

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

その他の生物学的製剤  
抗悪性腫瘍剤

## イムノブラダ<sup>®</sup>膀胱注用80mg イムノブラダ<sup>®</sup>膀胱注用40mg

Immunobladder<sup>®</sup> intravesical 80mg・40mg

乾燥BCG膀胱内用（日本株）「生物学的製剤基準」

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（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	80mg・40mg
一 般 名	和名：乾燥 BCG 膀胱内用（日本株） 洋名：Freeze-dried BCG intravesical (Japan)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2002年10月8日 薬価基準収載年月日：80mg 2004年7月9日 40mg 2004年6月25日 発 売 年 月 日：80mg 2004年11月1日 40mg 2004年9月21日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元 日本ビーシージ製造株式会社 発 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 医薬事業本部 営業本部 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 <a href="http://mink.nipponkayaku.co.jp/">http://mink.nipponkayaku.co.jp/</a>

本 I F は 2015 年 11 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### 【I Fの作成】

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 【I Fの発行】

- ①「I F記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

# 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・製剤学的特性……………1

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………4
2. 製剤の組成……………4
3. 注射剤の調製法……………5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………5
5. 製剤の各種条件下における安定性……………5
6. 溶解後の安定性……………5
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………6
8. 生物学的試験法……………6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………6
10. 製剤中の有効成分の定量法……………6
11. 力価……………6
12. 混入する可能性のある夾雑物……………6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………6
14. その他……………6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………7
2. 用法及び用量……………7
3. 臨床成績……………9

## 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……………14
2. 薬理作用……………14

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………15
2. 薬物速度論的パラメータ……………15
3. 吸収……………16
4. 分布……………16
5. 代謝……………16
6. 排泄……………17
7. トランスポーターに関する情報……………17
8. 透析等による除去率……………17

## 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……………18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………19
5. 慎重投与内容とその理由……………19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………20
7. 相互作用……………20
8. 副作用……………21
9. 高齢者への投与……………25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………26
11. 小児等への投与……………26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………26
13. 過量投与……………26
14. 適用上の注意……………26

15. その他の注意	26
16. その他	26

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	27

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
12. 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	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	31

#### XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

#### XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

#### XIII. 備考

その他の関連資料	34
----------	----



# 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<sup>1)</sup>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の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。

そのような状況の下で、1976 年カナダ、クィーンズ大学の A. Morales ら<sup>2)</sup>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、高い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)。

また新しい剤型として 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。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 膀胱内注入により表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌に高い有効率を示す。(V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 の項参照)<sup>3,4)</sup>
- (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. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 の項参照)<sup>3,4)</sup>
- (3) BRM (=Biological Response Modifier) として作用する。(VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 の項参照)

## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	イムノブラダー <sup>®</sup> 膀胱注用 80mg イムノブラダー <sup>®</sup> 膀胱注用 40mg
(2) 洋名	Immunobladder <sup>®</sup> intravesical 80mg Immunobladder <sup>®</sup> 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)
(2) 洋名 (命名法)	Freeze-dried BCG intravesical (Japan)
(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)	該当しない
6. 慣用名、別名、 略号、記号番号	BCG
7. CAS登録番号	該当しない



# 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	吸湿性あり
(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. 5. 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	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
4. 有効成分の定量法	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、規格及び性状

1) 区別：用時溶剤に懸濁して用いる凍結乾燥品。

2) 規格：

本剤は、1バイアル中に次の成分及び分量を含有する凍結乾燥製品である。なお、溶剤として日本薬局方生理食塩液1アンフルを添付してある。

成分		含量	
		80mg製剤	40mg製剤
有効成分	生きたカルメット・ゲラン菌（BCG） （含水量70%の湿菌として）	80mg	40mg
添加物	安定剤 局外規 L-グルタミン酸ナトリウム	140mg	70mg
添付溶剤	日本薬局方 生理食塩液	2mL	1mL

