

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（1998年9月）に準拠して作成

その他の生物学的製剤、抗悪性腫瘍剤

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品

イムシスト[®]膀胱用81mg
IMMUCYST[®]

乾燥 BCG 膀胱内用（コンノート株）

剤形	用時溶解して使用する外用剤(凍結乾燥品)
規格・含量	1バイアル中 BCG・コンノート株(乾燥菌体重量として)81mg 含有
一般名	和名：乾燥 BCG 膀胱内用（コンノート株） 洋名：Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)・Connaught strain
製造販売承認年月日	承認年月日：2007年(平成19年)12月18日
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日：2002年(平成14年)12月6日 発売年月日：2003年(平成15年)10月22日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売：サノフィ・アベンティス株式会社 提携：Sanofi pasteur
担当者の連絡先・電話番号・FAX 番号	

本 I F は 2012 年 1 月 作成の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	9. 生物学的試験法	7
2. 製品の特徴及び有用性	1	10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
II. 名称に関する項目		11. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 販売名	3	12. 力価	8
(1) 和名	3	13. 容器の材質	8
(2) 洋名	3	14. その他	8
(3) 名称の由来	3	V. 治療に関する項目	
2. 一般名	3	1. 効能又は効果	9
(1) 和名(命名法)	3	2. 用法及び用量	10
(2) 洋名(命名法)	3	3. 臨床成績	11
3. 構造式又は示性式	3	(1) 臨床効果	11
4. 分子式及び分子量	3	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	13
5. 化学名(命名法)	3	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(4) 検証的試験	14
7. CAS登録番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	14
III. 有効成分に関する項目		2) 比較試験	14
1. 有効成分の規制区分	4	3) 安全性試験	14
2. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	15
(1) 外観・性状	4	(5) 治療的使用	15
(2) 溶解性	4	1) 使用成績調査・特別調査・市販 後臨床試験	15
(3) 吸湿性	4	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	15
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合 物群	16
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	16
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	16
3. 有効成分の各種条件下における安定 性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
4. 有効成分の確認試験法	4	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 有効成分の定量法	4	1. 血中濃度の推移・測定法	20
IV. 製剤に関する項目		(1) 治療上有効な血中濃度	20
1. 剤形	5	(2) 最高血中濃度到達時間	20
(1) 投与経路	5	(3) 通常用量での血中濃度	20
(2) 剤形の区別、規格及び性状	5	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	20
(3) 製剤の物性	5	2. 薬物速度論的パラメータ	20
2. 製剤の組成	5	(1) 吸収速度定数	20
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(2) バイオアベイラビリティ	20
(2) 添加物	5	(3) 消失速度定数	20
(3) 添付溶解液の組成及び容量	6	(4) クリアランス	20
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	6	(5) 分布容積	20
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(6) 血漿蛋白結合率	20
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	3. 吸収	20
6. 溶解後の安定性	7	4. 分布	21
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(1) 血液-脳関門通過性	21
8. 混入する可能性のある夾雑物	7		

(2) 胎児への移行性	21
(3) 乳汁中への移行性	21
(4) 髄液への移行性	21
(5) その他の組織への移行性	21
5. 代謝	21
(1) 代謝部位及び代謝経路	21
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22
6. 排泄	22
(1) 排泄部位	22
(2) 排泄率	22
(3) 排泄速度	22
7. 透析等による除去率	23
(1) 腹膜透析	23
(2) 血液透析	23
(3) 直接血液灌流	23

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	24
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
7. 相互作用	29
(1) 併用禁忌とその理由	29
(2) 併用注意とその理由	29
8. 副作用	29
(1) 副作用の概要	29
1) 重大な副作用と初期症状	30
2) その他の副作用	32
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	33
(3) 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	39
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	43
9. 高齢者への投与	43

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
11. 小児等への投与	44
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
13. 過量投与	44
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	44
15. その他の注意	45
16. その他	45

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	46
2. 毒性	47
(1) 単回投与毒性試験	47
(2) 反復投与毒性試験	47
(3) 生殖発生毒性試験	48
(4) その他の特殊毒性	48

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	49
2. 貯法・保存条件	49
3. 薬剤取扱い上の注意点	49
4. 承認条件	49
5. 包装	49
6. 同一成分・同効薬	49
7. 国際誕生年月日	49
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	49
9. 薬価基準収載年月日	50
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	50
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
12. 再審査期間	50
13. 長期投与の可否	50
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	50
15. 保険給付上の注意	50

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	51
2. その他の参考文献	51

Ⅻ. 参考資料

主な外国での発売状況	52
------------	----

Ⅻ. 備考

その他の関連資料	53
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フランスのパスツール研究所の Calmette と Guérin は、強毒牛型結核菌 (*Mycobacterium bovis* Nocard 株) を1908年から13年間にわたって約3~4週間毎に230代継代培養することにより弱毒化に成功した。この菌株は BCG (Bacillus of Calmette and Guérin) と命名され、1921年に結核予防用ワクチンとして初めて臨床応用されるとともに、その後各国に提供された。1937年、パスツール研究所からこの菌株の譲渡を受けたカナダのモントリオール大学 Armand Frappier 教授は、1948年に彼の株をコンノート研究所(現サノフィ パスツール社)に提供した。BCG が結核予防ワクチンとして汎用される中、1929年 Pearl¹⁾が肺結核患者においては肺癌の発生が非結核患者に比べ少ないことを報告した。これを契機に BCG の癌治療への応用に関心が高まり、1959年、Old ら²⁾と Halpern ら³⁾が BCG のマウス腫瘍の増殖抑制を報告し、その後も基礎実験での有効性が報告された。

1976年、Morales ら⁴⁾が初めて表在性膀胱癌患者を対象に BCG 膀胱内投与を行い著効が得られたことを報告した。その後各国において BCG の優れた治療効果が報告され^{5,6)}、現在では膀胱上皮内癌 (carcinoma *in situ*/CIS) に対して標準治療の一つとして使用されている⁷⁾。

本邦においては、本剤は1994年7月1日付で希少疾病医薬品に指定され、同月より毒性試験を、10月より臨床試験を開始し、2002年10月に製造販売承認を得た。その後、2000年9月19日付医薬発第935号厚生省医薬安全局長(当時)通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名の剤型を移動して含量の表示を含めることとし、2007年12月18日に「イムシスト膀胱注用81mg」として承認された。

本剤はドイツ、米国、カナダをはじめ、52ヵ国(2009年11月現在、日本を含む)において表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌治療薬として承認されている。海外での効能・効果は表在性膀胱癌に対する経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)後の再発予防、膀胱上皮内癌に対する治療及び再発予防である。また、海外での標準的な治療法は、導入投与として81mg を週1回、計6回膀胱内投与した後、維持投与として2~3年間の間歇投与を行うこととされている。一般的に表在性膀胱癌(筋層非浸潤性膀胱癌)の予後は良好であるが、本邦における臨床研究によると術後500日以内に⁸⁾再発を来すことが多く、TURBT のみによる治療には限界があることは明らかである⁹⁾。これらの背景等を考慮し、本邦では多発又は再発表在性膀胱癌を対象に、再発予防効果が確認されているエピルピシン塩酸塩^{10,11)}を対照として、本剤による TURBT 後の補助療法の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験³⁴⁾を実施した。その成績を基に、TURBT 後の補助療法に関する用法・用量を追加する承認事項一部変更申請を行い、2010年8月に承認を取得した。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 生菌製剤をバイアル化した。
2. 世界52ヵ国(2009年11月現在、日本を含む)で承認されている BCG・コンノート株製剤である。
3. 免疫担当細胞を介し、抗腫瘍効果を示すと推測される (*in vitro*)。
4. マウス膀胱癌株 MB49を本剤と混合して皮下移植することにより、用量依存的に腫瘍の増殖及び生着を抑制した(マウス)。

