

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

その他の生物学的製剤／抗悪性腫瘍剤

生物学的製剤基準 乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）

イムノブラダー®膀胱注用 80mg
イムノブラダー®膀胱注用 40mg

Immunobladder® intravesical 80mg・40mg

| | |
|-----------------------------|--|
| 剤形 | 外用剤（用時溶剤に懸濁して用いる凍結乾燥品） |
| 製剤の規制区分 | 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意-医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | イムノブラダー膀胱注用 80mg（1バイアル中）生きたカルメット・ゲラン菌（含水量約70%として）80mg イムノブラダー膀胱注用 40mg（1バイアル中）生きたカルメット・ゲラン菌（含水量約70%として）40mg |
| 一般名 | 和名：乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）（生物学的製剤基準） 洋名：Freeze-dried BCG for intravesical use (Japanese strain) (Minimum Requirements for Biological Products) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：80mg 2002年10月8日（販売名変更による） 40mg 2002年10月8日 薬価基準収載年月日：80mg 2003年7月4日（販売名変更による） 40mg 2004年6月25日 販売開始年月日：80mg 1997年3月3日 40mg 2004年9月21日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元 日本ビーシージー製造株式会社 販売元 日本化薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/ |

本IFは2024年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 8
3. 用法及び用量…………… 8
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 9
5. 臨床成績…………… 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 24
2. 薬理作用…………… 24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 25
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 25
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 25
4. 吸収…………… 25
5. 分布…………… 26
6. 代謝…………… 26
7. 排泄…………… 27
8. トランスポーターに関する情報…………… 27
9. 透析等による除去率…………… 27
10. 特定の背景を有する患者…………… 27
11. その他…………… 27

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 28
2. 禁忌内容とその理由…………… 29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 29
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 31
7. 相互作用…………… 32
8. 副作用…………… 33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 40
10. 過量投与…………… 40
11. 適用上の注意…………… 41
12. その他の注意…………… 42

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 43
2. 毒性試験…………… 43

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 45
2. 有効期間…………… 45
3. 包装状態での貯法…………… 45
4. 取扱い上の注意…………… 45
5. 患者向け資材…………… 45
6. 同一成分・同効薬…………… 45
7. 国際誕生年月日…………… 45
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日…………… 45
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容…………… 46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容…………… 46
11. 再審査期間…………… 46
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 46
13. 各種コード…………… 46
14. 保険給付上の注意…………… 46

XI. 文献

1. 引用文献…………… 47
2. その他の参考文献…………… 47

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 48
2. 海外における臨床支援情報…………… 48

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報…………… 49
2. その他の関連資料…………… 49

略語表

| 略 | 英語 | 日本語 |
|---------------|--|---------------------------|
| AIDS | acquired immunodeficiency syndrome | 後天性免疫不全症候群 |
| Al-P | alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BCG | Bacillus Calmette-Guérin | カルメット・ゲラン菌 |
| BRM | biological response modifier | 生体応答修飾物質 |
| BUN | blood urea nitrogen | 尿素窒素 |
| CIS | carcinoma in situ of the bladder | 膀胱上皮内癌 |
| CR | complete response | 完全寛解 |
| DXR | Doxorubicin hydrochloride | ドキソルビシン塩酸塩 |
| γ -GTP | γ -glutamyl transpeptidase | γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ |
| Hb | hemoglobin | ヘモグロビン |
| Ht | hematocrit | ヘマトクリット |
| LDH | lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| MTB-2 | mouse bladder tumor-2 | マウス膀胱腫瘍 |
| NC | no change | 不変 |
| PD | progressive disease | 進行 |
| PLT | platelet | 血小板 |
| PR | partial response | 部分寛解 |
| RBC | red blood cell | 赤血球 |
| TURBT | transurethral resection of the bladder tumor | 経尿道的膀胱腫瘍切除術 |
| WBC | white blood cell | 白血球 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フランス、リールのパスツール研究所の Calmette と Guérin は、1908 年から 13 年間 230 代にわたり *Mycobacterium bovis* を継代培養することによって弱毒化、固定化に成功した。彼らは、それを BCG (Bacillus Calmette-Guérin) と命名した。その後、約 80 年以上にわたって全世界の人々に対し数十億回も結核予防のワクチンとして接種が行われ、その有効性と安全性が確認されている。

BCG の抗腫瘍性に関する研究は、1959 年に Old ら¹⁾が BCG による動物の実験的腫瘍の発育抑制を報告したことが初めである。その後 1970 年代初期、BCG を用いた癌の免疫療法が多く、癌研究者の関心の的となり、白血病、悪性黒色腫を始め種々の固形癌の BCG による治療が試みられた。しかし、初期の試験では優れた抗腫瘍効果を示唆する多くの成績が報告されたが、その後の無作為化対照臨床試験では期待されたような延命効果が得られず、癌に対する BCG 免疫療法の試みは沈静化していった。そのような状況のもとで、1976 年カナダ、クィーンズ大学の A. Morales ら²⁾は表在性膀胱癌に対して、BCG が優れた効果を示すことを報告し、臨床試験が追試され、有効性が確立されてきた。さらに、わが国においても予備的な試験が行われ始めるようになった。

当社において 1986 年 6 月より臨床試験を開始し、1996 年 7 月にイムノブラダー膀胱注用（当時の販売名）の製造承認を得て発売に至った。なお、販売名は 2002 年 10 月にイムノブラダー膀胱注用 80mg と変更した（代替新規承認）。

また新しい剤形として 2002 年 10 月にイムノブラダー膀胱注用 40mg が追加承認された。その後、2004 年 2 月に製剤の容器をアンプルからバイアルへ変更した。

イムノブラダー膀胱注用 80mg、イムノブラダー膀胱注用 40mg は、使用成績調査及び承認条件に対する対応として製造販売後臨床試験を実施し、2006 年 10 月に再審査申請を行った。その結果、2021 年 6 月に医薬品、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第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果が公示された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 膀胱内注入により表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌に対する有効率が示された。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）^{3,4)}
- (2) 副作用は、軽微なものを含めるとほとんどの症例で認められ、死亡例も認められた。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）^{3,4)}
- (3) BRM (=Biological Response Modifier) として作用する。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して 周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等 | 有 無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|--------|---|
| RMP | 無 | |
| 追加のリスク最小化活動として 作成されている資材 | 無 | |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成 16 年 6 月 25 日 保医発第 0625001 号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照） |

(2024 年 4 月時点)

本剤は「表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌」を予定効能効果として 1993 年 11 月 15 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定[指定番号:(5 薬 B)第 17 号]を受けている。

5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項

(1) 承認条件

本剤の臨床的有用性を確認するため、使用成績調査及び承認条件に対する対応として製造販売後臨床試験を実施し、2006 年 10 月に再審査申請を行った。その結果、2021 年 6 月に医薬品、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第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果が公示された。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

| | |
|-----------------------|--|
| 1. 販売名 | |
| (1) 和名 | イムノブラダー®膀胱注用 80mg イムノブラダー®膀胱注用 40mg |
| (2) 洋名 | Immunobladder®intravesical 80mg Immunobladder®intravesical 40mg |
| (3) 名称の由来 | 「イムノ」＝免疫療法 (immunotherapy) 「ブラダー」＝膀胱 (urinary bladder) |
| 2. 一般名 | |
| (1) 和名 (命名法) | 乾燥 BCG 膀胱内用 (日本株) (生物学的製剤基準) |
| (2) 洋名 (命名法) | Freeze-dried BCG for intravesical use (Japanese strain) (Minimum Requirements for Biological Products) |
| (3) ステム | 不明 |
| 3. 構造式又は示性式 | 該当しない |
| 4. 分子式及び分子量 | 該当しない |
| 5. 化学名 (命名法) 又は本質 | 該当しない |
| 6. 慣用名、別名、 略号、記号番号 | BCG |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

| | |
|------------------------------|---|
| 1. 物理化学的性質 | |
| (1) 外観・性状 | 白色ないし淡黄色の乾燥製剤 |
| (2) 溶解性 | 該当しない |
| (3) 吸湿性 | 該当しない |
| (4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点 | 該当しない |
| (5) 酸塩基解離定数 | 該当しない |
| (6) 分配係数 | 該当しない |
| (7) その他の主な示性値 | 該当しない |
| 2. 有効成分の各種 条件下における 安定性 | 「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照 |
| 3. 有効成分の確認 試験法、定量法 | 確認試験法 生物学的製剤基準「乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）」の「表示確認試験」による（定められた含有細菌以外のものを認めない） 定量法 生物学的製剤基準「乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）」の「力価試験」による |

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

外用剤

用時溶剤に懸濁して用いる凍結乾燥製剤

(2) 製剤の外観及び性状

乾燥製剤である。添付の溶剤を加えるとき、白色ないし淡黄色の混濁した液となる。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 5.5~7.0

浸透圧比 : 1.05~1.16 (日本薬局方生理食塩液に対する比)

用法・用量に従って調製した希釈液の場合

(5) その他

バイアル内は陰圧である

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| | | |
|------|------------------------------------|------------------------------------|
| 販売名 | イムノブラダー膀胱用80mg | イムノブラダー膀胱用 40mg |
| 有効成分 | 生きたカルメット・ゲラン菌 (含水量約70%として) 80mg | 生きたカルメット・ゲラン菌 (含水量約70%として) 40mg |
| 添加剤 | L-グルタミン酸ナトリウム 水和物 140mg | L-グルタミン酸ナトリウム 水和物 70mg |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

| | | |
|------|----------------|----------------|
| 販売名 | イムノブラダー膀胱用80mg | イムノブラダー膀胱用40mg |
| 添付溶剤 | 日本薬局方生理食塩液 2mL | 日本薬局方生理食塩液 1mL |

4. 力価

生物学的製剤基準「乾燥 BCG 膀胱内用 (日本株)」の「力価試験」に準じて測定したとき、求められた集落数 (n=10) の平均値が 381 以下である。また、その集落数の平方根の和及び分散の値を統計学的に処理して検体の含む生菌単位を計算するとき、その値は、別に定める範囲内にある。

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は製造工程で牛の胆嚢から採取した胆汁を使用している。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|----------|-------------------------|-------|--------|-----|
| 苛酷試験*1 | 37℃ | 3 カ月 | 褐色バイアル | 規格内 |
| | 光 120 万 Lux・hr (25℃) | 1 カ月 | 褐色バイアル | 規格内 |
| 長期保存試験*2 | 10℃以下 | 36 カ月 | 褐色バイアル | 規格内 |

*1 測定検体：イムノブラダー勝注用 80mg

測定項目：力価、含湿度

*2 測定検体：イムノブラダー勝注用 80mg、イムノブラダー勝注用 40mg

測定項目：力価、pH、含湿度、染色、菌量、無菌、浸透圧比、
コッホ現象試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