3) 性状：溶剤を加えるとき、白色ないし淡黄色の混濁した液剤となる。

### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等<sup>5)</sup>

試験項目	規格
含湿度試験	3.4%以下
pH試験	5.5～7.0
浸透圧比	1.05～1.16
染色試験	BCG以外のものを認めない
無菌試験	生物学的製剤基準一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合する。
菌量測定試験	検体を生理食塩液で希釈したものを試料とし、分光光度計を用いて波長470nm光路長10mmで吸光度を測定するとき、その値はそれぞれの分光光度計ごとに定められた値以下である。
力価試験	定量培養による生菌単位測定法によって測定したとき、適合する。

### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分として、1バイアル中に次の成分分量を含有する。

規格	生きたカルメット・ゲラン菌 （含水量70%の湿菌として）
80mg製剤	80mg
40mg製剤	40mg

本品は製造工程でウシ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

(2) 添加物

安定剤として、1バイアル中に次の成分分量を含有する。

規格	局外規 L-グルタミン酸ナトリウム
80mg製剤	140mg
40mg製剤	70mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

添付溶剤として、1アンプル中に次の成分分量を含有する。

規格	日本薬局方 生理食塩液
80mg製剤	2mL
40mg製剤	1mL

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

[80mg 製剤]

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を更に加えて均等なBCG希釈液を調製する。

[40mg 製剤]

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を更に加えて均等なBCG希釈液を調製する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

懸濁後のBCGは凝集する性質をもち、不均等な懸濁液となりやすいので、懸濁後はすみやかに使用し、残液は滅菌後廃棄する。

5. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性(生菌数)

保存条件	保存期間	保存形態	結果*
10℃以下	2年	褐色バイアル	78.7
37℃	1カ月	褐色バイアル	67.7
光120万Lux・hr(25℃)	1カ月	褐色バイアル	93.0

※：製造直後の生菌数に対する平均の%

6. 溶解後の安定性

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に注意し、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

希釈直後の生菌数に対する平均の%

## IV. 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当しない
8. 生物学的試験法	生物学的製剤基準による
9. 製剤中の有効成分 の確認試験法	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
10. 製剤中の有効成分 の定量法	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
11. 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。
12. 混入する可能性のある 夾雑物	該当資料なし
13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器 に関する情報	該当しない
14. その他	該当しない

# 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

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤は癌の予防薬ではない。
- (2) 浸潤性の膀胱癌（組織学的深達度T<sub>2</sub>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。
- (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。

設定理由

- (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。
- (2) 浸潤性の膀胱癌（T<sub>2</sub>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。
- (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。

## 2. 用法及び用量

### 1) 薬剤の調製

#### [80mg 製剤]

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を更に加えて均等なBCG希釈液を調製する。

#### [40mg 製剤]

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を更に加えて均等な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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

他の疾患のため抗菌剤療法を行っている患者は、その療法が終わるまで本剤の投与は延期すべきである。

設定理由

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は投与すべきでない。

## V. 治療に関する項目

### 投与経路

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）

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

### 投与时

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。

（解説）

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播種性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、その損傷が治るまで7日から14日間本剤の注入を延期すべきである。

### 投与速度

本剤の注入はできるだけゆっくりと行うこと。

（解説）

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。

### 排尿時

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。

（解説）

本剤の適用者は高齢者が多いので、安全に十分に配慮すること。

### 排尿処理

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。

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。

（解説）

注入後、最初の2時間の尿にBCGが大部分排出されることがわかっている<sup>13)</sup>。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果<sup>3,4)</sup>

国内で東京大学他計 27 施設で行われた臨床成績の概要は、次のとおりである。

	症例数	CR <sup>a)</sup>	PR <sup>b)</sup>	有効例数 (CR+PR)	有効率 %
		例数 (%)	例数 (%)		
表在性膀胱癌	150	99 (66.0)	34 (22.7)	133	88.7
膀胱上皮内癌 <sup>※</sup>	43	34 (79.1)	5 (11.6)	39	90.7
計	193	133 (68.9)	39 (20.2)	172	89.1