I. 概要に関する項目

5. 国内第 I - II 相試験及び、後期第 II 相試験において、本剤81mg 投与群の有効性解析対象例 61例(表在性膀胱癌36例、膀胱上皮内癌25例)に対する奏効率はそれぞれ80.6% (29/36例)、88.0% (22/25例)であった^{12,13)}。
6. 国内第 III 相試験において、多発又は再発表在性膀胱癌症例に対する TURBT 後の補助療法としての本剤の有効性を無作為化3群比較試験(本剤導入投与群42例、本剤維持投与群41例、エピルビシン塩酸塩群32例)を行い検討した。無再発生存期間は、エピルビシン塩酸塩群に比べて本剤併合群(導入投与群+維持投与群)で有意に延長し(一般化 Wilcoxon 検定: $P < 0.0001$)、また本剤の導入投与群に比べて維持投与群で有意に延長した(一般化 Wilcoxon 検定: $P = 0.0190$)³⁴⁾。
7. 安全性解析対象例177例中175例(98.9%)に副作用又は臨床検査値異常が認められ、主なものは頻尿81.4%、排尿痛79.7%、血尿72.3%、発熱($\geq 37^{\circ}\text{C}$) 59.3%、倦怠感39.5%、排尿困難33.3%、尿中白血球増加81.9%、尿中赤血球増加61.6%、潜血反応陽性62.7%、尿蛋白陽性38.4%であった〔用法・用量追加承認時〕。また、重大な副作用として、播種性 BCG 感染(頻度不明)^{注1)}、間質性肺炎(1%)、全身性過敏症反応(頻度不明)^{注1)}、萎縮膀胱(頻度不明)^{注1)}、ライター症候群^{注2)}(頻度不明)^{注1)}、異所性 BCG 感染(頻度不明)^{注1)}の報告がある。

注1) 外国での市販後等の報告であり頻度不明

注2) ぶどう膜炎、結膜炎、虹彩炎、角膜炎、網膜炎などの眼前房部炎症症状又はこれらと併発する関節炎症状

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イムシスト® 膀胱用81mg

(2) 洋名

IMMUCYST®

(3) 名称の由来

“Immu”は“immunological of action(免疫学的作用)”、“Cyst”は古代ギリシャ語の“Kytis”に由来し、“上皮細胞が並んだ閉ざされた腔または嚢”つまり膀胱を意味する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

乾燥 BCG 膀胱内用(コンノート株)

(2) 洋名(命名法)

Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)・Connaught strain

※JAN 及び INN は定められていない。

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・コンノート株

7. CAS 登録番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

生物由来製品 劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

弱毒化した牛型結核菌生菌であり、抗酸性桿菌で、コード形成を示す。

(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

該当資料なし

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法

該当資料なし

5. 有効成分の定量法

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

膀胱内注入

(2) 剤形の区別、規格及び性状

1. 剤形：用時添付溶解液に懸濁して用いる凍結乾燥製剤
2. 規格：1バイアル中に生きたカルメット・ゲラン菌(BCG)・コンノート株(乾燥菌体重量として)81mg含有
3. 性状：白色～微黄白色の凍結乾燥製剤(無菌製剤)で、添付溶解液を加えるとき、白色～淡黄色の混濁した液剤となる。

(3) 製剤の物性

表IV-1

試験項目		規格
製	含湿度試験	3.4%以下
	pH	6.8～7.2
	浸透圧比	1.0～1.2
剤	染色試験	BCG以外の菌を認めない。
	力価試験	1.8～19.2×10 ⁸ CFU/バイアル
	有毒結核菌否定試験	進行性の結核病変を示さない。
	表示確認試験	抗酸菌(カルメット・ゲラン菌)を認める。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

有効成分・含有量	生きたカルメット・ゲラン菌(BCG)・コンノート株 (乾燥菌体重量として)	81mg
----------	--	------

(2) 添加物

添加物	L-グルタミン酸ナトリウム水和物	166mg
-----	------------------	-------

IV. 製剤に関する項目

(3) 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液は、1バイアル(3mL)中に次の添加物を含有する。

添 加 物	塩化ナトリウム pH 調節剤 2 成分 ポリソルベート 80	0.75mg
-------	--------------------------------------	--------

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

本品1バイアル(81mg)に添付溶解液3mL を加えて均一な懸濁液とし、これを日局生理食塩液40mL で更に希釈し、均一な 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

本剤を3mL の添付溶解液で懸濁し、細かく均一な懸濁液になるまで、バイアルを静かに10～20回振盪する。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。菌が均一に分散するよう、本剤の懸濁は必ず添付溶解液で行うこと。バイアルから懸濁液の全量を注射筒に吸引し、日局生理食塩液40mL で更に希釈し、再度静かに振り混ぜ均一な BCG 希釈液を調製する。これを1回投与量とする。

5. 製剤の各種条件下における安定性

イムシスト勝注用81mg：

長期保存試験において、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、遮光下で24ヵ月間安定であることが確認された。

また、本剤は光に対してきわめて不安定であることが報告されていること、並びに苛酷試験の結果より、高温・光を避けて保存する必要があることが確認された。

表IV-2

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	$5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 暗所	褐色ガラス バイアル	24 ヶ月	経時的に力価(CFU)の低下が認められたが規格適合内であった。その他の試験項目においては、pH が平均 0.10～0.14 上昇した以外は変化は認められず安定であった。
加速試験	$25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 暗所	褐色ガラス バイアル	6 ヶ月	経時的に力価(CFU)が低下し、6 ヶ月の保存で 3Lot 中 1Lot が規格の下限値を下回り不安定であった。
苛酷試験	$36\pm 2^{\circ}\text{C}$ 暗所	褐色ガラス バイアル	10 週間	力価(CFU)が経時的に低下し、5 週の保存で規格の下限値を下回り不安定であった。

IV. 製剤に関する項目

添付溶解液：

長期保存試験において、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、遮光下で24ヵ月間安定であることが確認された。

表IV-3

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	$5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 暗所	無色ガラス バイアル	24 ヶ月	いずれの試験項目においても変化は認められず安定であった。
加速試験	$25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 暗所	無色ガラス バイアル	6 ヶ月	pH が僅かに低下した以外、いずれの試験項目においても変化は認められず安定であった。
苛酷試験	温度 $36\pm 2^{\circ}\text{C}$ 暗所	無色ガラス バイアル	6 ヶ月	pH の経時的な低下が認められた以外、いずれの試験項目においても変化は認められず安定であった。
	光 D65 ランプ	無色ガラス バイアル	120万lx・hr以上 200w・h/m ² 以上	いずれの試験項目においても変化は認められず安定であった。

6. 溶解後の安定性

本剤を添付溶解液で懸濁した後、更に生理食塩液50mL で希釈した液を、暗所、 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ で保存したときの安定性試験を実施した。0、2、4及び8時間後の保存試料について力価試験(CFU)を行った結果、力価は経時的に低下するものの、2時間ではほとんど低下がみられなかったことから「懸濁から2時間以内に投与すること」と設定した。また、BCG は光に対して極めて不安定である。調製後保存する必要がある場合は、冷暗所 ($2\sim 8^{\circ}\text{C}$) に遮光保存し、懸濁から2時間以内に投与すること。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

8. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

9. 生物学的試験法

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

表示確認試験：抗酸菌（カルメット・ゲラン菌）を認める。

11. 製剤中の有効成分の定量法

力価試験(CFU)

12. 力価

1バイアル[生きたカルメット・ゲラン菌(BCG)・コンノート株(乾燥菌体重量として)81mg を含有]に、 $1.8\sim 19.2\times 10^8$ CFU を含有する。

13. 容器の材質

イムシスト勝注用81mg

本体：褐色ガラスバイアル

ゴム栓：クロロブチル天然ゴム

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

添付溶解液

本体：ガラスバイアル

ゴム栓：ブチルゴム

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

14. その他

該当なし

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

<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. 本剤は結核予防ワクチンとしての効能はない。
3. 浸潤性膀胱癌(組織学的深達度 T2以上)は本剤の適応外であるので、投与前に浸潤性でないことを確認してから使用すること。
4. 本剤の用法用量における治療投与によって治癒した者に対する維持療法についての有効性・安全性は確立していない。

<理由>

1. 本剤は免疫系を介した抗腫瘍作用を有する抗悪性腫瘍剤であり、癌の予防薬ではないことから設定した。
2. 本剤の結核予防ワクチンとしての臨床試験は国内で実施されておらず、結核予防ワクチンの効能はないことから設定した。
3. 本剤の浸潤性膀胱癌に対する臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性は確認されていないことから設定した。
4. 国内においては、表在性膀胱癌もしくは膀胱上皮内癌患者に対して本剤の治療投与を行い、腫瘍の完全消失が得られた後の維持療法についての有効性と安全性を確認する臨床試験は実施していないことから設定した。

