間は、臨床現場での標準的な経過観察間隔に合わせて 3 カ月までと設定した。これは「膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版（増補版）」に示されている経過観察スケジュールとも整合している他、上記 FDA のガイダンス（案）において最初の 2 年間は 3 カ月ごとの評価が推奨されていたことから、適切であると考えられる。

<rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の乳頭状病変のみコホートについて>

CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者の有効性については、治療開始前の TURBT 施行により実質的には完全奏効が達成されているため、治療介入後の完全奏効を評価項目とすることは適切ではなく、治

験担当医師判定並びに実施医療機関病理判定（rAd-IFN-CS-003 試験）又は中央病理判定（000381 試験）による HGRF 生存率を評価項目として設定した。HGRF 生存を維持している患者では、BCG-unresponsive と診断された場合に実施される膀胱全摘除術を回避できることから、CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者に関して、HGRF 生存率は臨床的に意義のある評価項目であると考えられる。

また、CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者についても、CIS を有する患者と同様に疾患進行のリスクを抱えており、プラセボ対照との比較を行う試験デザインには倫理的懸念が生じると考えたことから、非盲検非対照試験として実施することとした。

機構は、以下の点を踏まえ、乳頭状病変のみの患者に対する本品の有効性を非盲検非対照試験に基づき評価することの適切性について改めて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

- 乳頭状病変のみの患者は CIS 併発ありの患者と比較して疾患進行のリスクは低いと考えられることを踏まえると、姑息的治療としての TURBT、BCG 膀胱内注入療法、他の抗悪性腫瘍剤の膀胱内注入等、対象患者に現状実質的に行われている治療を対照群として無作為化比較試験を行うことは倫理的に許容可能であるとも考えられたこと。
- IBCG による 2016 年時点での推奨（J Clin Oncol 2016; 34: 1935-44）においても上記のようなデザインの臨床試験が実施可能である旨の記載があること。
- IBCG による最新の 2023 年時点の推奨（J Clin Oncol 2023; 41: 5437-47）及び FDA によるガイダンス「Guidance for Industry: BCG-unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment. 2024」においては無作為化比較試験の実施が推奨されていること。

乳頭状病変のみの患者を対象とした場合、他の膀胱温存療法を対照群とする無作為化比較試験を実施することが、倫理的に許容可能かつ実行可能な場合がある。一例として、乳頭状病変のみの BCG-unresponsive 高リスク NMIBC 患者を対象に、治験担当医師が選択する単剤膀胱内化学療法を対照群とした無作為化比較試験が実施されている開発品目がある。一方、rAd-IFN-CS-003 試験の実施当時、対照群として設定可能な膀胱温存療法は極めて限られていた。既に BCG-unresponsive となった患者は、更なる BCG 膀胱内注入療法の再導入又は TURBT を受けることを望まない可能性が高く、これらを対照群とする試験デザインでは患者登録や試験実施の実現性が低かったと考える。

加えて、両試験における HGRF 生存率の結果は IBCG により提案されている臨床的に意義があるとする水準と比較しても高い結果が得られていること（7.R.2.2 参照）を踏まえると、無作為化比較試験のデータがなくとも当該患者に対する本品の有効性を評価することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の CIS 併発ありコホートについて>

rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の CIS 併発ありコホートを非盲検非対照試験として実施したことについては、申請者の説明は理解可能と考える。

rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の主要評価項目を CIS 併発ありコホートにおける完全奏効率としたことについて、完全奏効が得られることにより膀胱全摘除術までの期間を延長できることは臨床的意義があり、完全奏効率により評価を行うことは妥当と考える。

評価期間を 3 カ月までとすることについて、実臨床における経過観察スケジュールに合わせたという

以外の理由はなく、設定された評価期間が臨床評価上適切であるという根拠は不明と考えることから、その後の完全奏効期間も含めて評価することが適切と考える。また、BCG-unresponsive の CIS を有する高リスク NMIBC 患者に対する治療効果の評価に際しては、HGRF 生存、膀胱全摘出術実施及び OS の結果も重要と考えることから、本品の初回投与後 3 カ月までの完全奏効率及び完全奏効期間を中心に評価した上で、上記評価項目の成績も確認することとした。

<rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の乳頭状病変のみコホートについて>

rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の乳頭状病変のみコホートを非盲検非対照試験として実施し、CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者に対する本品の有効性を副次評価項目である HGRF 生存率等に基づき評価したことについては、HGRF 生存率や time to event による評価は患者背景等の影響を受けることを考慮すると、各試験の乳頭状病変のみコホートにおける HGRF 生存率の結果を外部対照との比較により評価することには限界があると考えられる。また、以下の理由から、対照群を設定した無作為化比較試験により評価することが適切であると考えられる。

- 膀胱癌の乳頭状病変は本品使用前に TURBT により切除され、既に完全奏効を達成している状況にあることを踏まえると、本品により奏効状態が維持していることを評価するには、病変の再発までの期間等を評価項目とする必要があると考えられ、そのような time to event の評価項目を用いて評価を行う場合には、対照群を設定した無作為化比較試験が必要と考えること。
- 乳頭状病変のみの患者は CIS 併発ありの患者と比較して疾患進行のリスクは低いと考えられることを踏まえると、上記のとおり対象患者に現状実質的に行われている治療を対照群として無作為化比較試験を行うことは倫理的に許容可能であると考えられ、実際にそのようなデザインの試験を実施している品目が存在すること。
- 上述のとおり、IBC による最新の 2023 年時点の推奨及び FDA によるガイダンスにおいても、CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者に対する有効性評価にあたっては、無作為化比較試験の実施が推奨されていること。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した高リスク NMIBC に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

① rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の CIS 併発ありコホートにおける完全奏効率及び完全奏効期間の結果について

CIS 併発ありの患者における有効性について、rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 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 [95%CI] (%) は、rAd-IFN-CS-003 試験では 53.4 [43.3, 63.3]、000381 試験では 75.0 [50.9, 91.3] であり、いずれも 95%CI の下限が事前に規定した閾値 (rAd-IFN-CS-003 試験 : 27%、000381 試験 : 2%) を上回った。

rAd-IFN-CS-003 試験では、完全奏効を達成した CIS 併発ありの患者の完全奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は 9.72 [9.17, 23.95] であり、Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであった。

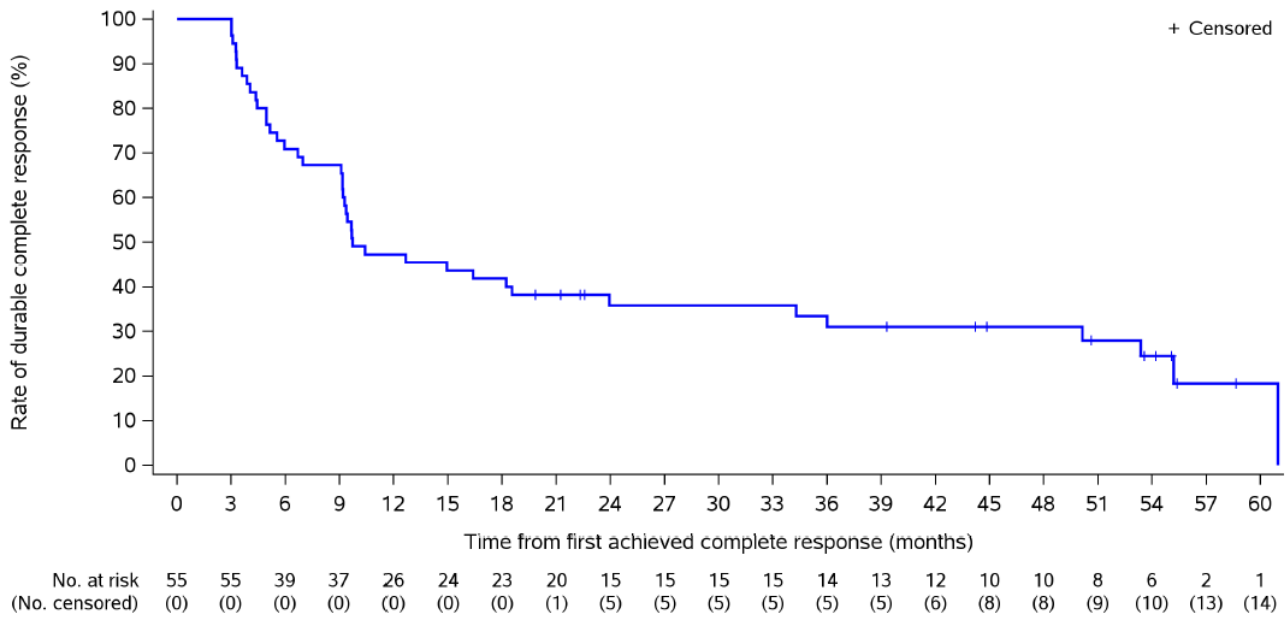


図1 完全奏効を達成した CIS 併発ありの患者の完全奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 (rAd-IFN-CS-003 試験、有効性解析対象集団)

000381 試験では、完全奏効を達成した CIS 併発ありの患者の完全奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は 8.02 [4.14, 9.69] であり、Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであった。