[イムノブラダー勝注用 80mg]

通常、本品 1 本(80mg)に添付の溶剤（日本薬局方生理食塩液）2mL を加え 40mg/mL の懸濁液とする。これに日本薬局方生理食塩液 39mL を更に加え均等な BCG 希釈液を調製する。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

[イムノブラダー勝注用 40mg]

通常、本品 1 本(40mg)に添付の溶剤（日本薬局方生理食塩液）1mL を加え 40mg/mL の懸濁液とする。これに日本薬局方生理食塩液 19.5mL を更に加え均等な BCG 希釈液を調製する。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

本懸濁液中の BCG は、光や熱により影響を受け死滅しやすいので、日光にあてないよう注意し、低温に保つこと。また、一度懸濁したものはすみやかに使用し、残液は滅菌後廃棄すること。

希釈後（BCG80mg/41mL）の安定性（25℃保存）

| 保存条件 | 希釈直後 | 1時間 | 2時間 | 3時間 | 4時間 | 8時間 |
|------|-------|-------|------|------|------|------|
| 割合 | 100.0 | 100.0 | 99.3 | 98.6 | 94.3 | 93.5 |

希釈直後を 100 としたときの平均の生菌数 (%)

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

[イムノブラダー勝注用 80mg]

80mg 1バイアル

(添付溶剤：日本薬局方生理食塩液 2mL 1 アンプル)

[イムノブラダー勝注用 40mg]

40mg 1バイアル

(添付溶剤：日本薬局方生理食塩液 1mL 1 アンプル)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

| | 容器 | ゴム栓 | キャップ |
|----------------------|-----|-----------|----------------|
| イムノブラダー勝注用 (バイアル) | ガラス | ノルマルブチルゴム | アルミ ポリプロピレン |
| 添付溶剤 (アンプル) | ガラス | —— | —— |

11. 別途提供される資料類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 表在性膀胱癌
- 膀胱上皮内癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は癌の予防薬ではない。
- 5.2 浸潤性の膀胱癌（組織学的深達度 T₂以上）は本剤の適応外であるので、投与前に必ず生検等を実施し、浸潤性ではないことを確認してから投与を開始すること。
- 5.3 本剤の治療投与によって治癒したものに対する維持療法についての有効性・安全性は確立されていない。

【解説】

- 5.1 本剤は、癌の予防薬ではないことを周知させる必要がある。
- 5.2 浸潤性の膀胱癌（組織学的深達度 T₂以上）は本剤の適応外であることを、医師に徹底させる必要がある。
- 5.3 本剤の維持療法についての有効性・安全性は確立されていないことを、医師に徹底させる必要がある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1) 薬剤の調製

[イムノブラダール膀胱注用 80mg]

通常、本品 1 本(80mg)に添付の溶剤(日本薬局方生理食塩液) 2mL を加え 40mg/mL の懸濁液とする。これに日本薬局方生理食塩液 39mL を更に加え均等な BCG 希釈液を調製する。

[イムノブラダール膀胱注用 40mg]

通常、本品 1 本(40mg)に添付の溶剤(日本薬局方生理食塩液) 1mL を加え 40mg/mL の懸濁液とする。これに日本薬局方生理食塩液 19.5mL を更に加え均等な BCG 希釈液を調製する。

2) 投与方法

尿道カテーテルを膀胱内に無菌条件下で挿入し、残尿を排出した後、通常 80mg の BCG を含有している希釈液を同カテーテルより膀胱内にできるだけゆっくりと注入し、原則として 2 時間膀胱内に保持するようにつとめる。これを通常週 1 回 8 週間繰り返す。

なお、用量及び回数は症状に応じ適宜増減し、また、投与間隔も必要に応じ延長できることとする。

(2) 用法及び用量の
設定経緯・根拠

国内第Ⅰ相試験において、40mg、80mg、120mg、160mgの投与量が設定された。160mg投与群2例中1例に不耐容症例が出現したため、症例を追加して160mgが耐容量かどうかを検討することも考慮されたが、重篤な副作用の出現が否定できないため、この段階で症例の登録を中止した。

国内第Ⅱ相試験では80mg、120mgの投与量が設定され、両投与群の抗腫瘍効果には有効性解析例での比較でも有効性解析完全例での比較でも有意差は認められなかった。臨床検査異常変動を含めると副作用はすべての症例で認められ、両投与群の副作用出現頻度及びその程度の差異は認められなかった。非再発率は有効性解析完全例では両投与群で差はなかったが、有効性解析例において80mg投与群が120mg投与群に比して有意に高かったことから容量を80mgに設定した。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

4. 用法及び用量に
関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は膀胱内注入にのみ用いられるべきで、経皮接種又はいかなる経路（皮内、皮下、筋肉内、静脈内等）でも注射をしてはならない。

【解説】

7. 本剤は濃厚な生菌製剤であり、重大な副作用を引き起こすおそれがあるため、絶対、注射等してはならない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパ
ッケージ

該当しない

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験⁵⁾

国内第 I 相試験

表在性膀胱癌(Ta、T1)及び膀胱上皮内癌(CIS)を有する患者 18 名に対して、BCG 40 (n=3)、80 (n=10)、120 (n=3) 及び 160mg (n=2) を生理食塩液 40mL に懸濁し、週 1 回 1~13 回膀胱内に注入した。原則として 2 時間、膀胱内に保持することとした。評価項目は安全性で、自覚症状、検査所見等の経過から担当医が耐受性の適否を評価した。

不耐容症例は 80mg 投与群、160mg 投与群で各 1 例認められた。

副作用としては、膀胱刺激症状、肉眼的血尿、発熱、膿尿、肝機能異常等が認められたが、明確な用量依存性はみられなかった。副作用は高率にみられたが、おおむね軽度、一過性、尿路系に局限された局所的なものであった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。

1. 薬剤の調製

[イムノブラダール膀胱注用 80mg]

通常、本品 1 本(80mg)に添付の溶剤（日本薬局方生理食塩液）2mL を加え 40mg/mL の懸濁液とする。これに日本薬局方生理食塩液 39mL を更に加え均等な BCG 希釈液を調製する。

[イムノブラダール膀胱注用 40mg]

通常、本品 1 本(40mg)に添付の溶剤（日本薬局方生理食塩液）1mL を加え 40mg/mL の懸濁液とする。これに日本薬局方生理食塩液 19.5mL を更に加え均等な BCG 希釈液を調製する。

2. 投与方法

尿道カテーテルを膀胱内に無菌条件下で挿入し、残尿を排出した後、通常 80mg の BCG を含有している希釈液を同カテーテルより膀胱内にできるだけゆっくりと注入し、原則として 2 時間膀胱内に保持するようにつとめる。これを通常週 1 回 8 週間繰り返す。

なお、用量及び回数は症状に応じ適宜増減し、また、投与間隔も必要に応じ延長できることとする。

(3) 用量反応探索
試験³⁾

国内第Ⅱ相試験

目的：表在性膀胱癌(Ta、T1)及び膀胱上皮内癌(CIS)に対するBCGの膀胱内注入療法の有効性と安全性を検討し、臨床上的有用性を評価する。

試験デザイン：オープン試験法

対象：病理組織学的に原発性又は再発性移行上皮性表在性膀胱腫瘍あるいはCISと確認された症例

主な選択基準

- ① 一般状態 (Performance Status) 0~3 の症例
- ② 膀胱鏡、尿細胞診などによる評価を定期的に行いうる症例
- ③ 年齢、性は問わないが、原則として15歳以上、75歳以下の症例
- ④ 患者又は家族の承諾が得られた症例

主な除外基準

- ① 活動性の結核病変あり、あるいは抗結核剤の治療を受けている症例
- ② 過去3週以内に手術療法以外の抗腫瘍療法（化学療法、免疫療法、放射線療法）を受けた症例
- ③ 治療開始以前より高度な膀胱刺激症状を有するため試験薬剤の評価が困難な症例
- ④ 重篤な薬物過敏症のある症例
- ⑤ 心機能、腎機能、肝機能、造血機能に高度の障害を有するもの
- ⑥ その他、重篤な合併症を有するもの
- ⑦ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

症 例 数：総症例数 63例

安全性解析対象症例数 59例(80mg投与群 38例、120mg投与群 21例)

有効性解析対象症例数 56例(80mg投与群 36例、120mg投与群 20例)

投 与 方 法：80mg 又は 120mg を生理食塩液 40mL に溶解して膀胱内に注入した。
投与回数は週1回8週間を原則とした。

評 価 項 目：有効性

腫瘍に対する効果の判定は、最終投与終了4週後に膀胱鏡、尿細胞診、膀胱造影、生検等により評価

自他覚症状及び臨床検査値異常変動

予後調査

再発の有無あるいは病態の進行等を調査

解 析 手 法： χ^2 検定、カプラン-マイヤー法、一般化ウィルコクソン検定

V. 治療に関する項目

結 果：

有効性

有効性解析例 56 例において、80mg 投与群で有効率 94.4% (95%信頼区間 81.3~99.3%)、120mg 投与群で有効率 90.0% (95%信頼区間 68.3~98.8%) であり、両群間に有意差は認められなかった。

本剤の承認用量である 80mg 投与群での有効性は以下のとおりである。

| | 症例数 | CR ^{a)} | PR ^{b)} | 有効例数 (CR+PR) | 有効率 % |
|---------|-----|------------------|------------------|-----------------|----------|
| | | 例数 (%) | 例数 (%) | | |
| 表在性膀胱癌 | 25 | 17 (68.0) | 7 (28.0) | 24 | 96.0 |
| 膀胱上皮内癌* | 11 | 7 (63.6) | 3 (27.3) | 10 | 90.9 |
| 計 | 36 | 24 (66.7) | 10 (27.8) | 34 | 94.4 |

* 表在性膀胱癌との合併症例を含む。

- a) CR：（表在性膀胱癌）腫瘍の完全消失、尿細胞診陰性
（膀胱上皮内癌）膀胱鏡所見陰性、尿細胞診陰性、同部位の生検で腫瘍病変を認めない
- b) PR：（表在性膀胱癌）腫瘍の縮小が 50%以上
（膀胱上皮内癌）同部位の生検では腫瘍病変を認めないが、尿細胞診では陽性を示した場合

副作用

国内第Ⅱ相試験において、副作用発現率は 80mg 投与群で 86.8% (33/38 例)、120mg 投与群で 81.0% (17/21 例) であった。

本剤の承認用量である 80mg 投与群での主な副作用としては膀胱刺激症状が主体であり、頻尿 65.8%、排尿痛 57.9%、肉眼的血尿 36.8%、尿混濁 23.7%、排尿困難 18.4% であった。その他の副作用は発熱 42.1%、膀胱容量減少 23.7% であった。臨床検査値異常では尿沈渣〔白血球〕 56.8%、尿沈渣〔赤血球〕 54.1%、尿潜血 44.2%、蛋白尿 42.9% 等であった。