V. 治療に関する項目

2. 用法及び用量

本品1バイアル(81mg)に添付溶解液3mLを加えて均一な懸濁液とし、これを日局生理食塩液40mLで更に希釈し、均一なBCG希釈液を調製する。

表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌

尿道カテーテルを膀胱に無菌条件下に挿入し、残尿を排出後にBCG希釈液を緩徐に注入し、可能な限り2時間膀胱内に保持するよう努める。これを通常週1回8週間繰り返す。

表在性膀胱癌

尿道カテーテルを膀胱に無菌条件下に挿入し、残尿を排出後にBCG希釈液を緩徐に注入し、可能な限り2時間膀胱内に保持するよう努める。これを経尿道的膀胱腫瘍切除術後、少なくとも14日間の間隔をあけて、週1回6週間繰り返し、さらに本剤投与開始日から3、6、12、18箇月後にそれぞれ週1回3週間繰り返す。なお、患者の状態に応じて適宜休薬する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤を3mLの添付溶解液で懸濁し、細かく均一な懸濁液になるまで、バイアルを静かに10～20回振盪する。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。菌が均一に分散するよう、本剤の懸濁は必ず添付溶解液で行うこと。バイアルから懸濁液の全量を注射筒に吸引し、日局生理食塩液40mLで更に希釈し、再度静かに振り混ぜ均一なBCG希釈液を調製する。これを1回投与量とする。
2. 本剤は膀胱内注入にのみ使用し、経皮接種又はいかなる経路(皮内、皮下、筋肉内、静脈内等)にも投与しないこと。
3. 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を延期すること。
4. 投与時：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、尿路感染に十分注意すること。
5. 投与速度：本剤の注入は急速には行わず、ゆっくりと行うこと。
6. 投与直後：薬剤を膀胱全体に接触させるため、最初の15分間は患者に伏臥させること。その後は起き上がってもよい。
7. 排尿時：生菌製剤であり、尿の飛散を防ぐため、座位で行うことが望ましい。
8. 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、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。
9. BCGの排出を促進するため、投与後は適当な飲水等を指導することが望ましい。

<理由>

1. 本剤は生菌製剤であるため、懸濁の際にバイアルを激しく振盪することはBCG菌にとって好ましくないため、静かに振盪するよう注意することから設定した。
2. 国内で実施した臨床試験では膀胱内投与経路のみの有効性及び安全性を確認し、他の投与経路については実施していないため、設定した。
3. 本剤は各種の抗菌剤に感受性を有していることが報告されており、抗菌剤の投与中の患者においては、本剤に対する影響が考えられるため、設定した。

V. 治療に関する項目

4. 海外において、尿道カテーテル損傷による外傷から BCG の播種性感染を来した例が報告されている¹⁴⁾。SWOG8507試験では2例の播種性感染により敗血症に至り、死亡した患者が報告⁶⁾されており、内1例はカテーテル挿入時の外傷からの感染であったとされている。また、カテーテル挿入時の手技等で尿路感染症を来した場合の投与は、感染症をさらに悪化させるおそれがあるため、設定した。
5. 本剤を急速に注入することによって十分回復していない膀胱粘膜損傷部位がある場合の BCG 菌の血行性拡散や、尿管を通じた上部尿路へ上行性拡散のおそれが高まると考えられるため、できるだけゆっくりと注入することから設定した。
6. 海外で実施した臨床試験(SWOG8507試験)では、2時間の膀胱内の保持時間の内、最初の15分はうつ伏せになる方法が用いられ、国内の臨床試験もこの方法に従って実施したことから設定した。
7. 生菌製剤であり、尿の飛散をできるだけ少なくするため、設定した。
8. 次亜塩素酸ナトリウム液(ハイポライト等)は、結核菌などのマイコバクテリウムに対する殺菌効果があることが知られている¹⁵⁾。また、家庭用の漂白剤[次亜塩素酸ナトリウム系漂白剤：ハイター(ワイドハイターを除く)、キッチンハイター、ホワイトドメストなど]も次亜塩素酸ナトリウムであり、一般家庭でも入手しやすいため、国内外において、標準的な BCG の消毒方法とされている。家庭における水洗トイレで排尿を行う場合、注入後6時間までの排尿時には尿と同量(約コップ一杯)の漂白剤を水洗する前に便器に入れ、15分間置いておく方法が推奨されている。また、排尿後には手を石鹸でよく洗うよう患者に指導することから設定した。
9. 本剤の注入後は BCG 菌の排出を促進するため、患者が他の疾患で水分摂取を控えるよう指導されていない限りは、注入後1日は十分飲水等で水分を摂取するよう指導することが望ましいため、設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 国内第 I - II 相試験、後期第 II 相試験^{12,13)}

表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌に対する治療投与(81mg を週1回8週投与)の抗腫瘍効果は以下のとおりであった。

表 V - 1

	症例数	CR	PR	CR 率	CR+PR 率
表在性膀胱癌	36	21	8	58.3%	80.6%
膀胱上皮内癌	25	22		88.0%	88.0%
計	61	43	8	70.5%	83.6%

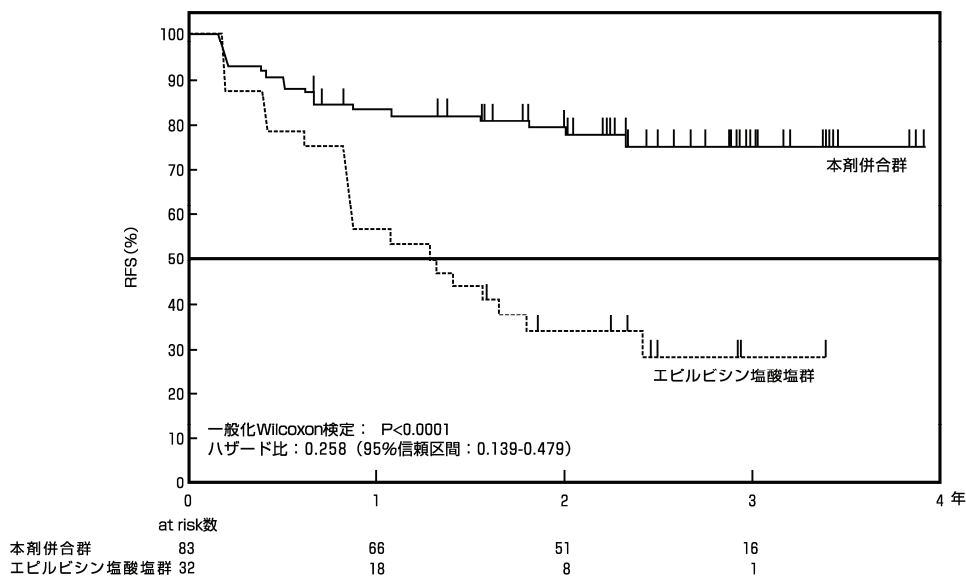
CR：(表在性膀胱癌)腫瘍の完全消失
(膀胱上皮内癌)膀胱鏡所見陰性、尿細胞診3回連続陰性
PR：腫瘍の50%以上の縮小又は60%以上の減少

V. 治療に関する項目

2) 国内第Ⅲ相試験³⁴⁾

腫瘍数が3個以上、再発回数が3回以上又は1年以内に再発した表在性膀胱癌症例に対するTURBT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、導入投与群42例(本剤81mgを週1回6週投与)、維持投与群41例(導入投与後、導入投与開始から3、6、12、18箇月後に本剤81mgを週1回3週投与)及びエピルビシン塩酸塩群32例(40mg(力価)を週1回2回投与後、2週に1回を7回投与)の無作為化3群比較試験を行った。事前に計画していなかった2回目の中間解析が実施され、その結果に基づき試験が早期有効中止された。無再発生存期間(RFS)*は、エピルビシン塩酸塩群に比べて本剤併合群(導入投与群+維持投与群)で有意に延長し、また導入投与群に比べて維持投与群で有意に延長した(図V-1、図V-2)。

*：主要評価項目は RFS とし、イベントは「膀胱内再発又は原疾患による死亡」と定義し、「消息不明、無再発例の原疾患以外の死因による死亡及び膀胱外増悪」は打切りとした。