※：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

## V. 治療に関する項目

### (3) 臨床薬理試験<sup>6)</sup>

表在性膀胱癌(Ta、T1)及び膀胱上皮内癌(CIS)を有する患者に対して、BCG 40、80、120 及び 160mg 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。

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。

[亀山 周二ら：BCG免疫療法研究会会誌 第 11 巻 95～100, 1987]

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

##### [80mg 製剤]

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。

##### [40mg 製剤]

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。



(4) 探索的試験<sup>3)</sup>

表在性膀胱癌 (Ta、T1) 及び膀胱上皮内癌 (CIS) を有する患者に対して、BCG 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。

用量については、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がみられなかった（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。

[赤座 英之ら：日本泌尿器科学会雑誌 第 80 巻 2 号 167～174, 1989]

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

[80mg 製剤]

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。

[40mg 製剤]

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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量  
反応試験

(4) 探索的試験 の項参照

2) 比較試験

承認条件に基づく市販後臨床試験を実施し、提出中。

〔(6) 治療的使用 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要の項参照〕

3) 安全性試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 4) 患者・病態別試験<sup>3,4)</sup>

#### 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	43	30 (69.8)	39 (90.7)
	無	92	66 (71.7)	83 (90.2)

#### 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	58	37 (63.8)	50 (86.2)
	再発	135	96 (71.1)	122 (90.4)

#### 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	31	24 (77.4)	26 (83.9)
	多発	118	74 (62.7)	106 (89.8)
	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	90	65 (72.2)	84 (93.3)
	1cm以上3cm未満	44	25 (56.8)	35 (79.5)
	3cm以上	11	5 (45.5)	10 (90.9)
	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

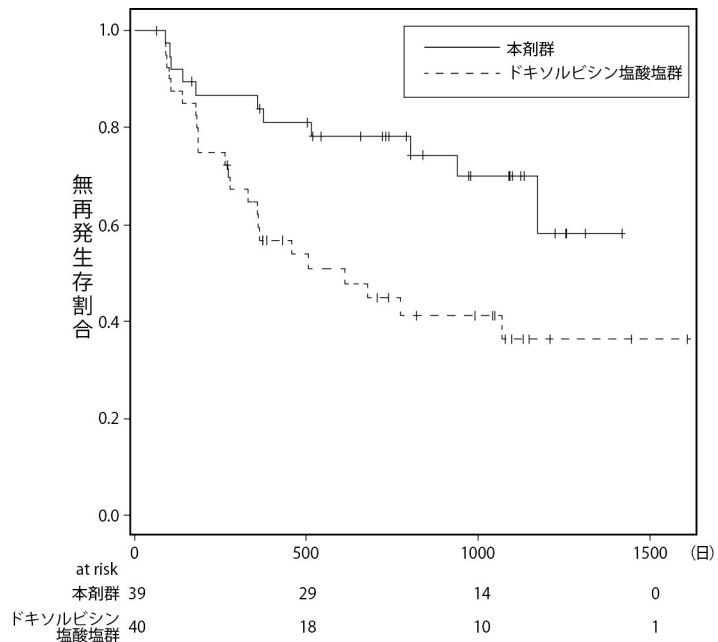
(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査  
(特別調査)・製造販売後臨床試験  
(市販後臨床試験)

表在性膀胱癌患者を対象とした TURBT 後の補助療法の臨床試験

表在性膀胱癌(単発かつ初発例及び異型度 G3 症例を除く)に対する、TURBT 実施後の補助療法における、本剤の有効性を検討することを目的として、本剤群 39 例(80mg を週 1 回、6 回膀胱内投与)及びドキソルビシン塩酸塩群 40 例(20mg/40mL を週 1 回、2 回膀胱内投与後、2 週間毎に 1 回、7 回膀胱内投与し、さらに月 1 回、8 回投与)の無作為化比較試験が行われた。本試験では、事前に計画されていない中間解析が行われた結果、非再発率は本剤群で 71.8% (95%信頼区間 : 55.1%、85.0%)、ドキソルビシン塩酸塩群で 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)。