副作用のため投与中止となった症例は 8 例 (80mg 投与群 6 例、120mg 投与群 2 例) であった。

重篤な副作用としては 80mg 投与群と 120mg 投与群で各 1 例が認められた。

120mg 投与群の症例は、2 回投与直後に発熱、頻尿及び排尿痛が出現し、3 日後の臨床検査で AST、ALT、A1-P、 γ -GTP、BUN 及び血清クレアチニンの上昇等が認められ、5 日後には膨丘疹が出現した。腎不全に対して人工透析が施行されたが、消化管出血を合併し、BCG 第 2

回投与後 17 日目に吐血の誤吸入による気道閉塞により死亡した。副作用に対して抗結核剤による治療は行われなかった。

80mg 投与群の症例は、もともとうっ血性心不全の合併があり、心不全増悪にて Performance Status : 3 と悪化したため 5 回で投与を中止した。AST 及び ALT が軽度上昇したが、うっ血性心不全の増悪によるものとも考えられ、副作用によるものとは断言できなかったが、念のため抗結核剤を投与した。BCG 第 5 回投与後 18 日目に心不全で死亡した。

予後調査

CR を呈した症例での非再発率は、有効性解析例においては 80mg 投与群が 120mg 投与群に対して有意に高かった ($p=0.0309$)。

80mg 投与群と 120mg 投与群の間で、抗腫瘍効果、非再発率、副作用発現において差は認められなかった (非再発率については有効性解析例において 80mg 投与群が有意に高かった)。

よって、80mg を標準量とし、症状により適宜増減することとした。投与回数については、8 回投与で良好な成績が得られているが、症例によっては 7 回以下の投与でも良く応答しているものもあり、また 9 回以上の投与を必要とする症例もみられたことから、標準の投与回数を 8 回とし、症状により適宜増減することとした。

注) 本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。

1. 薬剤の調製

[イムノブラダー勝注用 80mg]

通常、本品 1 本(80mg)に添付の溶剤 (日本薬局方生理食塩液) 2mL を加え 40mg/mL の懸濁液とする。これに日本薬局方生理食塩液 39mL を更に加え均等な BCG 希釈液を調製する。

[イムノブラダー勝注用 40mg]

通常、本品 1 本(40mg)に添付の溶剤 (日本薬局方生理食塩液) 1mL を加え 40mg/mL の懸濁液とする。これに日本薬局方生理食塩液 19.5mL を更に加え均等な BCG 希釈液を調製する。

2. 投与方法

尿道カテーテルを膀胱内に無菌条件下で挿入し、残尿を排出した後、通常 80mg の BCG を含有している希釈液を同カテーテルより膀胱内にできるだけゆっくと注入し、原則として 2 時間膀胱内に保持するようにつとめる。これを通常週 1 回 8 週間繰り返す。なお、用量及び回数は症状に応じ適宜増減し、また、投与間隔も必要に応じ延長できることとする。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験^{3,4)}

国内第Ⅲ相試験（治療投与試験）

目的：表在性膀胱癌(Ta、T1)及び膀胱上皮内癌(CIS)に対する BCG の膀胱内注入療法の有効性と安全性を検討し、臨床上的有用性を評価する。

試験デザイン：オープン試験法

対象：病理組織学的に原発性又は再発性移行上皮性表在性膀胱腫瘍あるいは CIS と確認された症例

主な選択基準

- ① 一般状態 (Performance Status) 0~3 の症例
- ② 膀胱鏡、尿細胞診などによる評価を定期的に行いうる症例
- ③ 年齢、性は問わないが、原則として 15 歳以上、75 歳以下の症例
- ④ 患者又は家族の承諾が得られた症例

主な除外基準

- ① 活動性の結核病変あり、あるいは抗結核剤の治療を受けている症例
- ② 過去 3 週以内に手術療法以外の抗腫瘍療法（化学療法、免疫療法、放射線療法）を受けた症例
- ③ 治療開始以前より高度な膀胱刺激症状を有するため試験薬剤の評価が困難な症例
- ④ 重篤な薬物過敏症のある症例
- ⑤ 心機能、腎機能、肝機能、造血機能に高度の障害を有するもの
- ⑥ その他、重篤な合併症を有するもの
- ⑦ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

症例数*：総症例数 163 例

安全性解析対象症例数 161 例

有効性解析対象症例数 158 例

(*：投与量 40mg の 1 例を含む)

投与方法：80mg を生理食塩液 40mL に溶解して膀胱内に注入した。投与回数は週 1 回 8 週間を原則とした。

評価項目：有効性

腫瘍に対する効果の判定は、最終投与終了 4 週後に膀胱鏡、尿細胞診、膀胱造影、生検等により評価

解析手法： χ^2 検定

結果：

有効性

本剤の承認用量である 80mg 投与群での有効性は以下のとおりである。

V. 治療に関する項目

| | 症例数 | CR ^{a)} | PR ^{b)} | 有効例数 (CR+PR) | 有効率 % |
|---------|-----|------------------|------------------|-----------------|----------|
| | | 例数 (%) | 例数 (%) | | |
| 表在性膀胱癌 | 125 | 82 (65.6) | 27 (21.6) | 109 | 87.2 |
| 膀胱上皮内癌* | 32 | 27 (84.4) | 2 (6.3) | 29 | 90.6 |
| 計 | 157 | 109 (69.4) | 29 (18.5) | 138 | 87.9 |

* 表在性膀胱癌との合併症例を含む。

- a) CR：（表在性膀胱癌）腫瘍の完全消失、尿細胞診陰性
（膀胱上皮内癌）膀胱鏡所見陰性、尿細胞診陰性、同部位の生検で腫瘍病変を認めない
- b) PR：（表在性膀胱癌）腫瘍の縮小が50%以上
（膀胱上皮内癌）同部位の生検では腫瘍病変を認めないが、尿細胞診では陽性を示した場合

副作用

国内第Ⅲ相試験において、本剤の承認用量である80mgを投与した症例160例における副作用発現率は76.3%（122例）であった。

主な副作用としては膀胱刺激症状が主体であり、排尿痛57.5%、頻尿54.4%、肉眼的血尿27.5%、尿混濁20.6%、排尿困難14.4%であった。その他の副作用は発熱31.9%、膀胱容量減少17.5%であった。臨床検査値異常では尿沈渣〔白血球〕59.7%、尿沈渣〔赤血球〕34.0%、尿蛋白26.6%、尿潜血24.2%等であった。

BCG膀胱内注入療法中に副作用のため投与中止となった症例は11例であった。

特に重篤な副作用としては、投与前に300mL強であった膀胱容量が投与終了時には120mLに減少し（BCGとの因果関係あり）、投与終了10カ月後に240mLに回復したが13カ月後に膀胱容量がほぼ0mLの状態になったために尿道カテーテルを留置した症例があった（再減少についてはBCGとの因果関係は不明）。

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験^{3,4)}

国内第Ⅱ相試験における本剤の承認用量である 80mg 投与群での患者・病態別試験は下記のとおりである。

①前化学療法剤膀胱内注入有無別抗腫瘍効果

| 背景因子 | | 評価可能症例 | CR例数 (%) | CR+PR例数 (有効率%) |
|-----------------|---|--------|-----------|-------------------|
| 前化学療法剤 膀胱内注入 | 有 | 13 | 11 (84.6) | 13 (100.0) |
| | 無 | 11 | 7 (63.6) | 11 (100.0) |

②腫瘍発現時期別抗腫瘍効果

| 背景因子 | | 評価可能症例 | CR例数 (%) | CR+PR例数 (有効率%) |
|--------|----|--------|-----------|-------------------|
| 腫瘍発現時期 | 初発 | 12 | 6 (50.0) | 10 (83.3) |
| | 再発 | 24 | 18 (75.0) | 24 (100.0) |

③腫瘍数別抗腫瘍効果

| 背景因子 | | 評価可能症例 | CR例数 (%) | CR+PR例数 (有効率%) |
|------|----|--------|-----------|-------------------|
| 腫瘍数 | 単発 | 5 | 4 (80.0) | 4 (80.0) |
| | 多発 | 20 | 13 (65.0) | 20 (100.0) |

④腫瘍の大きさ別抗腫瘍効果

| 背景因子 | | 評価可能症例 | CR例数 (%) | CR+PR例数 (有効率%) |
|-----------------|------------|--------|-----------|-------------------|
| 腫瘍の大きさ (最大径) | 1cm未満 | 14 | 10 (71.4) | 13 (92.9) |
| | 1cm以上3cm未満 | 7 | 4 (57.1) | 7 (100.0) |
| | 3cm以上 | 4 | 3 (75.0) | 4 (100.0) |

CR：(表在性膀胱癌) 腫瘍の完全消失、尿細胞診陰性
(膀胱上皮内癌) 膀胱鏡所見陰性、尿細胞診陰性、同部位の生検で腫瘍病変を認めない

PR：(表在性膀胱癌) 腫瘍の縮小が 50%以上
(膀胱上皮内癌) 同部位の生検では腫瘍病変を認めないが、尿細胞診では陽性を示した場合

国内第Ⅲ相試験における患者・病態別試験は下記のとおりである。

①前化学療法剤膀胱内注入有無別抗腫瘍効果

| 背景因子 | | 評価可能症例 | CR例数 (%) | CR+PR例数 (有効率%) |
|-----------------|---|--------|-----------|-------------------|
| 前化学療法剤 膀胱内注入 | 有 | 30 | 19 (63.3) | 26 (86.7) |
| | 無 | 81 | 59 (72.8) | 72 (88.9) |

②腫瘍発現時期別抗腫瘍効果

| 背景因子 | | 評価可能症例 | CR例数 (%) | CR+PR例数 (有効率%) |
|--------|----|--------|-----------|-------------------|
| 腫瘍発現時期 | 初発 | 46 | 31 (67.4) | 40 (87.0) |
| | 再発 | 111 | 78 (70.3) | 98 (88.3) |

③腫瘍数別抗腫瘍効果

| 背景因子 | | 評価可能症例 | CR例数 (%) | CR+PR例数 (有効率%) |
|------|----|--------|-----------|-------------------|
| 腫瘍数 | 単発 | 26 | 20 (76.9) | 22 (84.6) |
| | 多発 | 98 | 61 (62.2) | 86 (87.8) |
| | 不詳 | 1 | 1 (100.0) | 1 (100.0) |

④腫瘍の大きさ別抗腫瘍効果

| 背景因子 | | 評価可能症例 | CR例数 (%) | CR+PR例数 (有効率%) |
|-----------------|------------|--------|-----------|-------------------|
| 腫瘍の大きさ (最大径) | 1cm未満 | 76 | 55 (72.4) | 71 (93.4) |
| | 1cm以上3cm未満 | 37 | 21 (56.8) | 28 (75.7) |
| | 3cm以上 | 7 | 2 (28.6) | 6 (85.7) |
| | 不詳 | 5 | 4 (80.0) | 4 (80.0) |