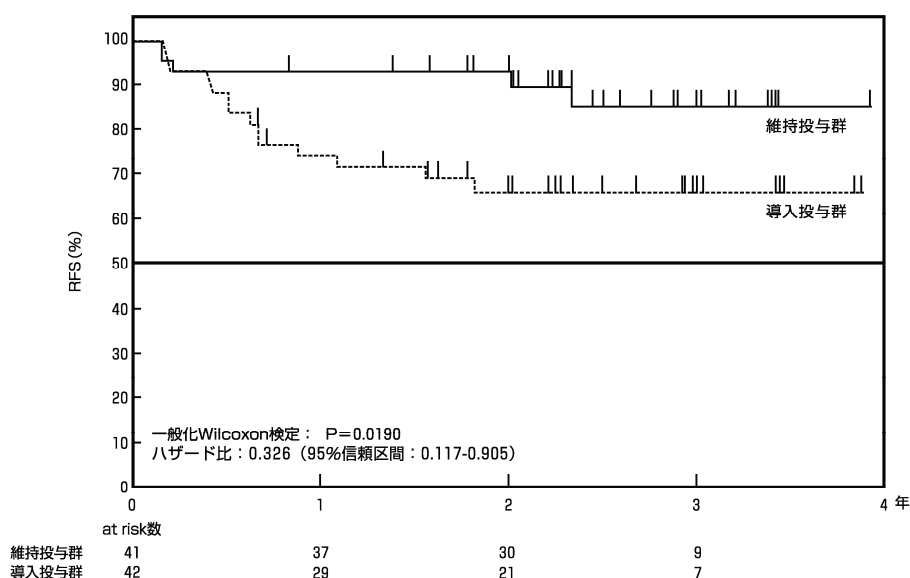
図V-1. 無再発生存曲線(本剤併合群 対 エピルビシン塩酸塩群 : 2回目の中間解析結果)

エピルビシン塩酸塩の国内承認用法・用量

膀胱癌(表在性膀胱癌に限る)の場合

エピルビシン塩酸塩として60mg(力価)を1日1回3日間連日膀胱腔内に注入し4日間休薬する。これを1クールとし、通常2~4クール反復する。注入に際しては、ネラトンカテーテルで導尿し十分に膀胱腔内を空にした後、同カテーテルより注入し、1~2時間膀胱腔内に把持する。なお投与量は年齢、症状、副作用により、適宜増減する。

V. 治療に関する項目



図V-2. 無再発生存曲線（維持投与群 対 導入投与群：2回目の中間解析結果）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験^{12,13)}

国内第I-II相試験において、表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌に対して、BCG・コンノート株40.5mg、81mg、121.5mg(乾燥菌体重量として)を1週間毎に1回、全8回膀胱内注入した際の完全例の臨床効果は次のとおりである。

表V-2

投与量	Stage	症例数	CR	PR	CR率	CR+PR率
40.5mg	表在性膀胱癌	10	7	3	70.0%	100.0%
	膀胱上皮内癌	5	2		40.0%	40.0%
	計	15	9	3	60.0%	80.0%
81mg	表在性膀胱癌	10	5	2	50.0%	70.0%
	膀胱上皮内癌	12	10		83.3%	83.3%
	計	22	15	2	68.2%	77.3%
121.5mg	表在性膀胱癌	6	5		83.3%	83.3%
	膀胱上皮内癌	6	4		66.7%	66.7%
	計	12	9		75.0%	75.0%
合計	表在性膀胱癌	26	17	5	65.4%	84.6%
	膀胱上皮内癌	23	16		69.6%	69.6%
	計	49	33	5	67.3%	77.6%

注)本剤の表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌に対して承認されている用量は1回あたりBCG・コンノート株81mgである。

[塚越茂：癌と化学療法 30：1027-1038, 2003]

[Akaza H., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 33：382-390, 2003]

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

①国内後期第Ⅱ相試験^{12,13)}において、表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌に対して、BCG・コンノート株81mg(乾燥菌体重量として)を1週間毎に1回、全8回膀胱内注入した際の完全例の臨床効果は次のとおりである。

なお、新医薬品における「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、2グループ以上で行うとされているが、本試験の対象が希少疾病のため1グループで行った。

表V-3

	症例数	CR	PR	CR率	CR+PR率
表在性膀胱癌	26	16	6	61.5%	84.6%
膀胱上皮内癌	13	12		92.3%	92.3%
計	39	28	6	71.8%	87.2%

[塚越茂：癌と化学療法 **30** : 1027-1038, 2003]

[Akaza H., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. **33** : 382-390, 2003]

②国内第Ⅲ相試験³⁴⁾において、腫瘍数が3個以上、再発回数が3回以上又は1年以内に再発した表在性膀胱癌症例に対するTURBT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、BCG・コンノート株の導入投与群42例、維持投与群41例及び、エピルビシン塩酸塩群32例の無作為化3群試験を行った。

導入投与群：本剤81mgを週1回、6週間膀胱内投与（計6回投与）

維持投与群：導入投与（本剤81mgを週1回、6週間膀胱内投与）後、導入投与開始から3、6、12、18ヵ月後に、本剤81mgを週1回、3週間膀胱内投与（計18回投与）

エピルビシン塩酸塩群：エピルビシン塩酸塩40mg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（計9回投与）

主要評価項目である無再発生存期間の比較を行い、エピルビシン塩酸塩群に比べて本剤併合群（導入投与群＋維持投与群）で有意に延長し（一般化 Wilcoxon 検定：P<0.0001）、また本剤の導入投与群に比べて維持投与群で有意に延長した（一般化 Wilcoxon 検定：P=0.0190）。比例ハザードモデルより、本剤併合群はエピルビシン塩酸塩群に対し再発のリスクを約1/4（ハザード比：0.258、95%CI：0.139-0.479）に低減し、本剤の維持投与群は導入投与群に対し約1/3（ハザード比：0.326、95%CI：0.117-0.905）に低減することが推定された。以上より、本剤併合群はエピルビシン塩酸塩群より無再発生存期間を延長し、本剤の導入投与に引き続き維持投与を行うことで無再発生存期間をさらに延長することが検証された。

[Hinotsu S., et al. : BJU Int. **108** : 187-195, 2011]

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

実施中である。

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

本剤の国内における有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験の実施が承認条件とされている。

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

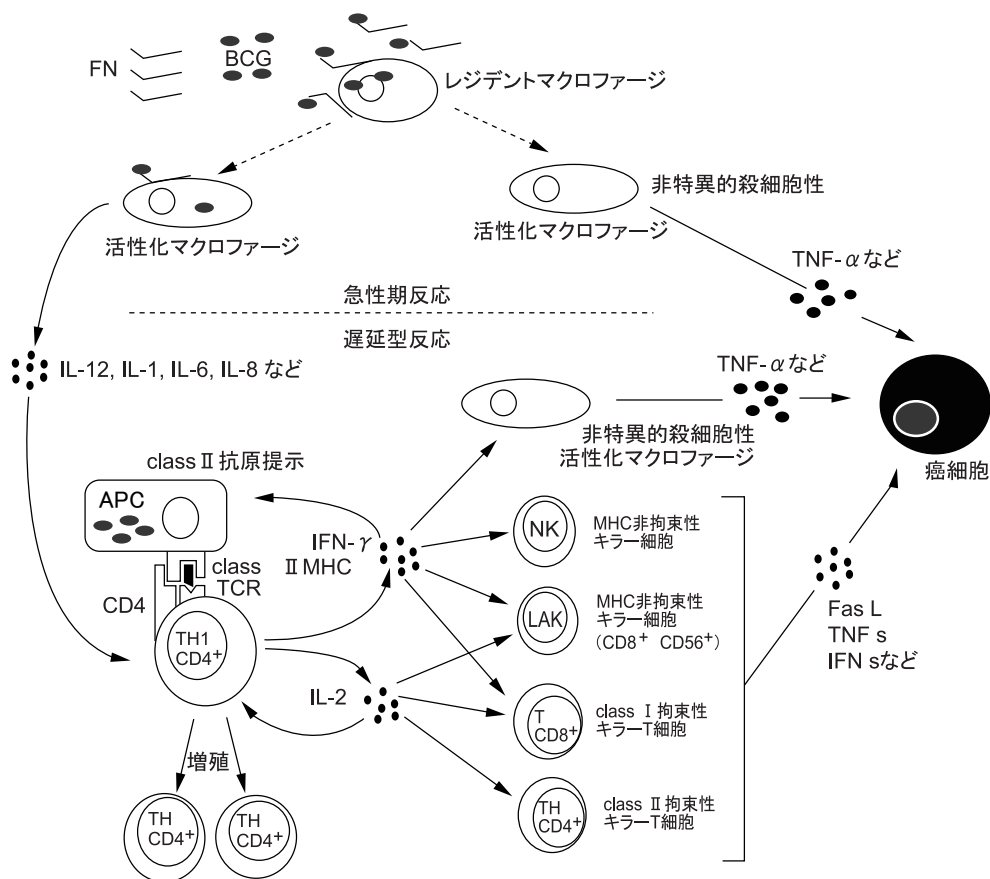
乾燥 BCG 膀胱内用 (日本株)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{12,16)}