ただし、本中間解析における有意水準の設定根拠は不明であるため、本剤の有効性について統計学的に意味を示すことはできない。



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)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

「承認条件 : 本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査を実施し、その結果を報告すること。また、経尿道的切除術(TUR-Bt)実施後の本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、本剤と他の適当な類似薬との比較臨床試験を行い、その結果を報告すること。」

以上、承認条件に基づく市販後臨床試験を実施し、提出中。(平成 25 年 1 月現在)

# 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 <sup>7,8)</sup>	<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、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<sup>9)</sup></p> <p>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著明に抑制し、実験終了時に行った組織学的検査で移植局所周囲に著明な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・測定法	
(1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし
(2) 最高血中濃度到達時間	該当資料なし
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	該当資料なし
(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	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) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収	<p>&lt;参考&gt; BCG 膀胱注 30 分後のマウス膀胱への BCG 付着試験</p> <p>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、健全上皮には付着しなかった。</p>
4. 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	<p>&lt;参考&gt;</p> <p>1) ビーグル犬膀胱内大量注入 BCG の各臓器内分布<sup>10)</sup></p> <p>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。</p> <p>2) モルモットにおける経口投与 BCG の体内分布</p> <p>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。</p>
5. 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 (CYP450 等) の分子種	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比率	該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	BCGを膀胱内に注入したとき、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。 <sup>13)</sup> <b>&lt;参考&gt;モルモットに経口投与したBCGの糞便への排泄<sup>12)</sup></b> 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日以降は全く検出されなかった。
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	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. 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。

(解説)

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必要がある。

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。

(解説)

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。

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)

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 (原則禁忌を含む)

#### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. AIDS、白血病、悪性リンパ腫等併発疾患により、又は抗癌療法(例えば細胞傷害性薬剤療法、放射線照射)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  
[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. HIV キャリア及び免疫抑制量のステロイド剤又は他の免疫抑制剤を投与している患者  
[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。]
3. 活動性の結核症が明白である患者  
[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。]
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  
[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。]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人  
[本剤の動物における生殖試験は妊娠前及び妊娠初期投与試験のみ実施し、それ以降は実施されていない。また、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。]
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。]

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。]
- (2) 薬剤アレルギーを起こしたことがある患者

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (5) 本剤の使用開始に先立ちツベルクリン反応試験を実施しておくことが望ましい。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

#### 相互作用

##### (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 免疫抑制量の 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)	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。

#### (2) 併用注意とその理由

##### (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。	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。

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

## 副作用

承認時まで実施された臨床試験において、対象症例 198 例中の自他覚症状の発現率は 78.3% (155 例) であった。

また、使用成績調査において、対象症例 3,431 例中の自他覚症状の発現率は 64.4% (2,210 例) であった。

臨床試験及び市販後調査から得られた副作用の内容は次のとおりである (頻度不明を含む)。

## (2) 重大な副作用と初期症状

## (1) 重大な副作用

## 1) BCG 感染

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。

## 播種性 BCG 感染

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。

## 局所性 BCG 感染

投与局所の膀胱及び管腔等で連続する尿管、腎盂、腎、前立腺、精巣上体等での BCG 感染が報告されている。

## 異所性 BCG 感染

動脈瘤等での異所性 BCG 感染が報告されている。

## 2) 間質性肺炎

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。

## 3) 全身性遅延型過敏性反応

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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。)