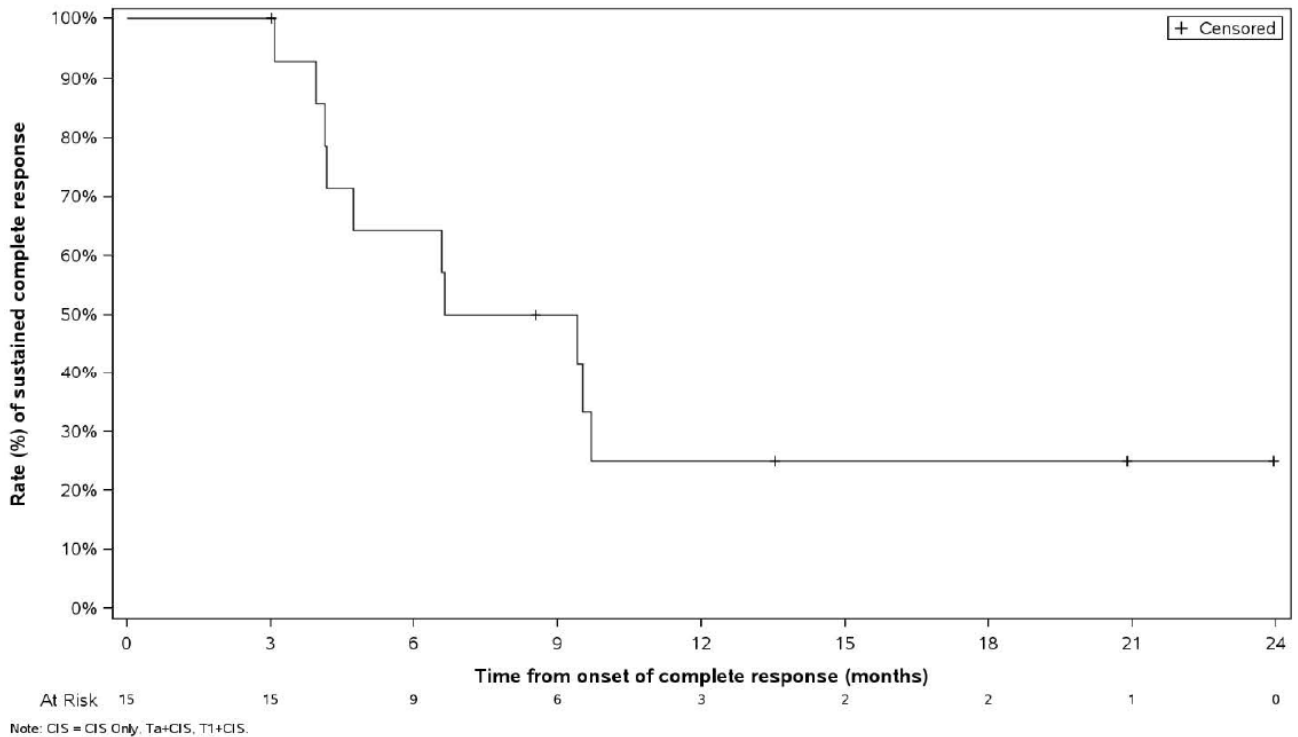


図2 完全奏効を達成した CIS 併発ありの患者の完全奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 (000381 試験、有効性解析対象集団、2025 年 10 月 23 日データカットオフ)

なお、000381 試験において、全体集団の CIS 併発ありの患者ごとの治療効果の経時変化 (完全奏効、高グレード病変の再発等) は、図 3 のとおりであった。

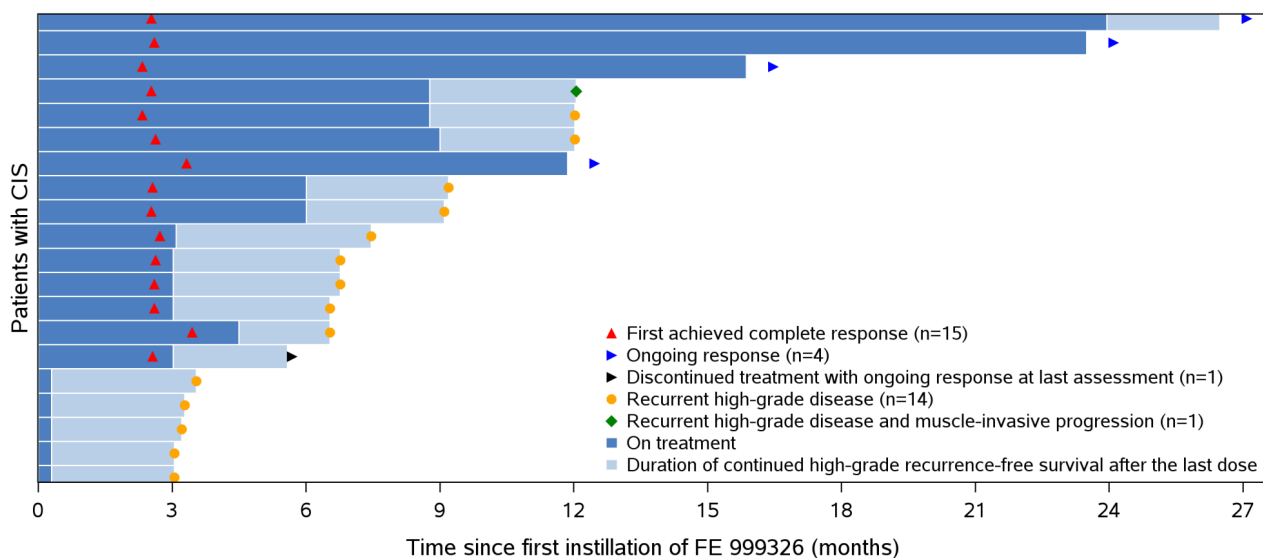


図3 CIS併発ありの患者の swimmer's plot
(000381 試験、有効性解析対象集団、2025年10月23日データカットオフ)

② rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験における HGRF 生存率¹⁸⁾ 及び HGRF 生存期間¹⁹⁾ の結果について

HGRF 生存率について、rAd-IFN-CS-003 試験における本品の初回投与後 57 カ月までの推移は、表 36 のとおりである。

表 36 本品の初回投与後の各時点での HGRF 生存率の推移 (rAd-IFN-CS-003 試験、有効性解析対象集団)

	CIS 併発ありコホート 103 例	乳頭状病変のみコホート 48 例	全体 151 例
3 カ月	53.4 [43.3, 63.3]	72.9 [58.2, 84.7]	59.6 [51.3, 67.5]
6 カ月	40.8 [31.2, 50.9]	62.5 [47.4, 76.0]	47.7 [39.5, 56.0]
9 カ月	35.0 [25.8, 45.0]	58.3 [43.2, 72.4]	42.4 [34.4, 50.7]
12 カ月	24.3 [16.4, 33.7]	43.8 [29.5, 58.8]	30.5 [23.2, 38.5]
15 カ月	23.3 [15.5, 32.7]	39.6 [25.8, 54.7]	28.5 [21.4, 36.4]
18 カ月	21.4 [13.9, 30.5]	33.3 [20.4, 48.4]	25.2 [18.5, 32.9]
21 カ月	20.4 [13.1, 29.5]	33.3 [20.4, 48.4]	24.5 [17.9, 32.2]
24 カ月	19.4 [12.3, 28.4]	33.3 [20.4, 48.4]	23.8 [17.3, 31.4]
36 カ月	13.6 [7.6, 21.8]	22.9 [12.0, 37.3]	16.6 [11.0, 23.5]
48 カ月	10.7 [5.5, 18.3]	14.6 [6.1, 27.8]	11.9 [7.2, 18.2]
57 カ月	5.8 [2.2, 12.2]	14.6 [6.1, 27.8]	8.6 [4.7, 14.3]

HGRF 生存率 [95%CI*] (%)

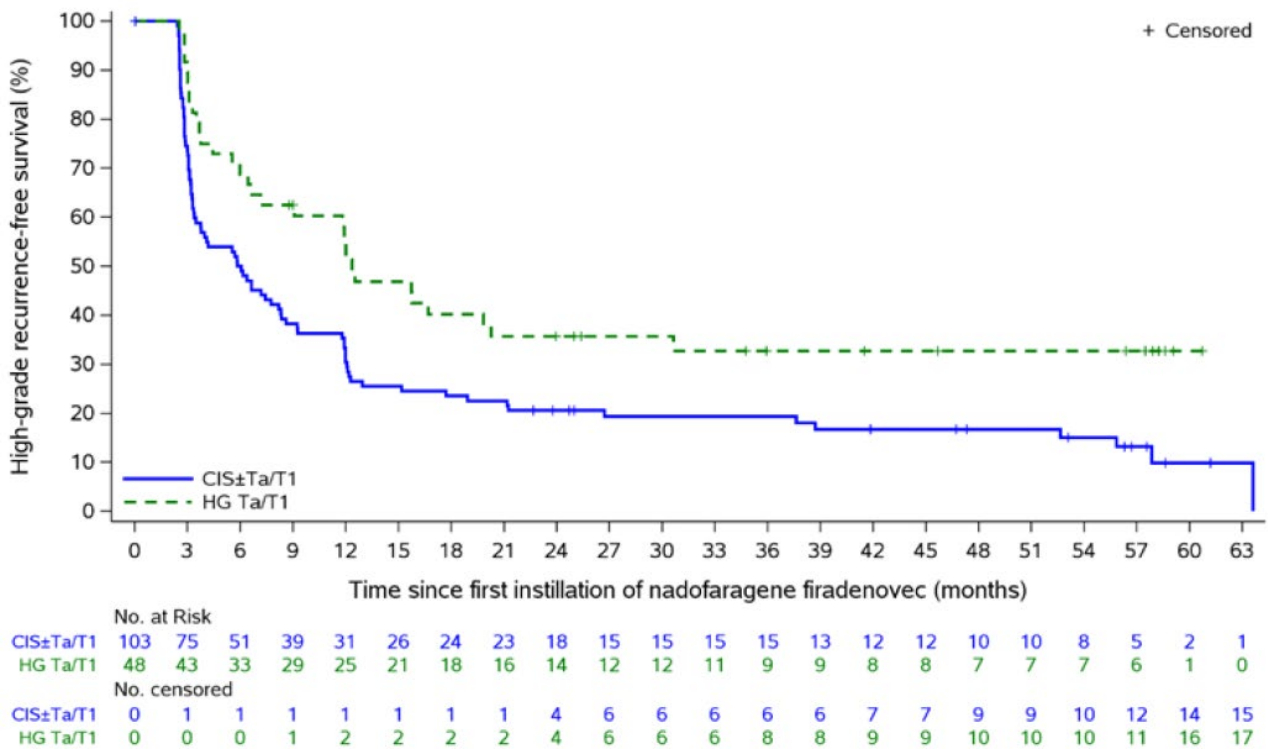
* : Clopper-Pearson 法

HGRF 生存期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、全体集団で 7.31 [5.68, 11.93]、CIS 併発ありコホー