明確な作用機序は解明されていないが、本剤は、細胞外基質蛋白フィブロネクチンとの接着を介して腫瘍細胞やマクロファージなどに取り込まれ、マクロファージや T リンパ球などの免疫担当細胞を活性化する。これら活性化した免疫担当細胞は直接的に癌細胞を傷害するとともに抗腫瘍サイトカイン(腫瘍壊死因子、インターフェロン- γ など)を分泌して癌細胞を傷害する。

本剤は、ヒト膀胱癌細胞に直接的に殺細胞作用を示さないことから、上記のような免疫反応の誘導によって、膀胱癌細胞に抗腫瘍効果を示すと推測されている。



FN: フィブロネクチン, APC: 抗原提示細胞(マクロファージ, リンパ球, 樹状細胞, 癌細胞, 上皮細胞など),
 TCR: T細胞受容体, TH1(CD4): ヘルパーT細胞, T(CD4+) T(CD8+): キラーT細胞,
 NK: ナチュラルキラー細胞, LAK: リンフォカイン活性化キラー細胞, MHC: 主要組織適合遺伝子複合体

図VI-1. BCGの推定作用機序

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 皮下移植モデルにおける抗腫瘍作用

① マウス膀胱移行上皮細胞株 MBT-2 に対する腫瘍の増殖及び生着抑制作用¹⁷⁾

マウス膀胱癌 MBT-2 に対する BCG・コンノート株の抗腫瘍効果を検討した。また、BCG・コンノート株の死菌の抗腫瘍効果を比較した。

BCG・コンノート株(乾燥重量)0.02、0.1、0.5mg、BCG・コンノート株を高圧蒸気滅菌した死菌0.1、0.5mg とマウス膀胱癌 MBT-2細胞 7×10^5 個の混合液を C3H/HeN マウス(雄性6週齢, n=10)側腹部皮下に接種した。腫瘍の長径及び短径を経時的に計測し、次式から腫瘍体積を算出するとともに生存期間を観察した。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = \text{長径 (mm)} \times \text{短径 (mm)}^2 / 2$$

表VI-1に示すように、BCG・コンノート株は用量依存的に腫瘍増殖抑制効果を示し、0.5mg、0.1mg 投与群の37日目における腫瘍体積は、対照群に対して有意に小さかった(0.5mg 投与群: $p < 0.001$ 、0.1mg 投与群: $p < 0.01$ 、Dunnett's t-test)。しかし、0.02mg 投与群では、対照群と比較して有意な腫瘍増殖抑制効果は認められなかった。

表VI-1. BCG・コンノート株、高圧蒸気滅菌処理した BCG・コンノート株とマウス膀胱癌 MBT-2との混合移植における腫瘍増殖抑制効果

薬剤	投与量 (mg/匹)	腫瘍体積(mm ³) ± 標準偏差				
		9日目	16日目	23日目	30日目	37日目
対照	—	23 ± 8	167 ± 204	1611 ± 1629	3798 ± 3299	7321 ± 5176
BCG・ コンノート株	0.02	39 ± 20	295 ± 367	1452 ± 1493	3239 ± 3021	5502 ± 5039
	0.1	42 ± 15	40 ± 54	207 ± 339	664 ± 1063	903 ± 2284*
	0.5	68 ± 27	21 ± 15	20 ± 13	19 ± 14	5 ± 15**
BCG・ コンノート株 (滅菌処理)	0.1	34 ± 9	117 ± 118	582 ± 708	1646 ± 1722	4176 ± 4952
	0.5	76 ± 35	26 ± 19	33 ± 11	24 ± 22	14 ± 43**

* ; $p < 0.01$, ** ; $p < 0.001$ (Dunnett's t-test)

延命効果及び腫瘍生着率を表VI-2に示す。BCG・コンノート株投与群は用量依存的に延命効果を示した。0.5mg 投与群では100%(10匹/10匹)のマウスが100日まで腫瘍の生着が認められず、生存期間の延長も対照群と比較して有意であった($p < 0.001$ 、Log-Rank test)。0.1mg 投与群では50%(5匹/10匹)のマウスで腫瘍の生着が認められず、対照群と比較して有意な生存期間の延長が認められたが($p < 0.05$)、0.02mg 投与群は2匹/10匹で腫瘍の生着が認められなかったものの生存期間の延長は有意ではなかった($p = 0.782$)。

表VI-2. BCG・コンノート株、高圧蒸気滅菌処理した BCG・コンノート株とマウス膀胱癌 MBT-2との混合移植におけるマウス生存期間および腫瘍生着拒絶率

薬剤	投与量 (mg/匹)	生存日数(中央値) (観察期間 100日)	腫瘍生着拒絶率(%) (観察期間 100日)
対照	0	47.5	0/10(0%)
BCG・コンノート株	0.02	44.0	2/10(20%)
	0.1	100*	5/10(50%)
	0.5	100**	10/10(100%)
BCG・コンノート株 (滅菌処理)	0.1	51.0	2/10(20%)
	0.5	100**	9/10(90%)

* ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.001$ (Log-Rank test)

VI. 薬効薬理に関する項目

BCG・コンノート株の死菌投与群は0.5mg 投与において、生菌投与群とほぼ同等の強い腫瘍増殖抑制効果を示した。延命においても、全例が100日間生存したが、10匹中1匹では腫瘍生着が認められた(表VI-2)。0.1mg 投与群では、生存期間は対照群に対して有意差は認められなかった。また、腫瘍生着拒絶率も20%(2匹/10匹)であり、生菌の場合より少なかった。このようにいずれの指標でも、生菌の方が死菌よりも効果が高い傾向があったが、両群間に有意な差は認められなかった。

②マウス膀胱移行上皮細胞株 MB49に対する腫瘍の増殖及び生着抑制作用¹⁷⁾

BCG・コンノート株(乾燥重量)0.02、0.1、0.5mg とマウス膀胱癌 MB49細胞 5.0×10^5 個との混合液を C57BL/6マウス(雌性8週齢、n=10)の側腹部皮下に接種した。腫瘍の長径及び短径を経時的に計測し、次式から腫瘍体積を算出するとともに生存期間を観察した。

$$\text{腫瘍体積(mm}^3\text{)} = \text{長径(mm)} \times \text{短径(mm)}^2 / 2$$

BCG・コンノート株は表VI-3に示すように、MB49の増殖を用量依存的に抑制し、移植後27日目の腫瘍体積は、BCG・コンノート株の全投与群において、対照群と比較して有意に小さかった(0.5および0.1mg 投与群； $p < 0.001$ 、0.02mg 投与群； $p < 0.05$ 、Dunnett's t-test)。

表VI-3. BCG・コンノート株とマウス膀胱癌 MB49との混合移植における腫瘍増殖抑制効果

薬剤	投与量 (mg/匹)	腫瘍体積(mm ³) ± 標準偏差			
		6日目	13日目	20日目	27日目
対照	—	105 ± 50	551 ± 182	1375 ± 694	3282 ± 2038
BCG・ コンノート株	0.02	95 ± 47	453 ± 218	717 ± 554	1866 ± 1065*
	0.1	92 ± 33	233 ± 146	564 ± 1326	418 ± 935**
	0.5	77 ± 20	78 ± 47	52 ± 34	52 ± 47**

* ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.001$ (Dunnett's t-test)

また表VI-4に示すように、BCG・コンノート株の全投与群で対照群と比較して有意な延命効果が認められた(0.5および0.1mg 投与群； $p < 0.001$ 、0.02mg 投与群； $p < 0.01$ 、Log-Rank test)。腫瘍生着拒絶したマウスは、0.5mg 投与群で70%、0.1mg 投与群で50%であったが、0.02mg 投与群では認められなかった。

表VI-4. BCG・コンノート株とマウス膀胱癌 MB49 細胞との混合移植における腫瘍生着拒絶率及び再移植拒絶率

薬剤	投与量 (mg/匹)	生存日数(中央値) (観察期間 90 日)	腫瘍生着拒絶率% ^{a)}	再移植拒絶率% ^{b)}
対照	—	43.5	0% (0/10)	0% (0/5) ^{c)}
BCG・ コンノート株	0.02	57.5*	0% (0/10)	N.T.
	0.1	90.0**	50% (5/10)	N.T.
	0.5	90.0**	70% (7/10)	100% (5/5)