CR：(表在性膀胱癌) 腫瘍の完全消失、尿細胞診陰性

(膀胱上皮内癌) 膀胱鏡所見陰性、尿細胞診陰性、同部位の生検で腫瘍病変を認めない

PR：(表在性膀胱癌) 腫瘍の縮小が50%以上

(膀胱上皮内癌) 同部位の生検では腫瘍病変を認めないが、尿細胞診では陽性を示した場合

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

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

使用成績調査

目的：使用実態下における安全性及び有効性を調査する。

調査方法：中央登録方式（全例調査方式）

対象：表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌の患者

症例数：総症例数 3,591 例

安全性解析対象症例数 3,375 例

有効性解析対象症例数 762 例

結果：

有効性

表在性膀胱癌は、CR、PR、NC または PD の 4 段階、膀胱上皮内癌は CR、NC、PD の 3 段階で抗腫瘍効果判定*1 が行われた。

有効性は以下のとおりである。

| | 有効例 | | 無効例 | | 計 | 判定不能*2 | 総計 |
|-------------------|---------------|--------------|--------------|-------------|-----|--------|-----|
| | CR | PR | NC | PD | | | |
| 表在性膀胱癌 症例数 (%) | 113 (59.8) | 40 (21.2) | 30 (15.9) | 6 (3.2) | 189 | 55 | 244 |
| | 153 (81.0) | | 36 (19.0) | | | | |
| 膀胱上皮内癌 症例数 (%) | 324 (80.8) | — | 74 (18.5) | 3 (0.7) | 401 | 99 | 500 |
| | 324 (80.8) | | 77 (19.2) | | | | |
| 合併例 症例数 (%) | 5 (55.6) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 9 | 9 | 18 |
| | 6 (66.7) | | 3 (33.3) | | | | |

*1 効果判定は「泌尿器科・病理 膀胱癌取扱い規約改訂第 2 版 日本泌尿器科学会・日本病理学会編」（金原出版株式会社、1993 年）に基づいた。

*2 効果判定時期及び評価方法が膀胱癌取扱い規約における治療効果判定基準に合致しないことにより判定不能とした症例が多く、国内臨床試験と同じく有効性判定から除外した。

安全性

使用成績調査における副作用発現割合は 65.6% (2,214/3,375 例) であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 78.3% (155/198 例) と比較して高くはなかった。発現した主な副作用（発現割合 5%以上）は以下のとおりであった。承認時までの国内臨床試験と発現した副作用の種類に明らかな差異は認められなかった。

V. 治療に関する項目

| 使用成績調査における 主な副作用の発現状況 | 承認時までの 国内臨床試験 | 使用成績調査 |
|--------------------------|------------------|--------------|
| 調査症例数 | 198 | 3,375 |
| 副作用発現症例数 | 155 | 2,214 |
| 副作用発現件数 | 486 | 4,292 |
| 副作用発現割合 | 78.3% | 65.6% |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | |
| 排尿困難 | 144 (72.7) | 1,121 (33.2) |
| 頻尿 | 112 (56.6) | 953 (28.2) |
| 血尿 | 58 (29.3) | 519 (15.4) |
| 緊張性膀胱 | — | 177 (5.2) |
| 発熱 | 67 (33.8) | 726 (21.5) |

(使用成績調査における副作用発現状況の詳細は、「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

製造販売後臨床試験 (TURBT 実施後の表在性膀胱癌患者の補助療法比較試験)

「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

製造販売後臨床試験 (表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者の維持療法比較試験)

「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

V. 治療に関する項目

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

製造販売後臨床試験（TURBT 実施後の表在性膀胱癌患者の補助療法比較試験）

目的：TURBT 実施後の表在性膀胱癌患者を対象に、術後補助療法における本剤とドキソルビシン塩酸塩 (DXR) の有効性及び安全性を比較する。

試験デザイン：非盲検無作為化比較試験

対象患者：TURBT 実施後の表在性膀胱癌患者

用法・用量：

本剤群

本剤 80mg を週 1 回、6 回膀胱内投与。なお、症状により 1 週間以上 2 週間程度まで投与間隔を延長することができる。

DXR 群

DXR20mg を週 1 回、2 回膀胱内投与後に、2 週間毎に 1 回、7 回膀胱内投与、さらに月 1 回、8 回膀胱内に投与する。

なお、本剤及び DXR は TURBT 後、創傷の治癒の状態を観察しながら、7～14 日の間隔（症状等によりさらに 1 週間程度まで延長可）をあけて開始する。

評価項目：TURBT 実施後の非再発率、安全性

投与症例数：82 例（本剤群 40 例、DXR 群 42 例）

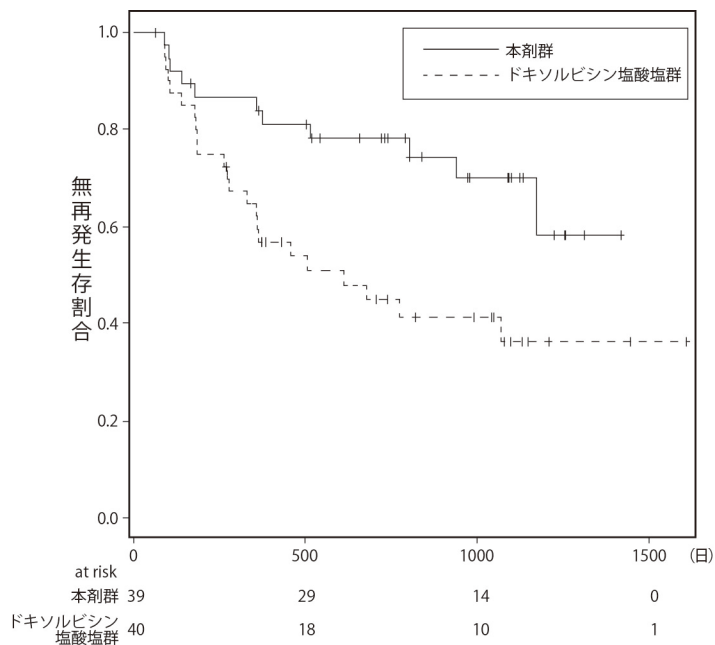
安全性解析対象症例数：82 例（本剤群：40 例、DXR 群：42 例）

有効性解析対象症例数：79 例（本剤群：39 例、DXR 群：40 例）

結果：

有効性

主要評価項目とされた TURBT 後の腫瘍の非再発率において、事前に計画されていない中間解析が行われた結果、本剤群で 71.8% (95%信頼区間：55.1%、85.0%)、DXR 群で 42.5% (95%信頼区間：27.0%、59.1%) であった（カットオフ日：2003 年 3 月 31 日）。



無再発生存曲線（本剤群対ドキソルビシン塩酸塩群）
（カットオフ日：2003年3月31日）

安全性

本剤群及びDXR群の安全性解析対象症例にそれぞれ37例139件及び24例59件の副作用が認められ、副作用発現割合は92.5% (37/40例) 及び57.1% (24/42例)であった。本剤群とDXR群のいずれかの副作用発現割合が10%以上であった副作用は、次のとおりであった。両群で発現した副作用は全て非重篤であった。

| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | |
|------------|-------------|-------------|
| | 本剤群 (n=40) | DXR群 (n=42) |
| 血尿 | 20 (50.0) | 6 (14.3) |
| 尿異常 | 14 (35.0) | 4 (9.5) |
| 尿閉 | 6 (15.0) | 3 (7.1) |
| 排尿困難 | 7 (17.5) | 8 (19.0) |
| 排尿困難 (排尿痛) | 27 (67.5) | 13 (31.0) |
| 頻尿 | 28 (70.0) | 6 (14.3) |
| 発熱 | 13 (32.5) | 8 (19.0) |

V. 治療に関する項目

製造販売後臨床試験（表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者の維持療法比較試験）

目的：切除不能な表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者を対象に、本剤の有用性評価を行うこと、及び維持療法における本剤の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：非盲検無作為化比較試験

（治療投与において本剤を6回以上投与された完全寛解（以下、「CR」）例は治療投与終了後3カ月以内に維持療法比較試験に移行し、維持療法群と維持療法なし群に割付けられた。）

対象患者：切除不能な表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者

用法・用量：治療投与では、本剤80mgを週1回、8回膀胱内投与する。なお、症状により3週間程度まで投与間隔を延長することができる。

維持療法比較試験の維持療法群では本剤80mgを3カ月毎に4回膀胱内投与する。維持療法比較試験の維持療法なし群では薬剤を使用しない。

評価項目：治療投与 投与終了4週後の有効率、安全性

維持療法比較試験 非再発率等、安全性

投与症例数：90例

安全性解析対象症例数：治療投与 90例

維持療法比較試験（維持療法群：24例、維持療法なし群：27例）

有効性解析対象症例数：治療投与 84例

維持療法比較試験（維持療法群：24例、維持療法なし群：27例）

結果：

有効性

治療投与の有効率の結果は、次のとおりであった。

| | 有効例 | | 無効例 | | 計 |
|------------------|-----------|----------|-----------|---------|----|
| | CR | PR | NC | PD | |
| 表在性膀胱癌 症例数(%) | 6 (60.0) | 3 (30.0) | 1 (10.0) | 0 | 10 |
| | 9 (90.0) | | 1 (10.0) | | |
| 膀胱上皮内癌 症例数(%) | 55 (78.6) | — | 13 (18.6) | 2 (2.9) | 70 |
| | 55 (78.6) | | 15 (21.4) | | |
| 合併例 症例数(%) | 2 (50.0) | 0 | 2 (50.0) | 0 | 4 |
| | 2 (50.0) | | 2 (50.0) | | |

CR：（表在性膀胱癌）対象病変の臨床上完全な消失を見た場合。尿細胞診陰性。生検にて癌を認めない。

（膀胱上皮内癌）尿細胞診が陰性化し、生検にて癌を認めない場合。尿細胞診の陰性化とは、3回連続（時期は問わない）で陰性の場合とする。

PR：（表在性膀胱癌）二方向測定可能病変では50%以上、一方向測定可能病変では30%以上の縮小を見た場合。

NC：(表在性膀胱癌) 二方向測定可能病変では 50%未満、一方向測定可能病変では 30%未満の縮小か、それぞれの病変の 25%未満の増大を見た場合。

(膀胱上皮内癌) 膀胱鏡が陽性または疑陽性である場合か、あるいは生検にて癌を認める場合。

PD：(表在性膀胱癌) 病変が 25%以上増大した場合、または新病変が出現した場合。または深達度が進行した場合。

(膀胱上皮内癌) 膀胱鏡にて腫瘍形成を認めるか、あるいは生検にて浸潤癌を認める場合。

治療投与終了 4 週間後の CR 例の維持療法比較試験移行群について、無再発生存率、非増悪生存率及び全生存率の結果を解析した。その結果、無再発生存率は、維持療法群 95.8% (23/24 例)、維持療法なし群 74.1% (20/27 例) ($p=0.078$)、非増悪生存率は、維持療法群 100% (24/24 例)、維持療法なし群 96.3% (26/27 例) ($p=0.383$)、全生存率は、維持療法群 91.7% (22/24 例)、維持療法なし群 92.6% (25/27 例) であり ($p=0.885$)、いずれも維持療法なし群と比較して維持療法群で有意な差は認められなかった。