### 4) 萎縮膀胱

本剤の投与中に、萎縮膀胱をきたした症例が認められている。

### 5) 腎不全

腎不全等の重篤な腎障害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。

### 6) ライター症候群(結膜炎、多発性関節炎等)

本剤の投与中に、ライター症候群をきたした症例が認められている。

### (3) その他の副作用

#### (2) その他の副作用

	10%以上又は頻度不明	10%未満
泌尿器 注1)	排尿痛 (32.9%) 頻尿 (29.2%) 肉眼的血尿 (15.7%) ----- 尿蛋白 (22.9%) 尿沈渣〔赤血球〕 (28.6%) 尿潜血 (27.8%) 尿沈渣〔白血球〕 (55.4%)	尿道痛、尿混濁、排尿困難 膀胱タンポナーデ(膀胱内血腫による)、尿道狭窄、残尿感、膀胱容量減少、切迫性尿失禁 ----- 尿糖
生殖器 注2)		陰茎浮腫
腎臓 注3)		血清クレアチニン上昇 血中尿素窒素量上昇
肝臓 注4)	肝機能検査値異常 [Al-P上昇 (14.6%)]	肝機能障害 肝機能検査値異常 [AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、LDHの上昇]
血液	白血球数の増加又は減少 (14.1%) ヘマトクリット減少 (12.5%) 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、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)		発疹、皮疹 蕁麻疹
精神神経系		頭痛、頭重感 倦怠感
呼吸器		肺炎、咳嗽
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎 ストレス性胃潰瘍による出血
発熱 注6)	発熱 (21.7%)	悪寒戦慄、体熱感
その他 注7)		関節痛、腰痛、筋肉痛 下腹部痛、下腹部重圧感 鼠径部リンパ節腫脹 結膜炎、消耗、衰弱

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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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

(4) 項目別副作用発  
現頻度及び臨床  
検査値異常一覧

自他覚症状発現状況

		承認時までの 臨床試験 <sup>3,4)</sup> 198例		使用成績調査 3,431例		計* 3,629例	
自他覚症状発現例数		155	78.3%	2,210	64.4%	2,365	65.2%
尿 路 系	排尿痛	114	57.6	1,078	31.4	1,192	32.9
	尿道痛	3	1.5	48	1.4	51	1.4
	頻尿	112	56.6	948	27.7	1,060	29.2
	肉眼的血尿	58	29.3	510	14.9	568	15.7
	尿混濁	42	21.2	110	3.2	152	4.2
	排尿困難	30	15.2	37	1.1	67	1.9
	膀胱タンポナーデ(膀胱内血腫)			9	0.3	9	0.3
	尿道狭窄			4	0.1	4	0.1
	切迫性尿失禁			30	0.9	30	0.8
	残尿感	1	0.5	45	1.3	46	1.3
	膀胱容量減少	37	18.7			37	1.0
	萎縮膀胱			6	0.2	6	0.2
	肉芽腫性膀胱炎	4	2.0	27	0.8	31	0.9
	生 殖 器	陰茎浮腫	1	0.5	6	0.2	7
前立腺炎		1	0.5	7	0.2	8	0.2
精巣上体炎				9	0.3	9	0.3
腎	腎不全			1	0.03	1	0.03
肝	肝機能障害			16	0.5	16	0.4
消 化 管	食欲不振	2	1.0	22	0.6	24	0.7
	下腹部痛、下腹部重圧感	3	1.5	62	1.8	65	1.8
	悪心	1	0.5	9	0.3	10	0.3
	嘔吐			11	0.3	11	0.3
	下痢			5	0.1	5	0.1
	口内炎	1	0.5			1	0.03
	ストレス性胃潰瘍による出血	1	0.5			1	0.03
呼 吸 器	肺炎	1	0.5	1	0.03	2	0.1
	間質性肺炎			1	0.03	1	0.03
	咳嗽			3	0.1	3	0.1
全 身	発熱	67	33.8	719	21.0	786	21.7
	悪寒戦慄	1	0.5	13	0.4	14	0.4
	頭痛			9	0.3	9	0.3
	倦怠感	2	1.0	40	1.2	42	1.2
	消耗、衰弱	1	0.5			1	0.03
筋 ・ 骨 格 系	関節痛(炎)	2	1.0	25	0.7	27	0.7
	ライター症候群			3	0.1	3	0.1
	腰痛			5	0.1	5	0.1
	筋肉痛			2	0.1	2	0.1
皮 膚 ・ 粘 膜	発疹、皮疹	1	0.5	7	0.2	8	0.2
	蕁麻疹	1	0.5			1	0.03
	結膜炎			6	0.2	6	0.2