* ; $p < 0.01$, ** ; $p < 0.001$ (Log-Rank test), N.T. ; not tested

a) BCG・コンノート株と MB49 細胞(5×10^5)を混合移植し、90 日間腫瘍の生着が認められなかったマウスの率

b) 90 日間腫瘍の生着が認められなかったマウスに MB49 細胞(1×10^6)を再移植し、4 週間腫瘍の生着が認められなかったマウスの率

c) 未処置マウスに MB49 細胞(1×10^6)を移植した場合には腫瘍は全てのマウスに生着した。

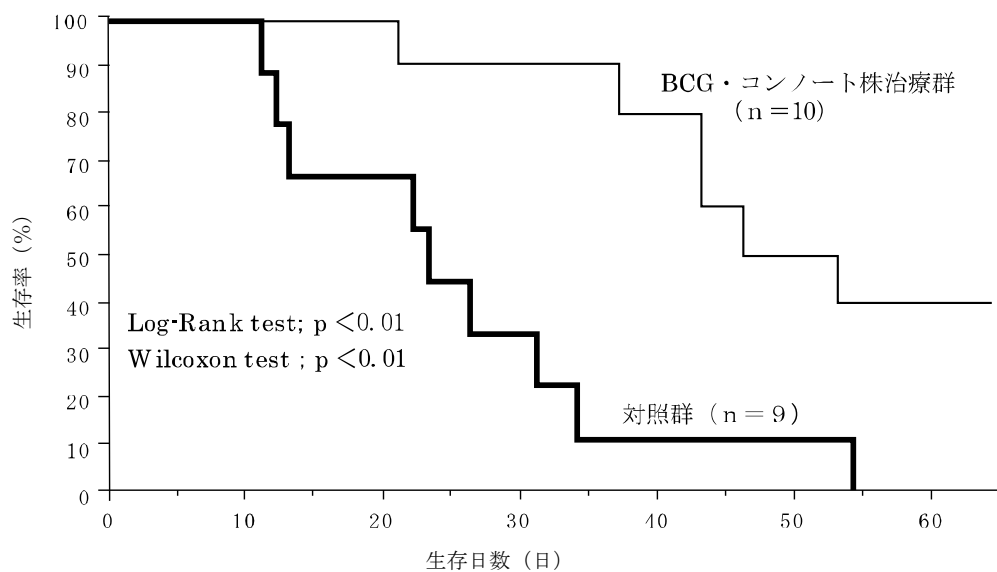
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 同所移植モデルにおける抗腫瘍作用

マウス膀胱癌 MB49同所移植モデルにおける抗腫瘍作用¹⁷⁾

C57BL/6マウス(雌性11週齢)をペントバルビタールで麻酔した後、留置針を外尿道口から挿入して膀胱内に塩酸を注入し、中和、洗浄した後に 1.0×10^7 細胞/mL に調製した MB49 細胞の懸濁液 $100\mu\text{L}$ を膀胱内に注入した。移植後2日目に、臨床使用濃度である 2.0mg/mL の BCG・コンノート株を膀胱内に $100\mu\text{L}$ 注入した。BCG・コンノート株の抗腫瘍効果は延命日数により判定した。剖検により、尿道閉塞もしくは腹腔内への腫瘍の播種が認められ、移植10日以内に死亡したマウスは、癌細胞移植もしくは BCG・コンノート株投与の失敗によるものとし、治療実験の評価から除外した。

下図に示すように、対照群では9例全例において膀胱癌の生着が認められ、すべてのマウスが死亡したが、BCG・コンノート株治療群では10例中4例が64日の観察期間生存し、剖検においても膀胱などに癌は認められず完全治癒した。対照群の生存日数(中央値)は23.0日であったのに対し、BCG・コンノート株治療群の生存日数は49.5日であり、対照群に対して有意に生存期間を延長した($p < 0.01$; Log-Rank test、 $p < 0.01$; Wilcoxon test)。



図VI-2. マウス膀胱癌 MB49同所移植モデルにおける BCG・コンノート株の延命効果

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) 通常用量での血中濃度
該当資料なし
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数
該当資料なし
- (2) バイオアベイラビリティ
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) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

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

該当資料なし

<参考>

モルモットに BCG・コンノート株を週1回、13週間膀胱内反復投与した時の尿を調べたところ、5.4及び27mg/kg の投与量においてチール・ネルゼン染色により1週及び12週投与後1～3日の尿中に BCG が検出されたが、それ以後は検出されなかった。1.5mg/kg の投与群では、いずれの例においても投与及び回復期間を通じ、尿中に BCG は認められなかった。各投与群の投与終了後翌日の病理組織学的検査におけるチール・ネルゼン染色では、尿道、膀胱、尿管、腎臓などの尿路系器官において BCG の付着は認められなかった。

一方、カニクイザルに BCG・コンノート株を27及び54mg/kg で週2回、13週間膀胱内反復投与した試験では、いずれの投与量においても、投与後の病理組織学的検査におけるチール・ネルゼン染色で尿道及び膀胱に BCG の付着は認められなかった。

これらの結果から、膀胱内投与された BCG・コンノート株は、尿路組織には長期間生着、増殖せず尿中から排泄されるものと考えられた。

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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

尿

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

第 I - II 相臨床試験 (週1回、8回投与) において、6例の患者 (40.5mg : 4例、81mg : 1例、121.5mg : 1例) での BCG・コンノート株膀胱内投与時の排泄をチール・ネルゼン染色及び結核菌検査法 (NALC-OH 法) により調べた。

チール・ネルゼン染色による評価では、各回の投与翌日では2症例の4時点を除き個人差はあるものの BCG (Gaffky 号数*1~10) が排泄された。排泄量は投与後の時間の経過とともに減少し、各回投与後7日では2症例の3時点を除き、全て陰性又は Gaffky 号数1であった。特に8回目投与後5日以降はいずれの症例においても本染色法では陰性を示し BCG は検出されなかった。一方、各回投与後の7日目に実施された結核菌培養検査では1症例の1時点で4週間培養で陽性 (+) となったが、その他のすべての症例、時点で陰性となり、BCG 生菌は検出されなかった。

これらの結果から、膀胱内投与された BCG・コンノート株は速やかに尿中に排泄され、1回投与量の増量及び投与回数の累積に伴う BCG の蓄積性は認められなかった*1)。

* 参考 : Gaffky 号数表 (5×90 で鏡検)

番号	検出菌数
1	全標本中に 1~4 個
2	数視野中に 1 個
3	各視野に概略 1 個
4	2~3 個
5	4~6 個
6	7~12 個
7	やや多数
8	多数
9	極めて多数
10	無数

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>

モルモットに BCG・コンノート株を週1回、13週間膀胱内反復投与した時の尿を調べたところ、5.4及び27mg/kg の投与量においてチール・ネルゼン染色により1週及び12週投与後1～3日の尿中に BCG が検出されたが、それ以後は検出されなかった。1.5mg/kg の投与群では、いずれの例においても投与及び回復期間を通じ、尿中に BCG は認められなかった。各投与群の投与終了後翌日の病理組織学的検査におけるチール・ネルゼン染色では、尿道、膀胱、尿管、腎臓などの尿路系器官において BCG の付着は認められなかった。一方、カニクイザルに BCG・コンノート株を27及び54mg/kg で週2回、13週間膀胱内反復投与した試験では、いずれの投与量においても、投与後の病理組織学的検査におけるチール・ネルゼン染色で尿道及び膀胱に BCG の付着は認められなかった。

これらの結果から、膀胱内投与された BCG・コンノート株は、尿路組織には長期間生着、増殖せず尿中から排泄されるものと考えられた。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

【警告】

1. 本剤は弱毒化した牛型結核菌生菌であり、感染の可能性がある。米国で実施された本剤の膀胱内投与による臨床試験で、播種性 BCG 感染による死亡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、又はカテーテル挿入により外傷を生じた場合は回復状況を観察し、少なくとも14日間の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、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ使用すること。
2. 海外市販後報告及び類薬でアナフィラキシーショック又はアナフィラキシー様症状に起因したと考えられる死亡例が報告されている。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、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を行うこと。[「8. 副作用」の項参照]
3. 本剤は生菌製剤であり、海外において、院内感染が報告されているため、十分注意し適切に取扱うこと。
[<用法・用量に関連する使用上の注意>及び「14. 適用上の注意」の項参照]