18) 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。患者が生存しており、高グレード病変の再発又は筋層浸潤癌への進展が認められない場合、その時点で HGRF 生存を達成したと判断した。HGRF 生存を達成したと判断するための十分なデータが得られなかった場合、HGRF 生存を達成していないと判断した。その後の評価で、HGRF 生存が認められ、本品以外の膀胱癌に対する中間治療が実施されていない場合は、HGRF 生存の十分なエビデンスと判断した。

19) 初回投与から、高グレード病変の再発、筋層浸潤癌への進展、又は死亡 (死因は問わない) のうちのいずれかが最も早く発現するまでの期間 (月) と定義された。

トでは 5.95 [3.38, 8.31]、乳頭状病変のみコホートでは 12.35 [6.67, 20.27] であり、コホート別の Kaplan-Meier 曲線は図 4 に示すとおりであった。



CIS±Ta/T1：CIS 併発ありコホート、HG Ta/T1：乳頭状病変のみコホート

図 4 コホート別の HGRF 生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (rAd-IFN-CS-003 試験、有効性解析対象集団)

なお、rAd-IFN-CS-003 試験では、遠隔転移又は膀胱外尿路再発が認められた患者は 15/151 例 (CIS 併発ありコホート：13/103 例、乳頭状病変のみコホート：2/48 例) であった。内訳は表 37 のとおりであった。

表 37 病変の再発が認められた患者のうち遠隔転移又は膀胱外尿路再発が認められた患者一覧
(rAd-IFN-CS-003 試験、安全性解析対象集団)

コホート	転移又は膀胱外尿路再発の部位	初回投与日から転移又は膀胱外再発までの期間 (日)	再発から転移又は膀胱外再発までの期間 (日)
69 歳/男性 CIS 併発あり	リンパ節 (骨盤内)	254	0 (同日)
56 歳/男性 CIS 併発あり	前立腺部尿道 (前立腺浸潤あり)	168	92
85 歳/男性 CIS 併発あり	前立腺部尿道	187	0 (同日)
69 歳/男性 CIS 併発あり	リンパ節 (pN1)	308 (膀胱全摘時)	224
89 歳/男性 CIS 併発あり	前立腺部尿道	365	0 (同日)
86 歳/男性 CIS 併発あり	前立腺部尿道	100	0 (同日)
67 歳/男性 CIS 併発あり	右尿管	269	188
68 歳/男性 CIS 併発あり	前立腺部尿道	202	0 (同日)
68 歳/男性 CIS 併発あり	リンパ節 (pN2)	265 (膀胱全摘時)	63
74 歳/男性 CIS 併発あり	前立腺部尿道	262	0 (同日)
73 歳/男性 CIS 併発あり	前立腺部尿道	219	0 (同日)
60 歳/男性 CIS 併発あり	リンパ節 (pN2)	587 (膀胱全摘時)	334
88 歳/男性 CIS 併発あり	前立腺部尿道 (前立腺浸潤あり)	105	0 (同日)
81 歳/男性 CIS 併発あり	前立腺部尿道	88	0 (同日)
74 歳/男性 乳頭状病変のみ	前立腺部尿道	360	0 (同日)
79 歳/男性 乳頭状病変のみ	前立腺部尿道	381	0 (同日)

000381 試験における本品の初回投与後 12 カ月までの HGRF 生存率の推移は、表 38 のとおりである。

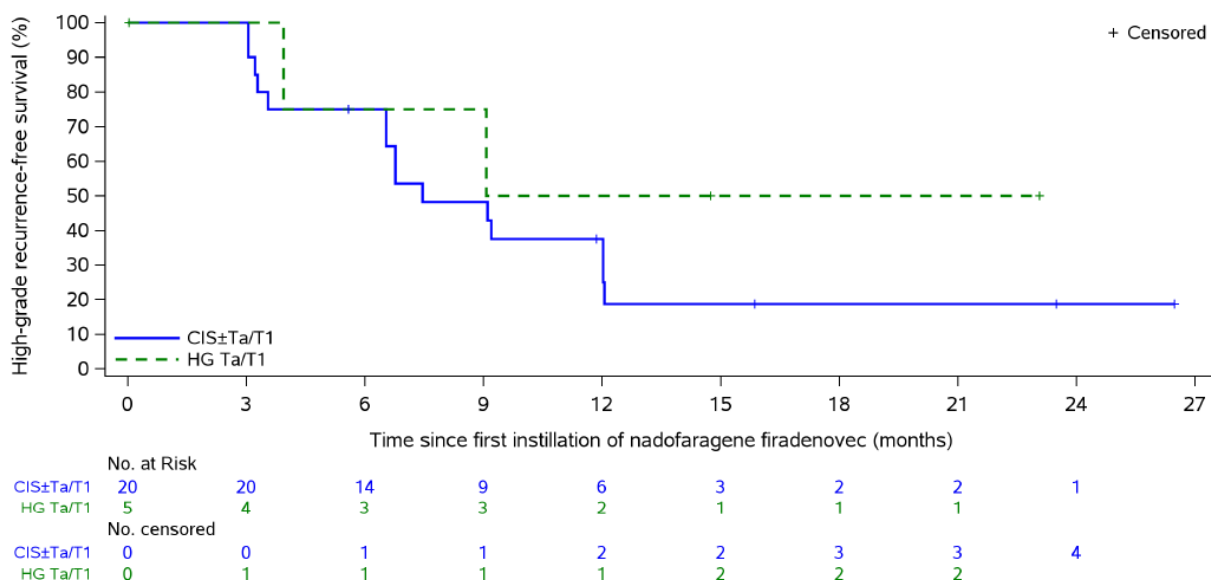
表 38 本品の初回投与後の各時点での HGRF 生存率の推移
(000381 試験、有効性解析対象集団、2025 年 10 月 23 日データカットオフ)

	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
3 カ月	75.0 [50.9, 91.3]	60.0 [14.7, 94.7]	72.0 [50.6, 87.9]
6 カ月	50.0 [27.2, 72.8]	60.0 [14.7, 94.7]	52.0 [31.3, 72.2]
9 カ月	35.0 [15.4, 59.2]	40.0 [5.3, 85.3]	36.0 [18.0, 57.5]
12 カ月	20.0 [5.7, 43.7]	40.0 [5.3, 85.3]	24.0 [9.4, 45.1]

HGRF 生存率 [95%CI*] (%)

* : Clopper-Pearson 法

HGRF 生存期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、全体集団で 9.07 [6.54, 12.02]、CIS 併発ありコホートで 7.46 [3.55, 12.02]、乳頭状病変のみコホートで NE [3.94, NE] であり、コホート別の Kaplan-Meier 曲線は図 5 に示すとおりであった。



CIS±Ta/T1 : CIS 併発ありコホート、HG Ta/T1 : 乳頭状病変のみコホート

図5 コホート別のHGRF生存期間のKaplan-Meier曲線
(000381試験、有効性解析対象集団、2025年10月23日データカットオフ)

なお、000381試験では、遠隔転移又は膀胱外尿路再発が認められた患者は3/25例であり、全例がCIS併発ありコホートの患者であった。内訳は表39のとおりであった。

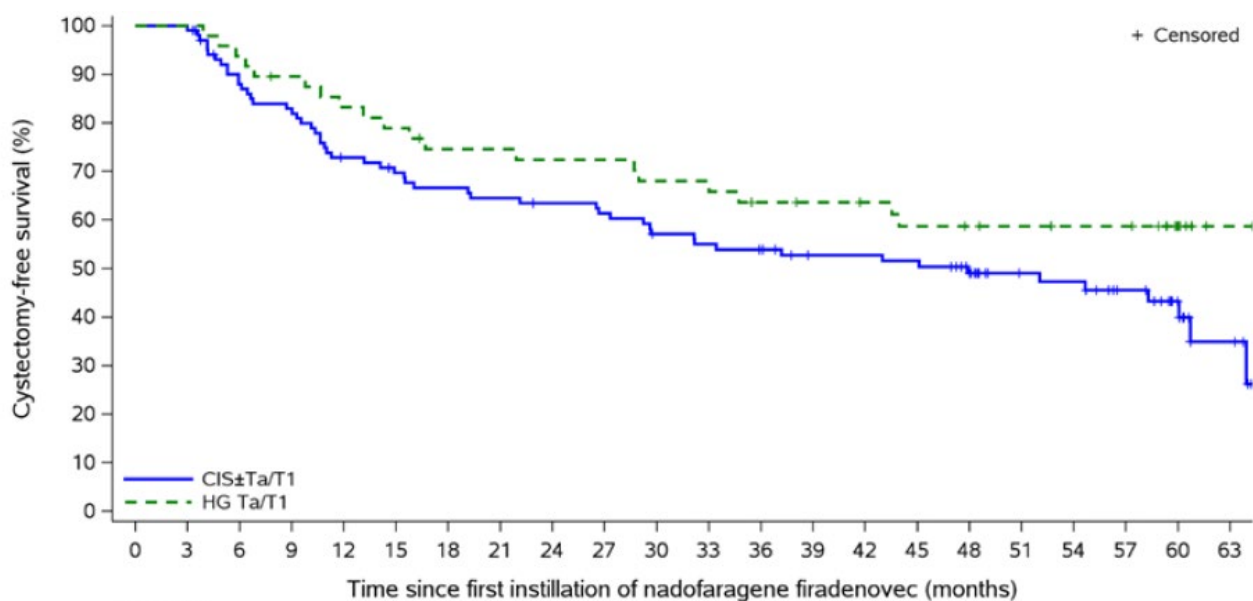
表39 病変の再発が認められた患者のうち遠隔転移又は膀胱外尿路再発が認められた患者一覧
(000381試験、安全性解析対象集団、2025年10月23日データカットオフ)