\*: 自発報告は含まれていない

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

		承認時までの 臨床試験 198例		使用成績調査 3,431例		計 3,629例	
尿	蛋白	53/178	29.8	441/1,975	22.3	494/2,153	22.9
	糖	18/178	10.1	126/1,958	6.4	144/2,136	6.7
	RBC	69/181	38.1	612/2,201	27.8	681/2,382	28.6
	潜血	48/167	28.7	522/1,885	27.7	570/2,052	27.8
	WBC	107/181	59.1	1,212/2,200	55.1	1,319/2,381	55.4
腎機能	BUN上昇	3/171	1.8	95/1,468	6.5	98/1,639	6.0
	血清クレアチニン上昇	10/171	5.8	44/1,476	3.0	54/1,647	3.3
肝機能	GOT上昇	10/171	5.8	92/1,477	6.2	102/1,648	6.2
	GPT上昇	12/171	7.0	110/1,475	7.5	122/1,646	7.4
	γ-GTP上昇	8/157	5.1	66/922	7.2	74/1,079	6.9
	Al-P上昇	4/171	2.3	204/1,257	16.2	208/1,428	14.6
	LDH上昇	1/171	0.6	86/1,306	6.6	87/1,477	5.9
血液・血清	WBC異常	30/171	17.5	204/1,485	13.7	234/1,656	14.1
	RBC減少	16/171	9.4	147/1,484	9.9	163/1,655	9.9
	Hb減少	11/171	6.4	81/1,486	5.5	92/1,657	5.6
	Ht減少			183/1,465	12.5	183/1,465	12.5
	PLT減少			23/1,479	1.6	23/1,479	1.6
	血液総蛋白低下			127/1,362	9.3	127/1,362	9.3
	血沈異常	12/85	14.1			12/85	14.1
	Na異常			66/1,385	4.8	66/1,385	4.8
	K異常			89/1,391	6.4	89/1,391	6.4
Cl異常			112/1,351	8.3	112/1,351	8.3	

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌は高齢者に多く発生するが、副作用及び臨床検査値異常については高齢者に特に高率に発現する傾向はみられていない。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- (1) 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、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ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、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。
- (2) 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ため、母体に対する本剤の重要性を考慮に入れて授乳を中止すべきか又は、本剤の投与を止めるかどうかを決定すべきである。

### 11. 小児等への投与

#### 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（2）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 臨床検査値異常発現状況」の項を参照

### 13. 過量投与

該当資料なし

### 14. 適用上の注意

#### 適用上の注意

- (1) 本剤は弱毒化した *Mycobacterium bovis* であり、通常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、生菌製剤であるため、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。
- (2) 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。

### 15. その他の注意

該当資料なし

### 16. その他

該当資料なし



# IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験<sup>14)</sup>

(1) 薬効薬理試験  
(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

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。

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>15~17)</sup>

LD50 (mg/kg)

	皮下	経口	静脈内	腹腔内	膀胱内
マウス ♂	>6400	>6400	566		
マウス ♀			682		
モルモット ♂	>3200	>3200	283		
モルモット ♀			283		
ラット ♂	*1600			*1600	
ラット ♀					
ビーグル犬♀					*160

\*技術的投与限界量で急性毒性を示さず

(2) 反復投与毒性試験<sup>18~22)</sup>

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。

以上の成績からは、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) 生殖発生毒性試験<sup>22)</sup>

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。  
その結果、BCGの親動物に対する無毒性量は 0.2mg/kg、親動物の生殖能力並びに胚・胎児の発生・分化に対する無毒性量は 5mg/kg と推察された。

