

貯 法：凍結を避け10℃以下に保存

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）

日本標準商品分類番号

876391

その他の生物学的製剤
抗悪性腫瘍剤

	80mg製剤	40mg製剤
承認番号	21400AMZ00619000	21400AMZ00618000
薬価基準取年月	2004年7月	2004年6月
販売開始年月	2004年11月	2004年9月

生物由来製品
劇 薬
処方箋医薬品*注)

イムブラダ® 膀胱注用80mg イムブラダ® 膀胱注用40mg

Immunobladder® intravesical 80mg・40mg
乾燥BCG膀胱内用(日本株)「生物学的製剤基準」

【 警 告 】

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。
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。
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。

【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。]

【 組 成 ・ 性 状 】

1. 組成

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アンプルを添付してある。

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	2 mL	1 mL

本剤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。

2. 性状

本剤は、褐色バイアルに密封された凍結乾燥製剤である。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剤となる。

pH及び浸透圧比

pH	浸透圧比
5.5~7.0	1.05~1.16

注)浸透圧比：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

【 効 能 ・ 効 果 】

表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌

<効能・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。
- (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。

【 用 法 ・ 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)2 mL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)1 mL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。

<用法・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。

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)でも注射としてはならない。

投与时：本剤の投与に先立って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。

投与速度：本剤の注入はできるだけゆっくりと行うこと。

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。

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。

【使用上の注意】

1. 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

2. 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。

3. 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(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。

4. 副作用

承認時までに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)。

(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。

(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。

(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。

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。

5. 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。

6. 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ため、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。

7. 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)。

8. 適用上の注意

(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。

【薬物動態】¹⁾²⁾

BCGは膀胱内注入の場合、正常な膀胱にはほとんど付着しないが、膀胱腫瘍により、あるいは、生検又はカテーテル挿入により損傷を受けた場合は、その損傷の場所に付着し、そこである程度増殖し、リンパ流を介して所属リンパ節に運ばれ、ある程度増殖し、さらに遠隔リンパ節や臓器に分布すると考えられるが、その間BCGはマクロファージに貪食され、その結果Tリンパ球のBCG抗原特異感作が成立し、リンフォカインを産生放出する。これによって活性化されたマクロファージがBCGを貪食・溶菌・分解するものと考えられる。

【臨床成績】

1. 臨床成績³⁾⁴⁾

国内で東京大学他計27施設で行われた臨床試験の概要は次のとおりである。

	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	150	99(66.0)	34(22.7)	133	88.7
膀胱上皮内癌*	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

2. 臨床試験における副作用³⁾⁴⁾

承認時までに実施された臨床試験において、対象症例198例(表在性膀胱癌154例、膀胱上皮内癌44例)中の自覚症状の発現率は78.3%(155例)、発現しなかった症例は21.7%(43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57.6%、頻尿56.6%、肉眼的血尿29.3%、尿混濁21.2%、排尿困難15.2%であった。その他、膀胱容量減少18.7%、発熱33.8%、尿蛋白29.8%、尿潜血28.7%、尿沈渣[赤血球]38.1%、尿沈渣[白血球]59.1%等であった。

3. 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。

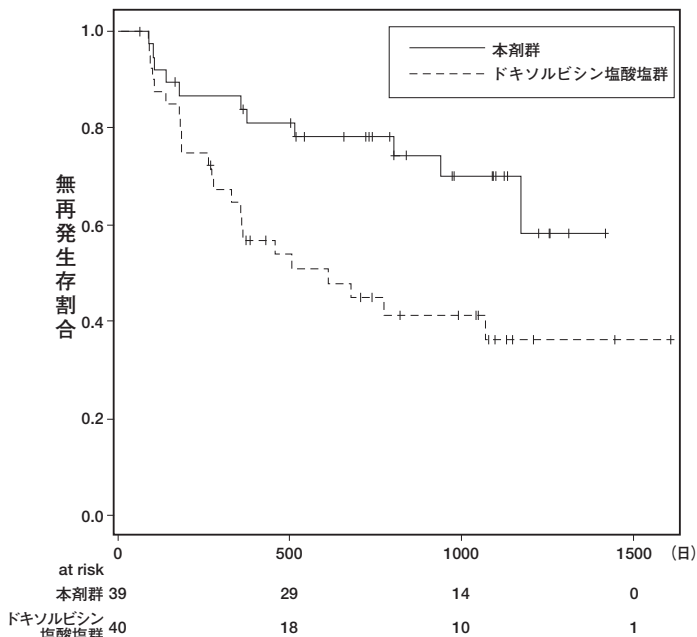


図 無再発生存曲線（本剤群対ドキソルビシン塩酸塩群）
（カットオフ日：2003年3月31日）

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性⁵⁾

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。

2. 作用機序⁶⁾⁷⁾

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。

【取扱い上の注意】

- 本剤は懸濁後、すみやかに使用する。
- 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く。

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。

【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。

【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 2 mL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 1 mL入アンプル）

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 渋谷 清, 他: BCG・BRM療法研究会会誌, 16, 103~105, 1992
- 2) T. L. Ratliff, et al.: Cancer Research, 47, 1762~1766, 1987
- 3) 赤座英之, 他: 日本泌尿器科学会雑誌, 80, 167~174, 1989
- 4) 赤座英之, 他: 日本泌尿器科学会雑誌, 83, 183~189, 1992
- 5) 赤座英之, 他: BCG免疫療法研究会会誌, 15, 69~75, 1991
- 6) 池田のりこ, 他: 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

※<文献請求先>

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

（住所）〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

（TEL）0120-505-282（フリーダイヤル）

製造販売元



日本ビーシージー製造株式会社
東京都清瀬市松山三丁目1番5号

※発売元



日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号