安全性

治療投与における副作用発現割合は 100% (90/90 例) であり、主な副作用は、頻尿及び排尿痛各 82.2% (74/90 例)、肉眼的血尿 72.2% (65/90 例)、尿混濁 57.8% (52/90 例)、発熱 54.4% (49/90 例) 及び排尿困難 52.2% (47/90 例) であった。「臨床症状 (自覚症状・発熱)」以外の副作用発現割合は 27.8% (25/90 例) であり、主な副作用は、倦怠感 4 件及び腰痛 3 件であった。重篤な副作用は関節炎 1 件であった。

治療投与に引き続き実施された維持療法比較試験における「臨床症状 (自覚症状・発熱)」以外の副作用発現割合は、維持療法群で 8.3% (2/24 例)、維持療法なし群で 3.7% (1/27 例) であり、維持療法群では排尿痛、頻尿及び嘔気各 1 件 (重複あり)、維持療法なし群では関節炎 1 件であった。重篤な副作用はなかった。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

| | |
|-------------------------------|--|
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 該当しない |
| 2. 薬理作用 | |
| (1) 作用部位・作用機序 ^{6,7)} | <p>明確な作用機序は未解明であるが、BCG はフィブロネクチンを介して腫瘍細胞内に取り込まれ(<i>in vitro</i>)、BCG を取り込んだ腫瘍細胞は直接的に抗原提示細胞として、あるいは間接的にマクロファージに貪食されることにより、BCG 抗原及び/又は腫瘍特異抗原をTリンパ球に提示し、Tリンパ球の感作が成立する。細胞傷害性Tリンパ球は標的腫瘍細胞を直接に傷害し、Tリンパ球の産生する種々のサイトカインもまた、腫瘍細胞に傷害的に作用する。また、サイトカインの一部はマクロファージを活性化し、腫瘍細胞の貪食、破壊を効果的に行うようになると考えられる。</p> <p>BRM(=Biological Response Modifier)として作用する。</p> |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | <p>抗腫瘍性⁸⁾</p> <p>各濃度の BCG は MBT-2 細胞 (マウス膀胱移行上皮癌細胞) と混合移植することによってマウス皮下での MBT-2 細胞の増殖を用量依存的に抑制し、実験終了時に行った組織学的検査で移植局所周囲にマクロファージやリンパ球の浸潤がみられた。</p> |
| (3) 作用発現時間・持続時間 | 該当資料なし |

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度 該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 該当資料なし

(3) 中毒域 該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 該当資料なし

(2) 吸収速度定数 該当資料なし

(3) 消失速度定数 該当資料なし

(4) クリアランス 該当資料なし

(5) 分布容積 該当資料なし

(6) その他 該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法 該当資料なし

(2) パラメータ変動要因 該当資料なし

4. 吸収

【参考】 BCG 膀注 30 分後のマウス膀胱への BCG 付着試験⁹⁾

マウスの膀胱内に BCG を注入したとき、BCG は、あらかじめ電気焼灼で損傷を与えておいた膀胱上皮部位にのみ付着し、健常上皮には付着しなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門
通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門
通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への
移行性

【参考】

1) ビーグル犬膀胱内大量注入 BCG の各臓器内分布¹⁰⁾

ビーグル犬の膀胱内に BCG を注入したとき、注入後 1 日目及び 7 日目の肺、肝臓、脾臓、腎臓からは BCG は検出されず、膀胱内にはごく少数の BCG の残存がみられた。

2) モルモットにおける経口投与 BCG の体内分布

モルモットの胃内に BCG を投与したとき、パイエル板には多数の BCG が投与直後より認められ、腸間膜リンパ節にはやや遅れて少数の BCG が検出されたほかは、他部位のリンパ節及び諸臓器からは検出されなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝
経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する
酵素 (CYP 等) の
分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有
無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の
有無及び活性比、
存在比率

該当資料なし

| | |
|-------------------|--|
| 7. 排泄 | <p>表在性膀胱癌患者（N=2）の膀胱内に BCG80 mgを注入したとき、大部分は2時間後の尿中に排泄されたが、24時間後でもなお排泄が認められた。¹¹⁾</p> <p>【参考】モルモットに経口投与した BCG の糞便への排泄¹²⁾</p> <p>モルモットに BCG を経口投与したとき、BCG の糞便中への排泄は投与後1日にのみ認められ、2日以降は検出されなかった。</p> |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 該当資料なし |
| 9. 透析等による除去率 | 該当資料なし |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 該当資料なし |
| 11. その他 | 該当資料なし |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の臨床試験において、カテーテル挿入等により外傷を生じた後の BCG 投与による播種性 BCG 感染に起因したと考えられる死亡例が認められており、米国においても同様の症例が報告されている。したがって、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)、生検及びカテーテル挿入により外傷を生じた直後には本剤を投与すべきではなく、外傷の治癒の状態を観察しながら、7日から14日間間隔をあけて投与すること。また、本剤の投与は緊急時に十分措置できる医療施設及び膀胱癌の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。[14.2.1 参照]
- 1.2 本剤の臨床試験において、咳嗽及び皮疹等を伴ったアナフィラキシーに起因したと考えられる死亡例が認められているので、このような症状があらわれた場合は本剤の投与を中止し、直ちに抗ヒスタミン剤又はステロイド剤の投与とともに抗結核剤による治療が必要である。
- 1.3 本剤は生菌製剤であり、米国において院内感染の報告があるので、十分に注意し適切に取扱うこと。

【解説】

- 1.1 本剤の臨床試験において、カテーテル挿入等により外傷を生じた後に BCG 投与をしたことにより播種性 BCG 感染を起こし死亡した症例が認められているので、カテーテル挿入等により外傷を生じた直後には本剤を投与すべきではなく、外傷の治癒の状態を観察しながら、7日から14日間間隔をあけて投与する必要がある。また、本剤の投与は緊急時に十分措置できる医療施設及び膀胱癌の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与する必要がある。
- 1.2 本剤の臨床試験において、本剤投与により咳嗽及び皮疹等を伴ったアナフィラキシーによる死亡例が発生しているので、このような症状があらわれたら本剤の投与を中止し、直ちに抗ヒスタミン剤又はステロイド剤の投与とともに抗結核剤による治療が必要である。
- 1.3 本剤の調製にあたっては、免疫抑制状態の患者に使用する注射液等への混入がないよう十分注意して取扱う必要がある。
米国において、BCG が調製されているのと同じ場所で調製された非経口薬剤の投与を受けていた免疫抑制状態の患者が、院内感染を受けた例が報告されている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 AIDS、白血病、悪性リンパ腫等併発疾患により免疫抑制状態にある患者及び先天性又は後天性免疫不全の患者〔本剤に対する免疫応答が低下するばかりでなく播種性 BCG 感染を招くおそれがある。〕
- 2.2 HIV キャリアの患者〔本剤に対する免疫応答が低下するばかりでなく播種性 BCG 感染を招くおそれがある。〕
- 2.3 活動性の結核症が明白である患者〔重篤な副作用を招くおそれがある。〕
- 2.4 熱性疾患、尿路感染症又は肉眼的血尿が存在している患者〔重篤な副作用を招くおそれがある。〕
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕
- 2.6 BCG 全身性過敏症反応の既往がある患者〔重篤な副作用を招くおそれがある。〕
- 2.7 免疫抑制剤及び免疫抑制量の副腎皮質ステロイド剤を投与中の患者〔10.1 参照〕
- 2.8 抗癌療法（例えば細胞傷害性薬剤療法、放射線照射）中の患者〔10.1 参照〕

【解説】

- 2.1、2.2 免疫抑制状態にある患者又は免疫不全の患者は、本剤に対する免疫応答が低下するばかりでなく播種性 BCG 感染を招くおそれがある。
- 2.3 活動性の結核患者に本剤を投与すると重篤な副作用を招くおそれがある。
- 2.4 熱性疾患、尿路感染症又は肉眼的血尿のある患者に対する本剤の投与は重篤な副作用を招くおそれがある。
- 2.5 妊婦に対する本剤の膀胱内注入は、妊娠の維持にも問題がある。（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）
- 2.7、2.8 免疫抑制的治療により、患者の本剤に対する免疫応答を低下させるばかりでなく、播種性 BCG 感染を招くおそれがある。（「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切なものに、病状、使用方法及び投与期間、予想される副作用の内容並びに問題ある副作用発生時の担当医師への報告の必要性等についてよく説明し、理解させた後に使用すること。
- 8.2 本剤の投与に際しては、尿路粘膜を損傷しないように、また、泌尿器系統を汚染しないように注意すること。
- 8.3 毎回の本剤注入後、副作用による自他覚症状の有無及びその程度について患者を監視しなければならない。
- 8.4 患者に対し副作用、例えば発熱、悪寒、倦怠感、インフルエンザ様症状、疲労の増強に注意し、もしこれらの症状及び重篤な泌尿器における副作用、例えば灼熱感、排尿痛、尿意ひっ迫、頻尿又は関節痛、咳嗽、皮疹等があらわれた場合には直ちに医師に報告するよう指導すること。
- 8.5 本剤の使用開始に先立ちツベルクリン反応検査を実施しておくことが望ましい。
- 8.6 本剤注入後の最初の排尿にあたっては、十分に排尿ができるように座位で排尿させるようにし、また立ちくらみによる事故を避けるため、急激に立ち上がらないようにすることが望ましい。また、本剤注入後の最初の排尿は、適当な容器（蓄尿容器等）に採り、BCG感染のおそれがないよう消毒した後、廃棄すること。[14.3.1、14.3.2参照]