コホート	転移又は膀胱外尿路再発の部位	初回投与日から転移又は膀胱外再発までの期間(日)	再発から転移又は膀胱外再発までの期間(日)
73歳/男性 CIS併発あり	尿管	238(膀胱全摘時)	32
69歳/男性 CIS併発あり	前立腺部尿道	93	0(同日)
74歳/男性 CIS併発あり	前立腺部尿道	277	0(同日)

③ rAd-IFN-CS-003試験及び000381試験における膀胱全摘除術実施の結果について

rAd-IFN-CS-003試験では、膀胱全摘除術実施までの期間²⁰⁾の中央値[95%CI](カ月)は、全体集団で58.3[33.0, NE]、CIS併発ありコホートで47.9[27.3, 60.7]、乳頭状病変のみコホートでNE[34.7, NE]であり、コホート別のKaplan-Meier曲線は図6に示すとおりであった。

²⁰⁾ 膀胱全摘除術実施までの期間は、初回投与から、膀胱全摘除術又は死亡(死因は問わない)のいずれかが早く発現するまでの期間(月)と定義した。膀胱全摘除術を実施されず生存している患者は、膀胱全摘除術実施の有無が判明した最終時点(最終連絡日)で打ち切りとした。



	No. at Risk																					
CIS±Ta/T1	103	102	87	82	71	67	64	62	60	58	53	51	49	44	44	43	37	28	27	21	13	6
HG Ta/T1	48	48	45	42	39	37	34	34	33	33	31	31	28	27	26	24	23	22	21	21	14	8
	No. censored																					
CIS±Ta/T1	0	0	4	4	5	6	6	6	7	7	8	8	9	13	13	13	17	26	26	31	38	43
HG Ta/T1	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	4	5	5	6	7	8	8	15	21

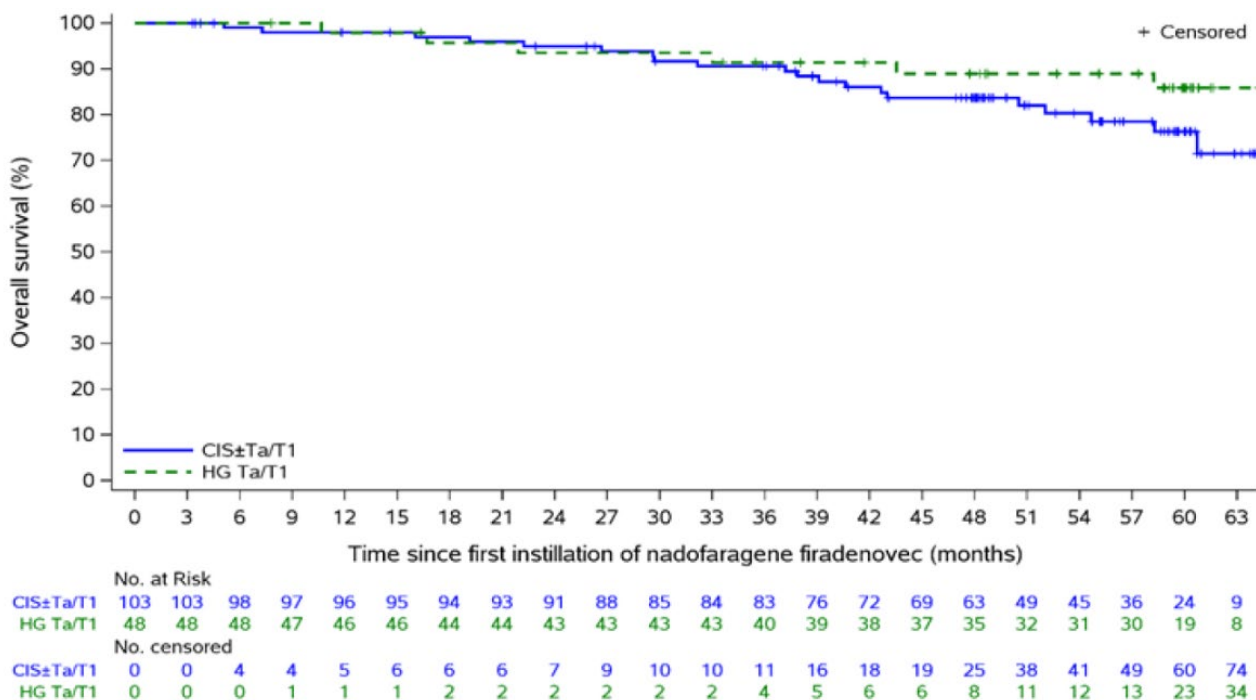
CIS±Ta/T1：CIS 併発ありコホート、HG Ta/T1：乳頭状病変のみコホート

図6 コホート別の膀胱全摘除術実施までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (rAd-IFN-CS-003 試験、有効性解析対象集団)

000381 試験 (2025 年 10 月 23 日データカットオフ) では、膀胱全摘除術実施までの期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、イベントが十分に集積していないことから推定できなかった。なお、本品の初回投与後 12 カ月以内に膀胱全摘除術を受けた患者は 32.0% (8/25 例) であり、全例が CIS 併発ありコホートの患者であった。

④ rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験における OS の結果について

OS について、rAd-IFN-CS-003 試験における中央値は、イベントが十分に集積していないことから推定できなかった。コホート別の Kaplan-Meier 曲線は、図 7 のとおりであった。



CIS±Ta/T1：CIS 併発ありコホート、HG Ta/T1：乳頭状病変のみコホート

図7 コホート別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (rAd-IFN-CS-003 試験、有効性解析対象集団)

000381 試験では、2025 年 10 月 23 日データカットオフ時点までに死亡は報告されなかった。

申請者は、以下の理由から、rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の結果から、本品の BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した高リスク NMIBC に対する有効性が示されたと考えると説明している。

- rAd-IFN-CS-003 試験の CIS 併発ありコホートでは、本品の初回投与後 3 カ月までの完全奏効率は 53.4% (55/103 例) であり、95%CI の下限が事前に規定した閾値を上回ったこと。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) であったこと。なお、これらの結果は、IBCG により BCG-unresponsive NMIBC の CIS 併発ありの患者に対する評価基準として提案されている、初回投与後 12 カ月時点で完全奏効が持続している患者の割合が 30%、初回投与後 18 カ月時点で 25%であることを臨床的に意義のある水準とする旨の基準 (J Clin Oncol 2016; 34: 1935-44) を満たしている。
- rAd-IFN-CS-003 試験の乳頭状病変のみコホートでは、本品の初回投与後 3 カ月時点の HGRF 生存率は 72.9%、初回投与後 12 カ月時点で 43.8%、初回投与後 18 カ月時点で 33.3%、初回投与後 24 カ月時点で 33.3%であったこと。なお、これらの結果は、IBCG により BCG-unresponsive NMIBC の乳頭状病変のみの患者に対する評価基準として提案されている、HGRF 生存率が初回投与後 12 カ月時点で 30%、初回投与後 18 カ月時点で 25%であることを臨床的に意義ある水準とする旨の基準 (J Clin Oncol 2016; 34: 1935-44) を満たしている。
- rAd-IFN-CS-003 試験では、膀胱全摘除術実施までの期間の中央値は、全体集団で 58.3 カ月、CIS 併発ありコホートで 47.9 カ月、乳頭状病変のみコホートで NE であった。一方、BCG-unresponsive NMIBC 患者を対象に、根治的膀胱全摘除術又は膀胱温存療法 (Tri-modality therapy、BCG 膀胱内注

入療法の継続、他の膀胱内注入療法、再 TURBT、経過観察、免疫療法)を受けた場合の長期転帰を評価した大規模な国際多施設後ろ向き研究の報告 (BJU Int. 2024; 135: 260-8) では、膀胱温存療法を実施された患者では、12 カ月以内に 12.0%、24 カ月以内に 25.0%が膀胱全摘除術を必要とし、膀胱全摘除術実施までの期間の中央値は 27 カ月であった。膀胱全摘除術の実施判断は主観的要素が大きく医師及び患者の意思に大きく依存すること、外部対照との比較には限界があることから、直接比較を行うことは困難であるものの、得られた結果は本品の膀胱温存療法としての使用を支持する結果であると考えること。

- rAd-IFN-CS-003 試験では、OS の中央値は、全体集団、CIS 併発ありコホート、乳頭状病変のみコホートで NE であり、初回投与後 60 カ月時点の OS 率はそれぞれ全体集団で 76.3%、CIS 併発ありコホートで 85.9%、乳頭状病変のみコホートで 79.7%であった。本邦で実施された多施設後ろ向き研究において、膀胱全摘除術を実施しなかった BCG unresponsive-NMIBC 患者について、60 カ月時点の OS 率は 75.4%であったと報告されている (Int J Clin Oncol. 2021; 26: 2104-12) ことを踏まえると、得られた結果には臨床的有用性があると考えること。
- 日本人患者を対象とした 000381 試験の結果は rAd-IFN-CS-003 試験と同様であったことから、日本人患者に対する本品の有効性が期待できる結果が得られていると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CIS 併発ありの患者における本品の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、以下の点等を踏まえ、rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の結果から、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した CIS を有する高リスク NMIBC 患者に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