<理由>

1. BCG は弱毒化した牛型結核菌生菌を凍結乾燥した製剤である。低頻度ではあるが、膀胱癌患者において膀胱内注入時のカテーテル挿入時の外傷、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) 後や生検後粘膜損傷が回復していない段階での投与によって播種性 BCG 感染により、敗血症を来すことが既に知られている¹⁴⁾。播種性 BCG 感染は国内の臨床試験では報告されていないが、米国の SWOG8507臨床試験で2例の BCG 全身感染による死亡例が報告されている⁶⁾。1例はアルコール性肝炎の既往例で5回目投与の際、カテーテル挿入時の外傷から BCG が感染し、6回目の投与後発熱と喀血をおこし抗結核剤療法が行なわれたが、肝機能の悪化のため治療継続が困難となり敗血症で死亡した。もう1例は BCG 投与後全身感染があったことに気づかず、抗結核療法が施行されないまま BCG 投与が継続され、発熱と低血圧の後、血管内凝固、消化管出血と呼吸不全を伴う敗血症性ショックにより死亡に至った。

BCG 膀胱内注入療法の副作用に関する2,602例の解析報告によると、10例(0.4%)の敗血症が報告されているが、これらの全身性副作用は TURBT 後1週間以内での BCG 投与や膀胱カテーテル挿入時の外傷がある状態での BCG 投与に起因していると考えられている¹⁴⁾。さらに、米国泌尿器科学会及び欧州泌尿器科学会の診療ガイドラインの変更等^{参考1-3)}に基づき、TURBT や生検後、あるいは尿道カテーテル挿入時に万一粘膜を損傷してしまった場合は回復状況を観察し、少なくとも2週間の間隔をあけて投与を開始する。また、毎回の投与前には肉眼的血尿の有無を確認する、尿道カテーテル挿入時には粘膜に傷をつけないようにするなどの十分な注意と慎重な対処が必要であるため、「警告」の項を設定した。

2. 本剤は動物を用いた抗原性試験において、IgE 抗体による即時型アレルギーを惹起する可能性は低いと考えられ、また、臨床試験報告等からもアナフィラキシーショックの発現頻度は低いものと推察されている。しかし、海外の市販後報告で、重篤な呼吸困難、チアノーゼ、低血圧を伴うアナフィラキシーショックが2例報告されており、本邦既承認の類薬で咳嗽及び皮疹を伴ったアナフィラキシー様症状を発現した死亡例が報告されていることから、上記を「警告」の項に設定した。また、播種性感染も含め副作用発現時の対処法を「8. 副作用」の項に記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 海外の市販後報告において、BCG 製剤の調製時の針刺し事故による感染や、免疫抑制状態の患者への院内感染が報告されている。院内感染については、2例の小児白血病患者で BCG の院内感染が疑われた事例が文献報告¹⁸⁾されている。2例は白血病患者のため全身化学療法を受けていたが、感染症所見が認められ、その診断過程で BCG 菌が同定された。2例ともに BCG 接種等の投与歴は全く無く、調査の結果、感染経路については証明されていない。しかし、白血病患者のため投与されていた細胞傷害性の抗悪性腫瘍注射剤と膀胱癌治療用の BCG(菌株不明)とが、院内の薬剤部にて、ほぼ同時時間帯に、同一の安全キャビネットで調製されていたことから、ここでのコンタミネーションが強く疑われている。よって、本剤の取扱いについては、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「14. 適用上の注意」の項に記載した注意事項に留意いただき、適切に取扱いいただくよう設定した。

2. 禁忌内容とその理由

【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又は抗癌療法(例えば細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤、放射線療法)により、免疫抑制状態にある患者、先天性又は後天性免疫不全の患者
[免疫応答の低下により本剤の効果を減弱させる可能性があり、さらに播種性 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
[免疫応答の低下により本剤の効果を減弱させる可能性があり、さらに播種性 BCG 感染を招くおそれがある。]
3. 活動性の結核症が明らかな患者
[重篤な副作用又は病状の悪化を招くおそれがある。]
4. 原因が特定されていない熱性疾患、細菌性尿路感染症、肉眼的血尿のある患者
[重篤な副作用又は上記症状の悪化を招くおそれがある。]
5. 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。]
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

<解説>

1. 併発疾患や併用治療等によって免疫抑制状態となっている患者では感染のリスクが高まると考えられている。よって「AIDS、白血病、リンパ腫等併発疾患又は抗癌療法(例えば細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤、放射線療法)により、免疫抑制状態にある患者、先天性又は後天性免疫不全の患者」へは決して投与しないため、設定した。
2. 免疫抑制的な治療との併用によって、BCG の免疫を介した抗腫瘍作用も減弱する可能性があるとともに、播種性感染のリスクが高まるおそれがある。よって「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」には投与しないため、設定した。
3. 活動性の結核症が明らかな患者においては、BCG 播種性感染や BCG 菌に対する強度の免疫反応により、重篤な副作用あるいは病状がさらに悪化することが懸念される。よって「活動性の結核症が明らかな患者」には投与しないため、設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 原因が特定されていない熱性疾患や細菌性尿路感染症を有する患者への投与は、BCG に対する免疫反応や、他の細菌感染との複合感染によって、重篤な副作用又は上記病状の悪化を招くおそれがあるため、また、肉眼的血尿のある患者への投与は、播種性感染のリスクが高まると考えられる。よって「原因が特定されていない熱性疾患、細菌性尿路感染症、肉眼的血尿のある患者」には投与しないため、設定した。
5. 問診等の結果、BCG 全身性過敏症反応の既往があることが判明した場合は、再投与によって、より重篤な副作用を招くおそれがあるため、設定した。
6. 本剤の動物における生殖試験は実施されておらず、妊娠の継続にも問題があり、胎児への影響も不明であること、また、本剤が母乳中に排泄されるか不明なものの、多くの薬剤が人の乳汁中に排泄されること、さらに、本剤は乳児に重大な有害反応を起こす可能性がある。よって「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」には投与しないため、設定した。

3. 効能・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・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のある患者

- (3) 膀胱容量の少ない患者

[強度の膀胱炎症状、萎縮膀胱があらわれるおそれがある。]

- (4) 動脈瘤等の血管手術既往歴のある患者

[海外において BCG 注入後に動脈瘤や手術既往部位、人工器官(動脈移植片、心臓装置、人工関節等)での異所性 BCG 感染が報告されている。]

- (5) 膀胱尿管逆流現象(VUR)を有する患者

[全身性副作用や上行性の播種性感染のリスクが高まるおそれがある。]

<解説>

- (1) 国内第 I - II 相試験、後期第 II 相試験において、結核既往歴がある4例の患者において重篤ではないものの遷延性の副作用(頻尿及び排尿痛：3例、血尿：2例、筋肉痛及び関節痛：1例)が認められた。投与開始前のツベルクリン反応が強陽性であった2例の患者の内、1例に高度な全身性過敏症反応と考えられる間質性肺炎の発現が認められた。結核既往歴やツベルクリン反応の強度と副作用との関連性は、症例数も少なく明確ではないが、国内の臨床試験の経験から「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」を慎重投与と設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 本剤の主たる薬理作用は宿主の免疫系を介したものであり、一般的に薬物アレルギー既往の患者においては、副作用の発現リスクが高まると考えられていること、また、これらの患者に投与した場合のリスクについては、十分な情報が得られていないことから、「薬剤アレルギーを起こしたことがある患者」を慎重投与と設定した。
- (3) 頻回の TURBT の既往などにより、膀胱の容量が少なくなっている患者に対する BCG 膀胱内注入療法では、膀胱局所の炎症症状が強まり、副作用が増強する可能性が考えられる。Orihuela らの107例の副作用をまとめた報告¹⁹⁾では、萎縮膀胱の発現はなかったものの膀胱容量の少ない患者では、より強い膀胱炎症状が認められたとされている。また、他の報告では、BCG 膀胱内注入療法開始前に膀胱の部分切除が行なわれ、膀胱が低容量状態となっていた患者に対する BCG の頻回投与(10回以上)は、萎縮膀胱のリスクを高める可能性がある²⁰⁾と推察されている。よって「膀胱容量の少ない患者」を慎重投与と設定した。
- (4) 海外において BCG 注入後に動脈瘤や手術既往部位、人工器官(動脈移植片、心臓装置、人工関節等)設置部位での異所性 BCG 感染が文献報告²¹⁾されていることから、「動脈瘤等の血管手術既往歴のある患者」を慎重投与と設定した。
- (5) 海外において、BCG(Pasteur 株)膀胱内注入前から VUR を有する表在性膀胱癌患者14例の BCG 投与での副作用について報告されている²²⁾。BCG を週1回6週間投与し、14例中6例にはこれを2コース実施され、VUR 防止のため留置していた double-J ステントを強度発熱性症状発現により交換した1例を除き、13例で副作用の増強は認められず、BCG 膀胱内注入は、VUR を有する膀胱癌患者にも適応可能と思われると報告されているが、症例数は必ずしも多くは無く、全身性副作用の増強や腎臓等への上行性の播種性感染の危険性については否定し得ず、慎重投与と設定した。