【解説】

- 8.1 本剤は有効性は優れているが、副作用も多いことから、本剤を投与する場合には、あらかじめ患者に対して本剤の投与方法、効果、副作用などについて十分に説明したうえで患者（やむを得ない場合はそれに代わる適切な者）に同意をとっておくことが望ましい。
- 8.2 カテーテル挿入に際して尿路粘膜の損傷によると思われる全身性 BCG 感染症による死亡例が報告されている。また、尿路感染症の併発を防止する意味で泌尿器系統を汚染しないように注意することが必要である。
- 8.3 毎回の本剤注入後の自他覚症状について監視し、全身性 BCG 感染を疑う症状が現れた場合には、本剤の投与を中止し、抗結核剤による治療が必要である。全身性遅延型過敏反応によると思われる副作用に対しては、適切なステロイド剤の使用が必要な場合もある。
- 8.4 患者に対し、副作用の発現に注意し、重篤な副作用を示唆するような症状が現れたら直ちに医師に報告するよう指導しておくことが重要である。
- 8.5 「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照
- 8.6 本剤の適用者は高齢者が多いので、安全に十分配慮することが必要である。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核既往歴のある患者又はツベルクリン反応強陽性の患者

本剤に対する応答が激しくあらわれるおそれがある。

9.1.2 薬剤アレルギーを起こしたことのある患者

【解説】

9.1.1 結核既往歴のある患者又はツベルクリン反応強陽性の患者は本剤に対する応答が激しくあらわれるおそれがある。

9.1.2 薬剤アレルギーを起こしたことがある患者は、BCG に対してもアレルギーを起こすおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には本剤による治療中は避妊させること。[9.5 参照]

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤の動物（ラット）における生殖・発生試験については、妊娠前及び妊娠初期投与試験のみ実施し、特に異常は認められていないが¹⁾、妊婦に対する本剤の膀胱内注入は妊娠の維持にも問題があり好ましくない。[2.5、9.4 参照]

【解説】

9.5 本剤の動物における生殖・発生試験については、妊娠前及び妊娠初期投与試験（Segment I）のみ実施し、特に異常は認められていないが、妊婦に対する本剤の膀胱内注入は、妊娠の維持にも問題があり、好ましくない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤が母乳中に排泄されるかどうかは知られていないが、多くの薬剤が母乳へ排泄されており、授乳中の乳児が本剤により重篤な副作用を受ける可能性がある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|---|
| 免疫抑制剤 シクロスポリン サンディミュン ネオーラル タクロリムス プログラフ アザチオプリン イムラン 等 免疫抑制量の副腎皮 質ステロイド剤 抗癌療法 (例えば細胞傷害 性薬剤療法、放射 線照射) [2.7、2.8参照] | 播種性BCG感染を招くおそ れがある。本剤の効果が減 弱するおそれがある。 | 免疫抑制的治療により、患 者の本剤に対する免疫応 答を低下させるばかりで なく、播種性 BCG 感染を招 くおそれがある。 |

【解説】

10.1 免疫抑制状態にある患者又は免疫不全の患者は、本剤に対する免疫応答が低下するばかりでなく播種性 BCG 感染を招くおそれがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意(併用に注意すること) | | |
|----------------------|---|--|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| 抗菌性物質製剤 | 本剤の効果が減弱するおそれがある。他の疾患のため抗菌性物質製剤療法を行っている場合、その療法が終わるまで本剤の投与は延期すべきである。 | BCGに対し抗菌作用を示す薬剤との併用は、本剤の作用に影響を及ぼすおそれがある。 |

【解説】

10.2 他の疾患のため抗菌剤を用いている場合は、抗菌剤が本剤の作用に干渉するおそれがあるので、その療法が終わるまで本剤を投与すべきでない。

8. 副作用

| |
|---|
| <p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> |
|---|

(1) 重大な副作用と初期症状

| |
|---|
| <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 BCG 感染</p> <p>本剤は生菌製剤であり、播種性 BCG 感染、局所性 BCG 感染、異所性 BCG 感染を起こす可能性がある。また、敗血症、肝炎、脳脊髄膜炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腎炎、前立腺炎、精巣上体炎、動脈瘤等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うとともにイソニアジド、リファンピシン、エタンブトール等の抗結核剤併用療法を行うこと。なお、BCG はピラジナミドに感受性を示さない。</p> <p>(1) 播種性 BCG 感染 (頻度不明)</p> <p>本剤の臨床試験において、カテーテル挿入等により外傷を生じた後の BCG 投与による播種性 BCG 感染に起因したと考えられる死亡例が認められており、48 時間以上続くインフルエンザ様熱性症状、39℃以上の発熱、反復投与によって激しさを増す全身症状又は肝機能検査値異常の持続は播種性 BCG 感染を示唆するものである。</p> <p>(2) 局所性 BCG 感染</p> <p>投与局所の膀胱 (2.0%) 及び管腔等で連続する前立腺 (0.5%)、尿管 (頻度不明)、腎盂 (頻度不明)、腎 (頻度不明)、精巣上体 (頻度不明) 等での BCG 感染が報告されている。</p> <p>(3) 異所性 BCG 感染 (頻度不明)</p> <p>動脈瘤等での異所性 BCG 感染が報告されている。</p> |
|---|

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.2 間質性肺炎 (頻度不明)

本剤の投与中に、発熱、咳嗽、呼吸困難等の自覚症状とともに胸部 X 線異常と低酸素血症を伴う死亡例を含む重篤な間質性肺炎があらわれることがある。このような場合には本剤の投与を中止し、速やかにステロイド剤の投与等適切な処置を行うこと。

しかし、播種性 BCG 感染との鑑別が困難な場合にはステロイド剤とともに抗結核剤投与を行うことが望ましい。

11.1.3 全身性遅延型過敏性反応 (頻度不明)

本剤の臨床試験において、咳嗽及び皮疹等を伴ったアナフィラキシーに起因したと考えられる死亡例が認められている。

全身性遅延型過敏性反応によると思われる副作用が認められた場合は本剤の投与を中止し、直ちに抗ヒスタミン剤又はステロイド剤の投与とともに抗結核剤による治療が必要である。

11.1.4 萎縮膀胱 (頻度不明)

11.1.5 腎不全 (頻度不明)

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。

11.1.6 ライター症候群 (結膜炎、多発性関節炎等) (頻度不明)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 |
|--------------------|---|-------------------------------------|---|
| 泌尿器 ^{注1)} | 排尿痛(57.6%) 頻尿(56.6%) 肉眼的血尿(29.3%) 尿混濁(21.2%) 膀胱容量減少(18.7%) 排尿困難(15.2%) | 尿道痛、残尿感 | 膀胱タンポナーデ(膀胱内血腫による)、尿道狭窄、切迫性尿失禁 |
| | 尿沈渣〔白血球〕(59.1%) 尿沈渣〔赤血球〕(38.1%) 尿蛋白(29.8%) 尿潜血(28.7%) 尿糖(10.1%) | | |
| 生殖器 ^{注2)} | | 陰茎浮腫 | |
| 腎臓 ^{注3)} | | 血清クレアチニン上昇、BUN 上昇 | |
| 肝臓 ^{注4)} | | 肝機能検査値異常〔Al-P、AST、ALT、γ-GTP、LDHの上昇〕 | 肝機能障害 |
| 血液 | 白血球数の増加又は減少(17.5%) 赤血球沈降速度の異常(14.1%) | 赤血球数の増加又は減少、血色素量減少 | ヘマトクリット減少、血小板数減少、血清総蛋白低下、血清電解質異常〔Na、K、Cl〕 |
| 皮膚 ^{注5)} | | 蕁麻疹、発疹、皮疹 | |
| 精神神経系 | | 倦怠感 | 頭痛、頭重感 |
| 呼吸器 | | 肺炎 | 咳嗽 |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| | | | |
|--------------------|-----------|---------------------------|----------------------|
| 消化器 | | 悪心、食欲不振、口内炎、ストレス性胃潰瘍による出血 | 嘔吐、下痢 |
| 発熱 ^{注6)} | 発熱(33.8%) | 悪寒戦慄 | 体熱感 |
| その他 ^{注7)} | | 関節痛、下腹部痛、下腹部重圧感、消耗、衰弱 | 腰痛、筋肉痛、鼠径部リンパ節腫脹、結膜炎 |

注1) 排尿痛等の膀胱刺激症状に対しては、アセトアミノフェン、インドメタシン及びイブプロフェン等により対症的に処置できる。

注2) 陰茎浮腫については、カテーテル挿入時の陰茎損傷部に本剤が接触したものと考えられる。

注3) 腎機能異常に対しては、定期的検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められたときは、投与を中止し、抗結核剤療法及びその他適切な処置を行うこと。

注4) 肝機能障害に対しては、定期的検査を行い、異常が認められたときは、投与を中止し、抗結核剤療法を行うなどの適切な処置を行うこと。

注5) このような過敏性症状は重篤な副作用につながるおそれがあるので、本剤の投与を中止し、ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤のほか抗結核剤の投与も必要となる。

注6) 39℃以上の発熱、2日以上持続する38℃以上の発熱は、播種性BCG感染のおそれがあるので、本剤の投与を中止し、解熱剤の投与とともに抗結核剤療法を行うこと。また、過敏反応のあらわれと考えられる場合は抗ヒスタミン剤の投与も必要となる。

注7) 関節痛及び膀胱刺激症状に関連すると思われる下腹部痛、下腹部重圧感については鎮痛消炎剤で対処できるが、その他の症状については播種性BCG感染を示すことも考えられるので、本剤の投与を中止し、抗結核剤療法も必要となる。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