- rAd-IFN-CS-003 試験における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について、95%CI の下限が事前に規定した閾値を上回ったこと。また、完全奏効期間が短い場合、完全奏効率が高くても臨床的意義は乏しいとされている (Guidance for Industry: BCG-unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment. 2024) が、初回投与後 12 カ月及び 18 カ月時点における完全奏効が持続している患者の割合を踏まえると、CIS 併発ありの患者において本品の初回投与後長期にわたり奏効が持続していることが確認できること。
- rAd-IFN-CS-003 試験の CIS 併発ありコホートにおける膀胱全摘除術実施までの期間の結果から、膀胱全摘除術の実施判断は主観的要素が大きく医師及び患者の意思に大きく依存することに注意する必要はあるものの、本品投与により膀胱全摘除術実施までの期間を延長することが期待でき、かつ膀胱全摘を遅らせることで進行・転移が進みより困難な治療が必要となる可能性が低いことが見込まれること。
- rAd-IFN-CS-003 試験の CIS 併発ありコホートにおける OS の結果について、外部対照との比較には限界があるものの、既存の治療選択肢により膀胱温存療法を実施した場合の報告と比較して短縮する傾向は認められなかったこと。
- 日本人患者を対象とした 000381 試験の CIS 併発ありコホートにおいて、日本人患者に対しても本品の有効性が期待できる結果が得られていること。

一方で、7.R.2.1 項における議論のとおり、乳頭状病変のみの患者における本品の有効性に関しては、対照群を設定した無作為化比較試験により評価することが適切であり、非盲検非対照試験の結果のみに

基づき本品の有効性を説明することには限界があると考える。

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した高リスク NMIBC 患者の治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、本品の投与中止等の適切な対応がなされる場合には、本品は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本品の安全性プロファイルについて

申請者は、本品の安全性プロファイルについて、外国人患者を対象とした rAd-IFN-CS-003 試験、rAd-IFN-CS-002 試験及び P03816 試験、並びに日本人患者を対象とした 000381 試験の 4 試験の結果に基づき、以下のように説明している。

rAd-IFN-CS-003 試験、rAd-IFN-CS-002 試験及び P03816 試験における安全性の概要は、表 40～42 のとおりであった。大部分の有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。死亡に至った事象は認められなかった。

表 40 安全性の概要 (rAd-IFN-CS-003 試験、安全性解析対象集団)

	例数 (%)		
	CIS 併発ありコホート	乳頭状病変のみコホート	全体
	107 例	50 例	157 例
全有害事象	101 (94.4)	45 (90.0)	146 (93.0)
副作用	77 (72.0)	34 (68.0)	111 (70.7)
試験手技と関連がある有害事象	55 (51.4)	24 (48.0)	79 (50.3)
重篤な有害事象	10 (9.3)	9 (18.0)	19 (12.1)
重篤な副作用	0	1 (2.0)	1 (0.6)
Grade 3 以上の有害事象	22 (20.6)	12 (24.0)	34 (21.7)
Grade 3 以上の副作用	3 (2.8)	3 (6.0)	6 (3.8)
投与中止に至った有害事象	2 (1.9)	2 (4.0)	4 (2.5)
投与中止に至った副作用	2 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)

表 41 安全性の概要 (rAd-IFN-CS-002 試験、安全性解析対象集団)

	例数 (%)		
	1×10 ¹¹ vp/mL 群	3×10 ¹¹ vp/mL 群	全体
	21 例	19 例	40 例
全有害事象	20 (95.2)	19 (100.0)	39 (97.5)
副作用	18 (85.7)	16 (84.2)	34 (85.0)
重篤な有害事象	3 (14.3)	2 (10.5)	5 (12.5)
重篤な副作用	1 (4.8)	1 (5.3)	2 (5.0)
Grade 3 以上の有害事象	6 (28.6)	3 (15.8)	9 (22.5)
Grade 3 以上の副作用	1 (4.8)	2 (10.5)	3 (7.5)
投与中止に至った有害事象	0	1 (5.3)	1 (2.5)
投与中止に至った副作用	0	0	0

表 42 安全性の概要 (P03816 試験、安全性解析対象集団)

	例数 (%)					全体 17 例
	コホート 1 3×10 ⁹ vp/mL 3 例	コホート 2 1×10 ¹⁰ vp/mL 3 例	コホート 3 3×10 ¹⁰ vp/mL 3 例	コホート 4 1×10 ¹¹ vp/mL 4 例	コホート 5 3×10 ¹¹ vp/mL 4 例	
全有害事象	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	17 (100.0)
副作用	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	3 (75.0)	14 (82.4)
重篤な有害事象	2 (66.7)	0	0	0	0	2 (11.8)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
Grade 3 以上の有害事象	0	0	1 (33.3)	2 (50.0)	0	3 (17.6)
Grade 3 以上の副作用	0	0	0	2 (50.0)	0	2 (11.8)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

発現時期別の安全性について、rAd-IFN-CS-003 試験における発現時期別の有害事象及び副作用の発現割合は表 43 のとおりであり、初回投与後 1~3 カ月以内の有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められた。

表 43 発現時期別の安全性 (rAd-IFN-CS-003 試験、安全性解析対象集団)

	例数 (%)					全体 157 例
	1~3 カ月 157 例	4~6 カ月 156 例	7~9 カ月 152 例	10~12 カ月 150 例	12 カ月超 148 例	
全有害事象	130 (82.8)	100 (64.1)	81 (53.3)	76 (50.7)	76 (51.4)	146 (93.0)
副作用	96 (61.1)	54 (34.6)	44 (28.9)	36 (24.0)	31 (20.9)	111 (70.7)

長期の安全性について、rAd-IFN-CS-003 試験の長期フォローアップ期間では 28 例の死亡が報告されたが、いずれも本品の最終投与後 4 カ月以降の死亡であり、本品との因果関係は否定された。長期フォローアップ期間では、副作用は認められなかった。

海外の製造販売後 (20██年██月██日~20██年██月██日、推定累計使用患者数 569 例) では、副作用が 26 例 65 件報告され、うち 2 件が重篤な副作用 (膀胱炎及び発熱) であった。海外の製造販売後のデータからは、新たに重要な安全性上の懸念は認められなかった。

日本人患者における安全性について、000381 試験における安全性の概要は、表 44 のとおりであった。

表 44 安全性の概要 (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)

	例数 (%)		全体 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	
全有害事象	18 (90.0)	5 (100.0)	23 (92.0)
副作用	16 (80.0)	4 (80.0)	20 (80.0)
試験手技と関連がある有害事象	14 (70.0)	4 (80.0)	18 (72.0)
重篤な有害事象	2 (10.0)	1 (20.0)	3 (12.0)
重篤な副作用	0	0	0
Grade 3 以上の有害事象	4 (20.0)	1 (20.0)	5 (20.0)
Grade 3 以上の副作用	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (20.0)	1 (4.0)
投与中止に至った副作用	0	0	0

大部分の有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の有害事象が 5 例に認められたが、本品

との因果関係は否定された。全体で 10%以上に認められた副作用は、膀胱内注入に関連した下部尿路症状、発熱、倦怠感及び頭痛であったが、大部分は 2 日以内に回復した。死亡に至った有害事象は認められず、CIS 併発ありコホートの 1 例に認められた重篤な有害事象（血尿）は、試験手技と関連があると判断された。また、乳頭状病変のみコホートの 1 例（脳梗塞）が投与中止に至ったが、本品及び試験手技との因果関係は否定された。

以上のとおり、日本人患者の安全性プロファイルは外国人患者と類似しており、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められていないと考える。

以下の項では、臨床試験において本品投与後に多く認められた膀胱関連事象について検討した結果を示す。

7.R.3.2 膀胱関連事象

申請者は、臨床試験において本品投与後に認められた膀胱関連事象²¹⁾について、以下のように説明している。

膀胱関連事象は、rAd-IFN-CS-003 試験では CIS 併発ありコホートで 73/107 例（68.2%）、乳頭状病変のみコホートで 36/50 例（72.0%）、全体で 109/157 例（69.4%）に認められた。000381 試験では、CIS 併発ありコホートで 15/20 例（75.0%）、乳頭状病変のみコホートで 2/5 例（40.0%）、全体で 17/25 例（68.0%）に認められた。

副作用と判断された膀胱関連事象の発現状況は、表 45 のとおりであった。大部分の事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。発現期間の中央値（範囲）（日）は 1.0（1～2150）であり、大部分の事象は速やかに消失した。

²¹⁾ MedDRA SOC の「腎及び尿路障害」、「感染症及び寄生虫症」、「一般・全身障害及び投与部位の状態」、「傷害、中毒及び処置合併症」、「良性、悪性及び詳細不明の新生物」、「臨床検査」及び「筋骨格系及び結合組織傷害」のうち、以下の PT に該当する事象。

膀胱不快感、膀胱刺激症状、膀胱腫瘍、膀胱痛、膀胱痙縮、膀胱結石、非感染性膀胱炎、排尿困難、血尿、尿路出血、尿意切迫、夜間頻尿、頻尿、切迫性尿失禁、尿失禁、尿閉、腹圧性排尿、尿流量減少、尿路感染、真菌性尿路感染、膀胱炎、滴下投与部位分泌、処置後血尿、処置による出血、処置による疼痛、膀胱の良性新生物、尿中血陽性、尿量増加、尿管部痛

表 45 副作用と判断された膀胱関連事象の発現状況 (rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験)