### (4) 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	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：検定合格日から2年（最終有効年月日はバイアル及び外箱に記載）
3. 貯法・保存条件	貯法：凍結を避け10℃以下に保存
4. 薬剤取扱い上の注意	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	1) 本剤は懸濁後、すみやかに使用すること。 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。添付溶剤（日本薬局方生理食塩液）アンプルは、頸部をアルコール綿で清拭し、カットマークを上にして正しく反対側に折って開口する。 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。
(2) 薬剤交付時の取扱いについて （患者等に留意すべき必須事項等）	くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	「VIII.-14. 適用上の注意」の項参照
5. 承認条件等	本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査を実施し、その結果を報告すること。また、経尿道的切除術（TUR-Bt）実施後の本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、本剤と他の適当な類似薬との比較臨床試験を行い、その結果を報告すること。
6. 包装	[80mg 製剤] 80mg 入バイアル 1瓶 （添付溶剤：日本薬局方生理食塩液 2mL 入アンプル） [40mg 製剤] 40mg 入バイアル 1瓶 （添付溶剤：日本薬局方生理食塩液 1mL 入アンプル）

## X. 管理的事項に関する項目

### 7. 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	——	——

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：乾燥BCGワクチン（経皮用）

同効薬：乾燥BCG膀胱内用（コンノート株）、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

### 9. 国際誕生年月日

該当資料なし

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

<製造販売承認年月日>

イムノブラダー®勝注用 80mg・40mg：2002年10月8日

<承認番号>

イムノブラダー®勝注用 80mg：21400AMZ00619000

イムノブラダー®勝注用 40mg：21400AMZ00618000

### 11. 薬価基準収載年月日

2004年7月9日（イムノブラダー®勝注用 80mg）

2004年6月25日（イムノブラダー®勝注用 40mg）

### 12. 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

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 14. 再審査期間

10年（平成18年7月9日満了）

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

### 16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
イムノブラダー® 勝注用80mg	116542502	6391700X4026	620002411
イムノブラダー® 勝注用40mg	116272102	6391700X3020	620002333

17. 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) 本製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T<sub>2</sub>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。」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
- 2) A. Morales, et al. : The Journal of Urology, 116 : 180~183, 1976
- 3) 赤座 英之ら : 日本泌尿器科学会雑誌, 80 : 167~174, 1989
- 4) 赤座 英之ら : 日本泌尿器科学会雑誌, 83 : 183~189, 1992
- 5) 渋谷 清ら : 社内資料
- 6) 亀山 周二ら : BCG免疫療法研究会会誌, 11 : 95~100, 1987
- 7) 池田 のりこら : BCG・BRM療法研究会会誌, 16 : 55~64, 1992
- 8) T. L. Ratliff : EORTC Genitourinary Group Monograph 6 : 107~122, 1989
- 9) 赤座 英之ら : BCG免疫療法研究会会誌, 15 : 69~75, 1991
- 10) T. L. Ratliff, et al. : Cancer Research, 47 : 1762~1766, 1987
- 11) 渋谷 清ら : BCG・BRM療法研究会会誌, 16 : 103~105, 1992
- 12) 白石 恵子ら : BCG免疫療法研究会会誌, 12 : 13~18, 1988
- 13) 戸井田 一郎ら : BCG・BRM療法研究会会誌, 18 : 105~107, 1994
- 14) 楠美 栄子ら : 社内資料
- 15) 川崎 二郎ら : 社内資料
- 16) 畔上 二郎ら : 医薬品研究, 24 : 1335~1338, 1993
- 17) 勝村 英夫ら : 医薬品研究, 25 : 37~42, 1994
- 18) 関 剛幸ら : 医薬品研究, 24 : 1339~1368, 1993
- 19) 勝村 英夫ら : 医薬品研究, 25 : 43~56, 1994
- 20) 関 剛幸ら : 医薬品研究, 24 : 1369~1388, 1993
- 21) 勝村 英夫ら : 医薬品研究, 25 : 57~67, 1994
- 22) 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<br>状況   | 該当しない |
| 2. 海外における臨床<br>支援情報 | 該当しない |

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし





文献請求 No.	IB-10
----------	-------

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

2015年11月作成  
IB-10-DAI-201511-6-1-00