自他覚症状発現状況

| | 承認時までの臨床試験 | | 使用成績調査 | | 合計 | |
|------------|----------------------|--------|--------|--------|-------|--------|
| 調査施設数 | 27 | | 270 | | 283 | |
| 調査症例数 | 198 | | 3,375 | | 3,573 | |
| 副作用等の発現症例数 | 155 | | 2,214 | | 2,369 | |
| 副作用等の発現件数 | 486 | | 4,292 | | 4,778 | |
| 副作用等の発現症例率 | 78.3% | | 65.6% | | 66.3% | |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例(件数)率(%) | | | | | |
| 感染症及び寄生虫症 | 6 | (3.0) | 58 | (1.7) | 64 | (1.8) |
| 膀胱炎 | | | 18 | (0.5) | 18 | (0.5) |
| 結核性前立腺炎 | 1 | (0.5) | 7 | (0.2) | 8 | (0.2) |
| 精巣上体結核 | | | 8 | (0.2) | 8 | (0.2) |
| 膀胱結核 | 4 | (2.0) | 3 | (0.1) | 7 | (0.2) |
| 尿路感染 | | | 7 | (0.2) | 7 | (0.2) |
| ウシ結核 | | | 4 | (0.1) | 4 | (0.1) |
| 肺炎 | 1 | (0.5) | 2 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| 腎盂腎炎 | | | 3 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| ライター症候群 | | | 3 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| 腎結核 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| 肺結核 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 尿道炎 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| リンパ管炎 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 膿腎症 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| * 耳下腺炎 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| * 帯状疱疹 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | 6 | (0.2) | 6 | (0.2) |
| 貧血 | | | 4 | (0.1) | 4 | (0.1) |
| リンパ節炎 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| * 播種性血管内凝固 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 免疫系障害 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 薬物過敏症 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 代謝及び栄養障害 | 2 | (1.0) | 25 | (0.7) | 27 | (0.8) |
| 食欲不振 | 2 | (1.0) | 18 | (0.5) | 20 | (0.6) |
| 食欲減退 | | | 7 | (0.2) | 7 | (0.2) |
| 精神障害 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| * 落ち着きのなさ | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 神経系障害 | | | 13 | (0.4) | 13 | (0.4) |
| 頭痛 | | | 8 | (0.2) | 8 | (0.2) |
| 神経学的症状 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| * 浮動性めまい | | | 3 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| * 感覚鈍麻 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 眼障害 | | | 12 | (0.4) | 12 | (0.3) |
| 結膜炎 | | | 9 | (0.3) | 9 | (0.3) |
| 眼充血 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| * 結膜浮腫 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| | | | | | | |
|--------------|-----|---------|-------|---------|-------|---------|
| *霧視 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 耳及び迷路障害 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| *一過性難聴 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | 8 | (0.2) | 8 | (0.2) |
| 咳嗽 | | | 4 | (0.1) | 4 | (0.1) |
| 間質性肺疾患 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 湿性咳嗽 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| *咽喉頭疼痛 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| *胸膜炎 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 6 | (3.0) | 87 | (2.6) | 93 | (2.6) |
| 下腹部痛 | 3 | (1.5) | 44 | (1.3) | 47 | (1.3) |
| 腹部不快感 | | | 16 | (0.5) | 16 | (0.4) |
| 悪心 | 1 | (0.5) | 10 | (0.3) | 11 | (0.3) |
| 嘔吐 | | | 11 | (0.3) | 11 | (0.3) |
| 下痢 | | | 5 | (0.1) | 5 | (0.1) |
| 腹痛 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| 口内炎 | 1 | (0.5) | | | 1 | (0.0) |
| 出血性胃潰瘍 | 1 | (0.5) | | | 1 | (0.0) |
| *便秘 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| *上腹部痛 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| *舌痛 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| *肛門周囲痛 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| *腸膀胱瘻 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 肝胆道系障害 | | | 16 | (0.5) | 16 | (0.4) |
| 肝機能異常 | | | 14 | (0.4) | 14 | (0.4) |
| 肝障害 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| 肝不全 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 1 | (0.5) | 11 | (0.3) | 12 | (0.3) |
| 発疹 | | | 7 | (0.2) | 7 | (0.2) |
| 湿疹 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| 蕁麻疹 | 1 | (0.5) | | | 1 | (0.0) |
| そう痒症 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| *紫斑 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 2 | (1.0) | 36 | (1.1) | 38 | (1.1) |
| 関節痛 | 2 | (1.0) | 24 | (0.7) | 26 | (0.7) |
| 背部痛 | | | 4 | (0.1) | 4 | (0.1) |
| 関節炎 | | | 3 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| 筋痛 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| 関節腫脹 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| *頸部痛 | | | 3 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| *四肢痛 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 腎及び尿路障害 | 152 | (76.8) | 1,915 | (56.7) | 2,067 | (57.9) |
| 排尿困難 | 144 | (72.7) | 1,121 | (33.2) | 1,265 | (35.4) |
| 頻尿 | 112 | (56.6) | 953 | (28.2) | 1,065 | (29.8) |
| 血尿 | 58 | (29.3) | 519 | (15.4) | 577 | (16.1) |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| | | | | | | |
|--------------|----|---------|-----|---------|-----|---------|
| 緊張性膀胱 | | | 177 | (5.2) | 177 | (5.0) |
| 膿尿 | 42 | (21.2) | 91 | (2.7) | 133 | (3.7) |
| 萎縮膀胱 | 37 | (18.7) | 13 | (0.4) | 50 | (1.4) |
| 尿閉 | 1 | (0.5) | 49 | (1.5) | 50 | (1.4) |
| 尿道痛 | 3 | (1.5) | 42 | (1.2) | 45 | (1.3) |
| 尿異常 | | | 39 | (1.2) | 39 | (1.1) |
| 尿失禁 | | | 24 | (0.7) | 24 | (0.7) |
| 膀胱痛 | | | 22 | (0.7) | 22 | (0.6) |
| 膀胱タンポナーデ | | | 12 | (0.4) | 12 | (0.3) |
| 膀胱炎様症状 | | | 12 | (0.4) | 12 | (0.3) |
| 切迫性尿失禁 | | | 11 | (0.3) | 11 | (0.3) |
| 夜間頻尿 | | | 7 | (0.2) | 7 | (0.2) |
| 膀胱不快感 | | | 5 | (0.1) | 5 | (0.1) |
| 尿道狭窄 | | | 5 | (0.1) | 5 | (0.1) |
| 尿意切迫 | | | 4 | (0.1) | 4 | (0.1) |
| 腎機能障害 | | | 4 | (0.1) | 4 | (0.1) |
| 膀胱出血 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| 蛋白尿 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 尿流量減少 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 腎不全 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| *膀胱痙縮 | | | 3 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| *膀胱尿管逆流 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 生殖系及び乳房障害 | 1 | (0.5) | 17 | (0.5) | 18 | (0.5) |
| 陰茎腫脹 | | | 3 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| 性器浮腫 | 1 | (0.5) | 2 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| 前立腺炎 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| 精巣上体圧痛 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 精巣上体腫大 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 陰茎痛 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 性器発疹 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| *会陰痛 | | | 4 | (0.1) | 4 | (0.1) |
| *亀頭包皮炎 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| 全身障害及び投与局所様態 | 69 | (34.8) | 762 | (22.6) | 831 | (23.3) |
| 発熱 | 67 | (33.8) | 726 | (21.5) | 793 | (22.2) |
| 倦怠感 | 2 | (1.0) | 42 | (1.2) | 44 | (1.2) |
| 悪寒 | 1 | (0.5) | 13 | (0.4) | 14 | (0.4) |
| 熱感 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| 疲労 | 1 | (0.5) | | | 1 | (0.0) |
| 注入部位紅斑 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| *疼痛 | | | 3 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| *浮腫 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| *胸痛 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| *歩行困難 | | | 2 | (0.1) | 2 | (0.1) |
| *冷感 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| *末梢性浮腫 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| | | | | | | |
|-----------------------|--|--|----|--------|----|--------|
| * 胸部不快感 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 臨床検査 | | | 45 | (1.3) | 45 | (1.3) |
| 尿中白血球陽性 | | | 15 | (0.4) | 15 | (0.4) |
| 白血球数増加 | | | 8 | (0.2) | 8 | (0.2) |
| 尿蛋白 | | | 8 | (0.2) | 8 | (0.2) |
| 尿中血陽性 | | | 7 | (0.2) | 7 | (0.2) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | | | 6 | (0.2) | 6 | (0.2) |
| C反応性蛋白増加 | | | 5 | (0.1) | 5 | (0.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | 4 | (0.1) | 4 | (0.1) |
| 尿中赤血球陽性 | | | 4 | (0.1) | 4 | (0.1) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | | 3 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| 血中尿素増加 | | | 3 | (0.1) | 3 | (0.1) |
| 体温上昇 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 白血球数減少 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 総蛋白増加 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| 血中カリウム減少 | | | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) |

* : 使用上の注意から予測できない副作用

(MedDRA/J ver. 9.0)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

臨床検査値異常発現状況

| 臨床検査値異常の種類 | | 承認時迄の試験 198例 | | 使用成績調査 3,375例 | | 計 3,573例 | | |
|------------|----------|-----------------|-----------|------------------|-------------|-------------|-------------|------|
| | | 異常数/実施数 | 発現率 (%) | 異常数/実施数 | 発現率 (%) | 異常数/実施数 | 発現率 (%) | |
| 尿所見 | 蛋白 | 53/178 | 29.8 | 445/1,943 | 22.9 | 498/2,121 | 23.5 | |
| | 糖 | 18/178 | 10.1 | 124/1,925 | 6.4 | 142/2,103 | 6.8 | |
| | 潜血 | 48/167 | 28.7 | 509/1,852 | 27.5 | 557/2,019 | 27.6 | |
| | 尿沈渣 | RBC | 69/181 | 38.1 | 599/2,175 | 27.5 | 668/2,356 | 28.4 |
| | | WBC | 107/181 | 59.1 | 1,199/2,175 | 55.1 | 1,306/2,356 | 55.4 |
| 腎機能 | BUN上昇 | 3/171 | 1.8 | 101/1,462 | 6.9 | 104/1,633 | 6.4 | |
| | クレアチニン増加 | 10/171 | 5.8 | 47/1,469 | 3.2 | 57/1,640 | 3.5 | |
| 肝機能 | AST増加 | 10/171 | 5.8 | 94/1,470 | 6.4 | 104/1,641 | 6.3 | |
| | ALT増加 | 12/171 | 7.0 | 115/1,465 | 7.8 | 127/1,636 | 7.8 | |
| | γ-GTP増加 | 8/157 | 5.1 | 67/915 | 7.3 | 75/1,072 | 7.0 | |
| | Al-P増加 | 4/171 | 2.3 | 202/1,252 | 16.1 | 206/1,423 | 14.5 | |
| | LDH増加 | 1/171 | 0.6 | 88/1,297 | 6.8 | 89/1,468 | 6.1 | |
| 血液・血清 | WBC異常 | 30/171 | 17.5 | 206/1,477 | 13.9 | 236/1,648 | 14.3 | |
| | RBC減少 | 16/171 | 9.4 | 140/1,474 | 9.5 | 156/1,645 | 9.5 | |
| | Hb減少 | 11/171 | 6.4 | 83/1,477 | 5.6 | 94/1,648 | 5.7 | |
| | Ht減少 | — | — | 180/1,454 | 12.4 | 180/1,454 | 12.4 | |
| | PLT減少 | — | — | 24/1,469 | 1.6 | 24/1,469 | 1.6 | |
| | 血液総蛋白低下 | — | — | 125/1,356 | 9.2 | 125/1,356 | 9.2 | |
| | 血沈異常 | 12/85 | 14.1 | — | — | 12/85 | 14.1 | |
| | Na異常 | — | — | 65/1,378 | 4.7 | 65/1,378 | 4.7 | |
| | K異常 | — | — | 90/1,383 | 6.5 | 90/1,383 | 6.5 | |
| Cl異常 | — | — | 111/1,345 | 8.3 | 111/1,345 | 8.3 | | |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は弱毒化した *Mycobacterium bovis* であり、通常の取り扱いにより医療従事者が感染することは考えられないが、生菌製剤であるので、無菌的技法で使用すべきであり、本剤の取り扱い時にはゴム手袋及びマスクをつけること。もし、誤って手指等の外傷部に本剤が接触したときは、外傷部を直ちにアルコール等で消毒すること。