PT MedDRA/J ver28.0	例数 (%)					
	rAd-IFN-CS-003 試験			000381 試験*1		
	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	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	55 (51.4)	27 (54.0)	82 (52.2)	15 (75.0)	1 (20.0)	16 (64.0)
滴下投与部位分泌	26 (24.3)	13 (26.0)	39 (24.8)	7 (35.0)	1 (20.0)	8 (32.0)
膀胱痙縮	19 (17.8)	7 (14.0)	26 (16.6)	1 (5.0)	1 (20.0)	2 (8.0)
尿意切迫	18 (16.8)	7 (14.0)	25 (15.9)	8 (40.0)	0	8 (32.0)
排尿障害	11 (10.3)	8 (16.0)	19 (12.1)	5 (25.0)	0	5 (20.0)
頻尿	7 (6.5)	5 (10.0)	12 (7.6)	1 (5.0)	0	1 (4.0)
膀胱痛	5 (4.7)	3 (6.0)	8 (5.1)	0	0	0
血尿	5 (4.7)	2 (4.0)	7 (4.5)	2 (10.0)	0	2 (8.0)
尿失禁	6 (5.6)	1 (2.0)	7 (4.5)	0	0	0
夜間頻尿	3 (2.8)	2 (4.0)	5 (3.2)	0	0	0
尿路感染	2 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)	0	0	0
尿量増加	2 (1.9)	0	2 (1.9)	0	0	0
膀胱刺激症状	3 (2.8)	0	3 (1.9)	2 (10.0)	0	2 (8.0)
膀胱不快感	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.3)	0	0	0
尿路出血	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.3)	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0	0	0
膀胱の良性新生物	0	1 (2.0)	1 (0.6)	0	0	0
切迫性尿失禁	1 (0.9)	0	1 (0.6)	1 (5.0)	0	1 (4.0)
非感染性膀胱炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0	0	0
尿閉	0	1 (2.0)	1 (0.6)	0	0	0

* : 2025 年 10 月 23 日データカットオフ

Grade 3 の膀胱関連事象は、rAd-IFN-CS-003 試験の CIS 併発ありコホートに 7 例（処置による疼痛、血尿 2 例、尿意切迫、膀胱痙縮、尿失禁、尿閉）、乳頭状病変のみコホートに 2 例（尿路感染、尿意切迫）、000381 試験の CIS 併発ありコホートに 2 例（処置による疼痛、血尿）認められた。このうち、副作用と判断された膀胱関連事象は、rAd-IFN-CS-003 試験における CIS 併発ありコホートの 3 例（尿意切迫、膀胱痙縮、尿失禁）、乳頭状病変のみコホートの 1 例（尿意切迫）であり、いずれも発現期間は 1 日と一過性であった。Grade 4 及び 5 の膀胱関連事象は認められなかった。

重篤な膀胱関連事象は、rAd-IFN-CS-003 試験の CIS 併発ありコホート及び 000381 試験の CIS 併発ありコホートで各 1 例（血尿）に認められた。いずれも一過性であり、本品の副作用ではなく試験手技に関連するものと判断された。

rAd-IFN-CS-003 試験では、CIS 併発ありコホートの 2 例（膀胱痙縮及び滴下投与部位分泌）及び乳頭状病変のみコホートの 1 例（膀胱の良性新生物）が投与中止に至り、いずれも副作用とされた。CIS 併発ありコホートの 2 例に発現した膀胱痙縮及び滴下投与部位分泌はいずれも発現期間は 1 日と一過性であり、乳頭状病変のみコホートの膀胱新生物の発現期間は 2064.0 日であった。000381 試験では、投与中止に至った膀胱関連事象は認められなかった。

以上のとおり、膀胱関連事象の発現に国内外で大きな差は認められず、いずれの試験においても大部分が一過性かつ非重篤であったことから、本品による膀胱関連事象は、泌尿器科の実臨床において管理可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において認められた膀胱関連事象について、ほとんどの事象が非重篤で軽度であり、一過性

であったことを確認した。しかしながら、国内での検討は限られていることから、製造販売後も引き続き情報収集を行うことが適切と考える。

7.R.4 臨床的位置づけについて

国内外の診療ガイドライン²²⁾における、BCG-unresponsive 高リスク NMIBC に対する本品に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2025)
 - BCG-unresponsive の CIS 併発ありの高リスク NMIBC 患者に対して、本品投与が考慮される (Category 2A²³⁾)。
 - BCG-unresponsive の CIS 併発なしの高グレード Ta/T1 乳頭状病変のみを有する高リスク NMIBC 患者に対して、本品投与が考慮される (Category 2B²⁴⁾)。

申請者は、本品の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

BCG 膀胱内注入療法の再導入が適切でないと判断される高リスク NMIBC 患者に対しては、根治的な膀胱全摘除術が推奨される (膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版 (増補版))。膀胱全摘除術は、根治的な治療を目的とした選択肢であるが侵襲性が高く、術後 90 日以内の死亡率は 3~5%上昇すると報告されている (Urology 2021; 148: 192-7、Urol Int 2023; 107: 96-104)。また、QOL に及ぼす悪影響は大きい。一方、国内では BCG-unresponsive 患者に対する膀胱温存療法として承認された治療薬はない。

rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の結果、主要評価項目とされた CIS 併発ありコホートにおける完全奏効率で臨床的に意義のある結果が得られ、乳頭状病変のみコホートにおける HGRF 生存率でも臨床的に意義のある結果が得られた。さらに、rAd-IFN-CS-003 試験において完全奏効の持続が確認されたことから、BCG-unresponsive NMIBC 患者において膀胱全摘除術実施までの期間を延長することが期待でき、膀胱を温存することのできる治療選択肢であることが示された。また、5 年間の長期フォローアップの結果、CIS 併発ありコホートの半数、乳頭状病変のみコホートの 3 分の 2 の患者が、投与開始後 60 カ月時点で膀胱温存を達成し、安全性上の問題も認められなかった。

したがって、本品は、対象患者に対して膀胱全摘除術の実施までの期間を延長することが期待でき、膀胱を温存することが可能であることから、BCG-unresponsive 高リスク NMIBC 患者におけるアンメットメディカルニーズを満たす治療選択肢の一つとなると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の CIS 併発ありコホートの結果から、本品を BCG-unresponsive の CIS を有する高リスク NMIBC 患者に対する新たな治療選択肢として位置づけることは可能と考える。

なお、CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者が適用対象となるか否かを含め、本品の「効能、効果又は性能」の適切性については、「7.R.5 効能、効果又は性能について」の項で引き続き検討する。

²²⁾ NCCN ガイドライン (v.3.2025) 及び膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版 (増補版)

²³⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

²⁴⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

7.R.5 効能、効果又は性能について

本品の申請時の〔効能、効果又は性能〕は、「カルメット・ゲラン菌（BCG）治療歴を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（BCG 再導入が適切と判断される場合を除く）」と設定されていた。また、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞は設定されていなかった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 本品の臨床的位置づけについて」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の〔効能、効果又は性能〕及び＜効能、効果又は性能に関連する注意＞は以下のように設定することが適切と判断した。

〔効能、効果又は性能〕（下線部追加、取り消し線部削除）
~~カルメット・ゲラン菌（BCG）膀胱内注入療法後に残存・再発した治療歴を有する~~上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（~~BCG 再導入が適切と判断される場合を除く~~）
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

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞（下線部追加）

1. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴及び腫瘍の状態等について、「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。
2. 膀胱全摘除術の実施についても慎重に検討すること。

7.R.5.1 本品の適用対象となる患者の BCG 膀胱内注入療法歴及び他の治療選択肢との優先順位について

本品の申請時の〔効能、効果又は性能〕は、「カルメット・ゲラン菌（BCG）治療歴を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（BCG 再導入が適切と判断される場合を除く）」と設定され、BCG 膀胱内注入療法の治療歴及び再発時期等に関する規定は設定されていなかった。

機構は、rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験では対象とされなかった①BCG-intermediate-relapsing 及び BCG-late-relapsing の患者、②十分な BCG 膀胱内注入療法が行われていないため「膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版（増補版）」で定義される BCG-unresponsive の定義を満たさないものの、BCG-unresponsive と同一の期間で残存又は再発した患者、③BCG-intolerant の患者がそれぞれ本品の適用対象に含まれるか否か、並びに①～③を踏まえた患者の BCG 膀胱内注入療法の治療歴及び再発時期に関する規定の必要性についてそれぞれ説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① BCG-intermediate-relapsing 及び BCG-late-relapsing の患者について

十分な BCG 膀胱内注入療法を受けた後に再発した BCG-intermediate-relapsing 及び BCG-late-relapsing の患者のうち、局所又は全身の副作用又は禁忌により BCG 再導入が困難、又は BCG 再導入を希望しない患者は、以下の理由により本品の適用対象に含めることは適切であると考える。

- 有効性について、本品は BCG 膀胱内注入療法と作用機序が異なるが、いずれも抗腫瘍免疫応答の増強によって腫瘍細胞を死滅させることから、BCG-unresponsive の患者において確認された本品の有効性は、BCG-intermediate-relapsing 及び BCG-late-relapsing の患者においても期待できると考えられること。

- 安全性について、本品の局所的な膀胱内注入により、疾患部位で高濃度の薬剤を維持しつつ全身曝露を最小限に抑え、全身性副作用のリスクを軽減できるため、BCG-unresponsive の患者と同様の安全性プロファイルが想定されること。
- BCG 膀胱内注入療法の再導入が推奨されないが、膀胱全摘除術の適応があるにもかかわらず手術を選択しない患者には約9～12カ月の治療猶予期間があることから、この期間に本品投与を試みても、進展リスクを高めることなく膀胱全摘除術を施行することが可能であると考えられること。

② 十分な BCG 膀胱内注入療法が行われていないため「膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版（増補版）」で定義される BCG-unresponsive の定義を満たさないが、BCG-unresponsive と同一の期間で残存又は再発した患者について

国内の臨床現場においては、医師が BCG 治療を十分に受けたと考える患者であっても、「膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版（増補版）」で定義される「十分な BCG 膀胱内注入療法」の基準を満たさない場合がある。これは、BCG 膀胱内注入療法の局所的及び全身的な有害事象が顕著であることや投与スケジュールが国内で標準化されていないことが要因と考えられ、本品の適応を「膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版（増補版）」で規定されている十分な BCG 膀胱内注入療法を受けた BCG-unresponsive の患者に限定することは、臨床実態を反映していないと考える。上記のようなケースにおいて、医師が BCG 膀胱内注入療法は十分に実施され、今後 BCG を継続投与しても臨床的有益性が期待できないと判断した場合には、本品による治療の適用対象となり得ると考える。

③ BCG-intolerant の患者について

国内で実施されたリアルワールドデータを収集する多施設共同後ろ向き研究では、有害事象による BCG 膀胱内注入療法の中止率が 49.1%と高いことが報告されている（BJUI Compass 2025; 6: e70091）。BCG-intolerant の患者は、十分な BCG 膀胱内注入療法を受けることができず、また承認された膀胱温存療法が存在しないことを踏まえると、当該患者を本品の適用対象に含めることは妥当と考える。なお、NCCN ガイドラインでは、BCG-unresponsive の患者と同様に BCG-intolerant の患者に対しても本品の使用が推奨されている。

以上より、臨床実態を反映していない臨床試験と同様の BCG 治療歴及び再発時期を規定することは、現時点で承認された膀胱温存療法が存在しない日本人患者に対して、安全かつ有効で利便性の高い3カ月間隔投与レジメンの治療を受ける機会を制限することになり、添付文書の「効能、効果又は性能」又は「効能、効果又は性能に関連する注意」の項における、患者の BCG 膀胱内注入療法の治療歴及び再発時期に関する規定を設けることは適当ではないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験では、「膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版（増補版）」で定義される BCG-unresponsive（BCG-refractory 及び BCG-early-relapsing）の患者が対象とされ、上記①～③に該当する患者に対する本品の有効性及び安全性の検討が行われていないことから、当該患者に対する本品のリスクベネフィットバランスは不明と考える。一方で、③BCG-intolerant の患者については、膀胱全摘除術が残された治療となり、治療選択肢が非常に限られていること等を踏まえると、③に該当する患

者を本品の投与対象から除外せず、医師により BCG 膀胱内注入療法の適用が適当でないと判断された場合に使用可能とすることは許容可能と考える。また、①BCG-intermediate-relapsing の患者及び BCG-late-relapsing の患者、並びに②十分な BCG 膀胱内注入療法が行われていないが BCG-unresponsive と同一の期間で残存又は再発した患者については、BCG 膀胱内注入療法の再導入が推奨されていることから、BCG 膀胱内注入療法が可能な患者に対しては BCG 膀胱内注入療法の再導入を行うことが適切と考える。ただし、局所又は全身の副作用又は禁忌により BCG 再導入が適切でないと考えられる患者に対しては膀胱全摘除術が残された治療となり、治療選択肢が非常に限られていること等を踏まえると、①及び②に該当する患者についても、本品の投与対象から除外せず、医師により BCG 膀胱内注入療法の適用が適当でないと判断された場合に使用可能とすることは許容可能と考える。

以上を踏まえ、[効能、効果又は性能]においては、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した患者であること、並びに 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旨を規定する必要があると考える。

また、本品は膀胱癌の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師が、TURBT を経て視認できる乳頭状病変はすべて切除し、明らかな CIS 病変には焼灼を施行した後に本品投与を受けたことを含め、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴及び腫瘍の状態等について理解した上で、適応患者の選択を行うことが適切と考える。さらに、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ると、本品投与により完全奏効が認められない場合や CIS 病変が再発した場合等、膀胱全摘除術の実施が適切と考えられる状況においては当該治療についても慎重に検討することが適切と考える。したがって、「臨床成績」の項に rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験の対象とされた患者の情報について記載し、上記の内容を<効能、効果又は性能に関連する注意>に設定することが適切であると判断した。

7.R.5.2 CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者について

rAd-IFN-CS-003 試験の主要評価項目の主解析は 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とされ、CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者は主解析の解析対象集団には含まれなかったことから、機構は、主解析の対象とされなかった CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者を本品の適用対象とすることの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

rAd-IFN-CS-003 試験の当初の主要目的は、高リスク NMIBC 患者における本品の初回投与後 12 カ月時点における HGRF 生存率の評価であったが、20██年██月に実施された FDA との協議において、CIS 併発ありの患者における完全奏効及びその持続期間を主要評価項目とするよう助言され、主要評価項目の主解析の対象を CIS 併発ありの患者のみに変更するに至った。これは、乳頭状病変のみの患者は病変を切除した後、再発の有無に関して経過観察されるため、当該集団における単群試験では、再発が認められない場合の治療製品の有効性及び奏効期間の評価が困難であることによる。

しかしながら、CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者の有効性について、rAd-IFN-CS-003 試験の乳頭状病変のみコホートにおける HGRF 生存率は、本品の初回投与後 3 カ月時点で 72.9%、12 カ月で 43.8%、18 カ月時点で 33.3%、24 カ月時点で 33.3%であった。これらの結果については統計的な仮説検定は実施されていないものの、IBCG により BCG-unresponsive NMIBC の乳頭状病変のみの患者に対する評価基準として提案されている、HGRF 生存率が初回投与後 12 カ月時点で 30%、初回投与後 18 カ月時点で 25%

であることを臨床的に意義ある水準とする旨の基準（J Clin Oncol 2016;34: 1935-44）を満たしていた。また、本品の初回投与後 5 年時点での無膀胱全摘除生存率 [95%CI]（%）は 58.7 [43.1, 71.4] であり、半数以上の患者が膀胱を温存した状態で生存していると推定された。また、000381 試験の乳頭状病変のみコホートでは、本品の初回投与後 12 カ月時点での HGRF 生存率は 40.0%（2/5 例）、膀胱全摘術実施率は 0%（0/5 例）であった。

また、BCG 膀胱内注入療法の継続による臨床的ベネフィットが期待できない乳頭状病変のみの患者は疾患進展リスクが高いにもかかわらず、承認された膀胱温存療法が存在せず、治療方針の決定に課題があることは CIS 併発ありの患者と共通している。このような背景を踏まえ、NCCN ガイドライン及び IBCG による推奨事項（Eur Urol. 2024; 86: 516-27）では、BCG-unresponsive の CIS 併発なしの高グレード Ta/T1 乳頭状病変のみを有する高リスク NMIBC 患者に対して本品が治療選択肢として考慮され得る旨が記載されている。

以上より、CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者における本品の有効性の結果及びアンメットメディカルニーズを踏まえると、本品による治療には臨床的に意義があることから、CIS 併発なしの乳頭状病変のみの患者を本品の適用対象に含めることは適切であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

7.R.2.1 項及び 7.R.2.2 項における議論のとおり、膀胱癌の乳頭状病変は本品使用前に TURBT により切除され、既に完全奏効を達成している状況にあることを踏まえると、乳頭状病変のみの患者における本品の有効性に関しては、病変の再発までの期間等を対照群と比較する無作為化比較試験により評価することが適切であり、非盲検非対照試験の結果のみに基づき本品の有効性を説明することには限界があると考ええる。また、乳頭状病変のみの患者は CIS 併発ありの患者と比較して疾患進行のリスクは低いと考えられること（「膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版（増補版）」）を踏まえると、現状実質的に行われている治療（姑息的治療としての TURBT、BCG 膀胱内注入療法の再導入、他の抗悪性腫瘍剤の膀胱内注入等）を対照群として無作為化比較試験を行うことは倫理的に許容可能であると考ええる。したがって、本品の適用対象は上皮内癌を有する患者である旨を、[効能、効果又は性能]に明記する必要があると考える。

7.R.6 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の[用法及び用量又は使用方法]及び<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>は、以下のように設定されていた。

[用法及び用量又は使用方法]

通常、成人には 1 回あたり 75 mL（ 3×10^{11} vp/mL）を膀胱内に 3 カ月間隔で単回投与する。

<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>

本品の膀胱内投与に際しては以下の点に注意すること。

- 尿道カテーテルを膀胱内に挿入し、残尿を排出した後、本品を同カテーテルより膀胱内にゆっくりと注入し、膀胱内注入後、尿道カテーテルを抜去する。なお、原則として 1 時間膀胱内に保持する。
- 本品の膀胱内貯留中は、膀胱内腔表面への曝露を最大化するため、可能な限り約 15 分ごとに体位

を左側臥位から右側臥位、仰臥位や伏臥位に変えるよう患者に指導する。この間、患者に膀胱の痙攣や漏出が生じた場合は、体位変換を調整又は中止してもよい。

- 膀胱刺激を最小限に抑え、本品の膀胱からの漏出を防ぐため、本品投与前に抗コリン薬の投与が推奨される（禁忌でない限り）。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 本品の臨床的位置づけについて」の項、並びに以下に示す検討結果を踏まえ、本品の〔用法及び用量又は使用方法〕を以下のように設定することが適切と判断した。