14.1.2 懸濁の際は、バイアル内の本剤の乾燥状態を確かめた後、バイアル頭部のプラスチック製上ブタをはずし、ゴム栓及びその周辺をアルコール綿で消毒すること。本剤に添付の溶剤を注入し、しばらく（1分間）静置後静かに振って懸濁する。泡立っていると正確な用量の吸引ができなくなるため、泡立ちは避けること。バイアルから懸濁液の全量を注射筒に吸引し、日本薬局方生理食塩液を更に加え均等な BCG 希釈液とする。

14.1.3 本剤は懸濁後、すみやかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与に先立つ尿道カテーテルの挿入は尿路系に損傷を与えないよう、十分に注意して行うこと。もし、誤って損傷が生じたら本剤の注入は、7日から14日間間隔をあけて行うこと。[1.1 参照]

14.2.2 本剤の注入はできるだけゆっくりと行うこと。

14.3 薬剤廃棄時の注意

14.3.1 本剤と接触したすべての容器、器具等は煮沸消毒か、適切な消毒液等に浸し、消毒した後処分すること。[8.6 参照]

14.3.2 本剤注入後の最初の排尿の消毒の方法としては、例えば、排尿に半量の10%次亜塩素酸ナトリウム液（ハイポライト等）を加えて15分間置いておく方法などがある。なお、10%次亜塩素酸ナトリウム液を排尿に加えた際に塩素ガスが発生することがあるので、十分に換気を行うこと。[8.6 参照]

【解説】

- 14.1.1 本剤は弱毒菌であり、通常取扱により感染することは考えられないが、生菌であることを考慮して無菌的技法で使用し、本剤の取り扱い中はゴム手袋をつけ、また、本剤の飛沫を吸引しないようにマスクをつけることにした。もし、誤って手指等に本剤が付着したら、直ちにアルコール等で消毒しなければならない。
- 14.2.1 尿道カテーテル挿入時の損傷後の BCG 注入によると思われる、全身性 BCG 感染で死亡例が報告されている（米国）。もし損傷が生じたら、その損傷がなおるまで7日から14日間本剤の投与を延期すべきである。
- 14.2.2 本剤は膀胱尿管逆流が起こらないようできるだけゆっくりと注入すべきである。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく
情報

該当資料なし

(2) 非臨床試験に
基づく情報

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

BCG は中枢神経系、消化器系、循環系、生殖系には影響を及ぼさない。しかし、臨床試験において高い頻度で発熱がみられたためモルモットで発熱性否定試験を行ったところ、BCG 膀胱内注入後に体温の変化はみられなかった。(申請時資料)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{13, 14)}

LD₅₀ (mg/kg)

| | 皮下 | 経口 | 静脈内 | 腹腔内 | 膀胱内 |
|----------------------|--------|--------|-----|--------|------|
| マウス [†] ♂ | >6,400 | >6,400 | 566 | | |
| ♀ | | | 682 | | |
| モルモット [†] ♂ | >3,200 | >3,200 | 283 | | |
| ♀ | | | 283 | | |
| ラット ♂ | 1,600* | | | 1,600* | |
| ♀ | | | | | |
| ビーグル犬 ♀ | | | | | 160* |

* 技術的投与限界量で急性毒性を示さず

† 申請時資料

(2) 反復投与毒性試験^{15~19)}

1) ラット雌雄に 0.2、1.0 及び 5.0mg/kg を皮下に週 2 回、5 週間反復投与した結果は、1.0mg/kg 以上の投与で、雌雄とも血中好中球数の増加があり、雄では、1.0mg/kg 以上で、雌では 0.2mg/kg 以上で肝臓における Kupffer 細胞の腫脹が認められたことから、全身への無毒性量は、雄で 0.2mg/kg、雌では 0.2mg/kg を下回る量と判断された。また、イヌ雌に 80mg/kg 及び 160mg/kg (技術的投与限界量) を膀胱内に週 2 回、5 週間反復投与した結果、特記すべき変化はなかった。

2) ラットに 0.2、1.0 及び 5.0mg/kg を週 2 回、26 週間皮下に投与した結果、1.0mg/kg 以上の投与群で雌雄ともに血中の好中球の増加があり、0.2mg/kg 以上の投与群で脾臓に微小肉芽腫が認められたことから、BCG のラットに対する皮下投与による全身への無毒性量は、雌雄ともに 0.2mg/kg を下回る量と判断された。

3) イヌに 80 及び 160mg/kg を週 2 回、26 週間膀胱内に投与した結果、病理組織学的検査において、尿道及び膀胱粘膜下組織に BCG 投与に際して生じたと思われる粘膜の損傷部位から侵入した BCG により惹起されたと考えられる類上皮細胞集簇巣が観察されたが、いずれも限局的なものであった。それ以外に BCG に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の成績から、BCG は本試験条件下では、毒性を示さないものと判断された。

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|-----------------------------|--|
| (3) 遺伝毒性試験 | 該当資料なし |
| (4) がん原性試験 | 該当資料なし |
| (5) 生殖発生毒性試験 ¹⁹⁾ | <p>ラットを用い、0、0.2、1.0 及び 5.0mg/kg を、雄動物には交配前 63 日間、交配期間中及び同居雌動物の妊娠確認後剖検するまで、また、雌動物には交配前 14 日間及び交配期間中並びに交尾成立後妊娠 7 日まで、いずれも週 2 回皮下投与し、親動物の生殖能力及び胚・胎児の発生・分化に及ぼす影響について試験した。</p> <p>その結果、BCG の親動物に対する無毒性量は 0.2mg/kg、親動物の生殖能力及びに胚・胎児の発生・分化に対する無毒性量は 5mg/kg と推察された。</p> |
| (6) 局所刺激性試験 | 該当資料なし |
| (7) その他の特殊毒性 | 該当資料なし |

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 (1) 製剤：イムノブラダー®勝注用 80mg、イムノブラダー®勝注用 40mg
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
(2) 有効成分：生きたカルメット・ゲラン菌
生物由来製品、劇薬
2. 有効期間 有効期間：検定合格の日から 2 年
3. 包装状態での貯法 貯法：凍結を避け 10℃以下に保存
4. 取扱い上の注意 該当資料なし
5. 患者向け資材 患者向け医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：あり
6. 同一成分・同効薬 同一成分：乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1 人用）
同効薬：エピルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、シタラビン、マイトマイシン C、チオテパ
7. 国際誕生年月日 不明

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

イムノブラダー勝注用 80mg

| 履歴 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準 収載年月日 | 販売開始 年月日 |
|-----------------------------|----------------------------|------------------|----------------|----------------|
| 旧販売名 イムノブラダー 勝注用 | 1996年 7月10日 | (08AM) 0761 | 1996年 12月6日 | 1997年 3月3日 |
| 販売名変更 イムノブラダー 勝注用80mg | 2002年 10月8日 (代替新規承認) | 21400AMZ00619000 | 2003年 7月4日 | 2003年 8月20日 |

イムノブラダー勝注用 40mg

| 履歴 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準 収載年月日 | 販売開始 年月日 |
|--------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| イムノブラダー 勝注用40mg | 2002年 10月8日 | 21400AMZ00618000 | 2004年 6月25日 | 2004年 9月21日 |

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2021年6月30日

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第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10年（1996年7月10日～2006年7月9日）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品 コード (YJコード) | HOT(9桁) 番号 | レセプト電算 処理システム 用コード |
|--------------------|---------------------------|-------------------------|---------------|--------------------------|
| イムノブラダー 膀胱用80mg | 6391700X4026 | 6391700X4026 | 116542502 | 620002411 |
| イムノブラダー 膀胱用40mg | 6391700X3020 | 6391700X3020 | 116272102 | 620002333 |

14. 保険給付上の注意

乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）の保険適用上の取り扱い

（平成 16 年 6 月 25 日保医発第 0625001 号厚生労働省保険局医療課長通知）

- (1) 本剤の使用上の注意において、「本剤の投与は緊急時に十分措置できる医療施設及び膀胱癌の治療に十分な経験を持つ医師の下で、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。」とされているので、このような場合に限り算定できるものであること。
- (2) 使用上の注意に「浸潤性の膀胱癌（組織学的深達度 T₂以上）は本剤の適用外であるので、投与前に必ず生検等を実施し、浸潤性ではないことを確認してから投与を開始すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) L. J. Old, et al. : Nature, 184 : 291~292, 1959 (PMID:14428599)
- 2) A. Morales, et al. : The Journal of Urology, 116 : 180~183, 1976 (PMID:820877)
- 3) 赤座 英之ら : 日本泌尿器科学会雑誌, 80 : 167~174, 1989 (PMID:2747081)
- 4) 赤座 英之ら : 日本泌尿器科学会雑誌, 83 : 183~189, 1992 (PMID:1556836)
- 5) 亀山 周二ら : BCG 免疫療法研究会会誌, 11 : 95~100, 1987
- 6) 池田 のりこら : BCG・BRM 療法研究会会誌, 16 : 55~64, 1992
- 7) T. L. Ratliff : EORTC Genitourinary Group Monograph 6 : 107~122, 1989
- 8) 赤座 英之ら : BCG 免疫療法研究会会誌, 15 : 69~75, 1991
- 9) T. L. Ratliff, et al. : Cancer Research, 47 : 1762~1766, 1987 (PMID:3545453)
- 10) 渋谷 清ら : BCG・BRM 療法研究会会誌, 16 : 103~105, 1992
- 11) 戸井田 一郎ら : BCG・BRM 療法研究会会誌, 18 : 105~107, 1994
- 12) 白石 恵子ら : BCG 免疫療法研究会会誌, 12 : 13~18, 1988
- 13) 畔上 二郎ら : 医薬品研究, 24 : 1335~1338, 1993
- 14) 勝村 英夫ら : 医薬品研究, 25 : 37~42, 1994
- 15) 関 剛幸ら : 医薬品研究, 24 : 1339~1368, 1993
- 16) 勝村 英夫ら : 医薬品研究, 25 : 43~56, 1994
- 17) 関 剛幸ら : 医薬品研究, 24 : 1369~1388, 1993
- 18) 勝村 英夫ら : 医薬品研究, 25 : 57~67, 1994
- 19) 高島 宏昌ら : 医薬品研究, 25 : 25~36, 1994

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|---------------------|-------|
| 1. 主な外国での発売 状況 | 該当しない |
| 2. 海外における臨床 支援情報 | 該当しない |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に
際して臨床判断を
行うにあたっての
参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブ
の通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

日本化薬 医療関係者向け情報サイト
<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>



| | |
|----------|---------|
| 文献請求 No. | IB-10-B |
|----------|---------|

日本化薬 医療関係者向け情報サイト
<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2024年4月作成
IPIDI061202-BNALE