〔用法及び用量又は使用方法〕（下線部追加、取消し線部削除）

通常、成人には1回あたり 75 mL (3×10^{11} vp/mL) を膀胱内に3 カ月間隔で単回膀胱内投与する。

<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>（下線部追加、取消し線部削除）

本品の膀胱内投与に際しては以下の点に注意すること。

- ~~尿道カテーテルを膀胱内に挿入し、残尿を排出した後、本品を同カテーテルより膀胱内にゆっくりと注入し、膀胱内注入後、尿道カテーテルを抜去する。なお本品の投与後、原則として1時間膀胱内に保持すること。~~
- ~~本品の膀胱内貯留中は、膀胱内腔表面への曝露を最大化するため、可能な限り約15分ごとに体位を左側臥位から右側臥位、仰臥位や伏臥位に変えるよう患者に指導する。この間、患者に膀胱の痙攣や漏出が生じた場合は、体位変換を調整又は中止してもよい。~~
- ~~膀胱刺激を最小限に抑え、本品の膀胱からの漏出を防ぐため、本品投与前に抗コリン薬の投与が推奨される（禁忌でない限り）。~~
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.6.1 本品の用法及び用量又は使用方法について

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

本品の用法について、3 カ月間隔の投与頻度は、ラットを用いた膀胱内投与薬理試験に基づき設定した。投与間隔を90日としたことにより、尿中ヒトIFN α 2bタンパク質が2回目投与後長期間持続して検出されることが示された（3.2.1項参照）。

本品の用量について、海外第I相試験（P03816試験）において、 3×10^9 vp/mL～ 3×10^{11} vp/mLの本品75 mLを、尿道カテーテルを用いて膀胱内に単回投与した結果、いずれの用量でも忍容性は良好であり、尿中IFN α 2bタンパク濃度は用量依存的に上昇し、効率的な遺伝子導入と発現が確認された。海外第II相試験（rAd-IFN-CS-002試験）では、 1×10^{11} vp/mL及び 3×10^{11} vp/mLの本品75 mLを膀胱内に最大4回投与した結果、疾患進行までの期間の中央値は、 1×10^{11} vp/mLでは3.5カ月、 3×10^{11} vp/mLでは11.7カ月であり、 3×10^{11} vp/mLで数値的に優れており、安全性上の問題も認められなかった。以上を踏まえ、米国第III相試験（rAd-IFN-CS-003試験）及び国内第III相試験（000381試験）では、 3×10^{11} vp/mLの用量を採用し、3カ月間隔で投与することとした。その結果、いずれの試験においても本品の有効性が確認され、忍容性は良好であった。長期的な安全性について、最長5年間にわたる3カ月間隔の継続投与の

結果、問題となる事象は認められていない。

以上より、本品の[用法及び用量又は使用方法]は「通常、成人には1回あたり75 mL (3×10^{11} vp/mL)を膀胱内に3カ月間隔で単回投与する。」と設定した。

なお、<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>については、臨床試験における本品の投与手順に準じて、以下の点を規定することとした。

- 膀胱尿路上皮への本品の曝露を最大化させることを目的に、本品の投与後、原則として1時間膀胱内に保持すること。
- 本品の膀胱内での曝露面積を最大化することを目的に、本品の膀胱内貯留中は可能な限り約15分ごとに体位を変えること。
- 本品の注入に伴う膀胱刺激症状を軽減し、膀胱内保持時間を確保することを目的に、禁忌でない限り本品投与前に抗コリン薬の投与が推奨されること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能であり、本品の[用法及び用量又は使用方法]を rAd-IFN-CS-003 試験及び 000381 試験に基づき設定することは適切であると考えている。

<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>について、本品の投与後、原則として1時間膀胱内に保持する旨を設定することは適切と考えるが、その他の投与手順に係る記載は、その詳細も含め「14. 適用上の注意」に記載することが適切と考える。また、他の抗悪性腫瘍剤を併用した臨床試験は実施されていないことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>に記載し注意喚起することが適切と考える。

8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略について

申請者は、本品の製造販売後調査等の計画について、以下のように説明している。

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

安全性の検討事項については、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして「播種性アデノウイルス感染」を、本品の不足している情報として「長期の安全性」を設定する。

調査予定症例数については、登録期間の4年間における本品の予想使用患者数を考慮し、470例と設定した。

観察期間については、本調査の各検討事項を評価するため、本品投与開始日から48カ月を予定している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

安全性の検討事項、調査予定症例数及び観察期間については受入れ可能と考える。

使用成績調査の詳細については、専門協議での議論等も踏まえた上で最終的に判断したい。

9. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程への対応について

本品の使用は、カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に該当し、同法同条に基づき、遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程について承認を取得している。

10. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

10.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

10.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

11. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「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」に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、高リスク NMIBC の治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 4 月 8 日

申請品目

[販 売 名] 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
[申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、外国人の BCG-unresponsive 高リスク NMIBC 患者を対象とした rAd-IFN-CS-003 試験において、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について、95%CI の下限が事前に規定した閾値を上回ったこと、日本人の BCG-unresponsive 高リスク NMIBC 患者を対象とした 000381 試験においても、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について、95%CI の下限が事前に規定した閾値を上回ったこと等から、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した CIS を有する高リスク NMIBC 患者に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本品の投与にあたって、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した高リスク NMIBC 患者の治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、本品の投与中止等の適切な対応がなされる場合には、本品は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能、効果又は性能について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、[効能、効果又は性能]及び<効能、効果又は性能に関連する注意>の項は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり設定することが適切と判断した。

専門協議において、[効能、効果又は性能]に関する機構の判断は専門員により支持された。また、<効能、効果又は性能に関連する注意>について、専門委員から以下の意見が出された。

- 膀胱全摘除術の実施についても慎重に検討することの規定について、本品の適用対象となる患者では膀胱全摘除術が標準的治療であり、生命予後の観点からは膀胱全摘除術の実施が最善の選択と考えられることを踏まえ、慎重に検討する旨の記載では誤解を生じ、膀胱全摘除術の機会を逸する恐れがあると考え。膀胱全摘除術の機会を逸することのないよう、当該記載については適切な表現を検討する必要があると考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ検討を行った結果、本品の[効能、効果又は性能]及び<効能、効果又は性能に関連する注意>を以下のように設定することが適切と判断した。

[効能、効果又は性能]

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

<効能、効果又は性能に関連する注意>

1. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴及び腫瘍の状態等について、「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。
2. 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。

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

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の[用法及び用量又は使用方法]及び<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>の項は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり、以下のように設定することが適切であると判断した。

[用法及び用量又は使用方法]

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。

<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>

1. 本品の投与後、原則として1時間膀胱内に保持すること。
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記のように「用法及び用量又は使用方法」及び「用法及び用量又は使用方法に関連する注意」の項を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したため、これを了承した。

1.5 製造販売後調査等の計画（案）について

製造販売後調査等の計画について、申請時には、使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的として、登録期間の4年間に本品が投与された全例（予定症例数470例）を対象とする使用成績調査計画案が提示されていた。

機構は、審査報告（1）の「8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、製造販売後調査等の計画については、申請者の提案のとおり設定することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

なお、審査を経て修正された「効能、効果又は性能」に基づき、登録期間の4年間ににおける本品の予想使用患者数が再検討され、申請者より表46に示す使用成績調査計画の骨子（案）が提出されたため、これを了承した。

表46 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本品の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	BCG膀胱内注入療法後に残存・再発した上皮内癌を有する日本人の高リスクNMIBC患者
観察期間	48カ月
予定症例数	登録期間（4年）中に本品が投与された全例（想定症例数：470例）
主な調査項目	＜安全性の検討事項＞ 播種性アデノウイルス感染、長期の安全性

1.6 その他

1.6.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成26年11月5日付け薬食審査発1105第1号及び薬食審査発1105第2号）に基づき、本品の製造に用いられるヒト・動物由来成分に起因する外来性感感染性物質のリスクは極めて小さいこと、開放系で使用される場合の感染伝播のリスクは極めて小さいことから、指定再生医療等製品としての指定は不要と判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は10年が適当であり、指定再生医療等製品への指定は不要と判断する。

[効能、効果又は性能]

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

[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。

[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. 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、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。
3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAV	adeno associated virus	アデノ随伴ウイルス
		—
BCG	bacillus Calmette-Guérin	カルメット・ゲラン菌
細胞	—	
CI	confidence interval	信頼区間
CIS	carcinoma in situ	上皮内癌
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EIA	enzyme immunoassay	酵素免疫測定法
EOP	end of production cells	生産培養終了時
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FBS	fetal bovine serum	ウシ胎児血清
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
gDNA	genomic DNA	ゲノム DNA
GFP	green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク質
HCP	host cell protein	宿主由来タンパク質
細胞	—	
HEK293 細胞	human embryonic kidney cell	ヒト胎子腎臓細胞由来細胞
HGRF	high-grade recurrence-free	高グレード病変無再発
HP-β-CD	hydroxypropyl-β-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキスト リン

IBCG	International Bladder Cancer Group	国際膀胱癌グループ
IFN	interferon	インターフェロン
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOI	multiplicity of infection	感染多重度
	細胞	—
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide	3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) - 2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド
MVSS	master virus seed stock	マスターウイルスシードストック
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NCCN ガイド ライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology、 Bladder Cancer	
NE	not evaluated	推定不能
NMIBC	non-muscle-invasive bladder cancer	筋層非浸潤性膀胱癌
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OS	overall survival	全生存期間
	細胞	—
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的 PCR
RCA	replication competent adenovirus	増殖性アデノウイルス
	細胞	—
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルア ミドゲル電気泳動
SOC	system organ class	器官別大分類
Syn3NODA	[N-(3-cholamidopropyl)-N-(3- lactobionamidopropyl)]-cholamide	[N-(3-コールアミドプロピル)-N-(3-ラク トビオナミドプロピル)]-コールアミド
		—
TURBT	transurethral resection of bladder tumour	経尿道的膀胱腫瘍切除術
	細胞	—
vp	viral particles	ウイルス粒子
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
WVSS	working virus seed stock	ワーキングウイルスシードストック
カルタヘナ法	—	遺伝子組換え生物等の使用等の規制によ

		る生物の多様性の確保に関する法律
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請		製造販売承認申請
本品		エドスチラドリン膀胱内注入液