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者に、症状、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の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、理解を得た後に使用すること。
- (2) 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場合、本剤の注入は、少なくとも14日間の間隔をあけて行うこと。肉眼的血尿が認められる場合も投与を延期し、回復を確認してから投与すること。また、尿路感染に十分注意すること。
- (3) 本剤の使用によりツベルクリン反応が陽転又は増強されることがある。ツベルクリン反応は結核症の診断補助となるため、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。
- (4) 毎回の注入前後に副作用症状の有無と程度を確認すること。
- (5) 患者に対して、発熱(体温とその持続時間)、悪寒、倦怠感、インフルエンザ様症状や関節痛、咳嗽、皮疹などに注意し、もしこれらの症状及び重篤な泌尿器における副作用、例えば強度の排尿痛、頻尿、排尿困難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。
- (6) 本剤の繰り返し投与により、頻尿、排尿痛などの膀胱刺激症状や発熱などの全身症状が増強することがあるので、特に TURBT 後の補助療法において本剤を長期間投与する際は十分注意すること。また、これらの症状が認められた場合は必要に応じて休薬するなど適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

- (1) 低頻度ではあるものの、本剤の投与により、死亡を含む重篤な副作用が発現する場合があります。患者又はそれにかわる適切な代諾者等に十分な説明を行い、理解を得た後に使用すべきと考えられることから、設定した。
- (2) 本剤の播種性感染が報告されており、安全性確保の観点から、投与に際しては十分な注意が必要であるため、海外添付文書及び国内既承認類薬の記載を参考に設定した。（詳しくは「警告」の解説を参照。）
- (3) 海外の文献報告では、154例中62例の患者が投与前のツベルクリン反応が陰性であったが、その内23例(37%)が BCG(Pasteur 株)膀胱内注入療法実施後に陽転したとされたことが報告されている²³⁾。国内臨床試験においても、投与前後にツベルクリン反応テストが実施された9例中8例が陽性となった。ツベルクリン皮内反応テストは結核症の貴重な診断補助となる。結核症診断においては、ツベルクリン反応陽性が直ちに結核発病を示唆するものではないものの、反応が大きなものほど発病の危険性が高いとされ、直近の BCG 接種歴や結核症患者(排菌患者)との接触の有無などを総合的に判断し、慎重な健康管理を行う必要がある²⁴⁾とされており、投与開始前にツベルクリン皮内反応テストを実施しておくことが望ましいと考えられるため設定した。
- (4) 副作用の状況を十分に確認し、安全性確保を行う必要があるため設定した。
- (5) BCG の播種性感染や全身性過敏症反応など重篤な副作用があらわれることがある。患者の安全確保のために、重篤な全身性副作用の徴候となる48時間以上の持続性発熱や39℃以上の高熱などの症状を十分観察すること。また、重篤な泌尿器系副作用も報告されており、排尿痛などの泌尿器系症状にも十分注意いただくことも必要である。また、これら以外の副作用が認められた場合も速やかに適切な対処を行う必要があるため、設定した。
- (6) 本剤導入投与では各症状とも投与当日に発現し、1～3日間で回復する傾向が認められた。維持投与では、各症状とも投与当日に発現し、血尿、発熱は1～3日間で回復する傾向が認められたが、頻尿、排尿痛、排尿困難については、12ヵ月後の維持投与で発現した症状が回復するまでの期間(中央値(範囲))は、それぞれ16.5日(1-469日)、39.0日(1-372日)及び21.0日(1-117日)であった。また、18ヵ月後の維持投与時に発現した症状が回復するまでの期間(中央値(範囲))は、それぞれ10.0日(1-307日)、16.0日(1-224日)及び3.0日(1-175日)であった。いずれも休薬や消炎鎮痛剤などの処置により、コントロール可能であった。しかしながら、本剤の繰り返し投与により、副作用が増強することがあることから、設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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（細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等）	播種性 BCG 感染を招くおそれがある。また、本剤の効果が減弱することがある。	免疫抑制的治療により BCG 生菌に対する患者の免疫機能が低下し、播種性 BCG 感染の危険性が高まるおそれがある。また、免疫応答の低下により効果を減弱させる可能性がある。

<解説>

免疫抑制的治療により BCG 菌に対する患者の免疫機能が低下し、播種性 BCG 感染の危険性が高まるおそれがあること、また、免疫応答の低下により本剤の効果を減弱させる可能性があることから、禁忌と設定した。

(2) 併用注意とその理由

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
抗菌性抗生物質製剤	本剤の効果が減弱するおそれがある。	BCG 菌に対し抗菌作用を示す薬剤の併用は、BCG による免疫作用が発現する以前に BCG 菌が排除される可能性がある。

<解説>

本剤の投与経路は膀胱内局所投与であるため、肝臓の代謝酵素等の影響は受けない。しかし、BCG は生菌製剤であり、基礎実験において生菌であることが免疫を介した抗腫瘍効果発現のため、重要であるとされている。よって、BCG 菌に対する抗菌作用を示す薬剤（イソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシン、エタンブトール、ニューキノロン系抗菌剤等）を併用することにより、BCG による作用が発現する以前に BCG 菌が排除される可能性があるため、併用注意と設定した。

なお、各種抗生物質の本剤に対する抗菌作用を検討した海外文献報告がある^{25,26}。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総投与症例177例中175例(98.9%)に副作用又は臨床検査値異常が認められ、主なものは頻尿81.4%、排尿痛79.7%、血尿72.3%、発熱（ $\geq 37^{\circ}\text{C}$ ）59.3%、倦怠感39.5%、排尿困難33.3%、尿中白血球増加81.9%、尿中赤血球増加61.6%、潜血反応陽性62.7%、尿蛋白陽性38.4%であった。〔用法・用量追加承認時〕

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

1) **BCG 感染** (頻度不明) : 播種性、局所性及び異所性 BCG 感染が報告されている。BCG 感染が疑われる場合は、本剤の投与を中止し、感染症の診断を行うとともに、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療法を行うこと。また、必要に応じてステロイド剤を併用すること。なお、本剤はほとんどの抗結核剤に対して感受性を有しているが、ピラジナミドには感受性がない。

播種性 BCG 感染 (頻度不明) : カテーテル挿入等により外傷を生じた後の BCG 投与により、播種性 BCG 感染に起因したと考えられる敗血症(低血圧、播種性血管内凝固、呼吸不全による敗血症ショック)での死亡例、肺炎、肝炎が報告されている。インフルエンザ様症状を伴い48時間以上持続する発熱、39℃以上の高熱、反復投与により悪化する全身症状又は持続的な肝機能検査値の異常は播種性 BCG 感染を示唆するものである。

局所性 BCG 感染 (頻度不明) : 局所症状として2～3日以上持続する精巣上体炎、精巣炎、前立腺炎は局所性 BCG 感染による可能性がある。

異所性 BCG 感染 (頻度不明) : 動脈瘤又は動脈移植片等での異所性 BCG 感染が報告されている。

2) **間質性肺炎** (1%) : 発熱、胸部X線異常、低酸素血症及び肝機能検査異常を伴う間質性肺炎が認められている。このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、播種性 BCG 感染の診断を行い、速やかにステロイド剤の投与等、適切な処置を行うとともに抗結核剤療法を行うこと。

3) **全身性過敏症反応** (頻度不明)^{注1)} : 呼吸困難、チアノーゼ、低血圧を伴うアナフィラキシーショック又は咳嗽及び皮疹を伴ったアナフィラキシー様症状が報告されている。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、播種性 BCG 感染の診断を行うとともに、直ちに抗ヒスタミン剤又はステロイド剤の投与と抗結核剤療法を行うこと。

4) **萎縮膀胱** (頻度不明) : 萎縮膀胱があらわれることがあるので、頻尿や膀胱刺激症状、膀胱容量等の観察を十分に行い、萎縮膀胱が疑われる場合には本剤の投与を中止し、抗菌性抗生物質の投与と抗結核剤療法を行うこと。また、必要に応じてステロイド剤の投与を行うこと。

5) **ライター症候群** (頻度不明) : 関節炎、眼症状(結膜炎、虹彩炎、角膜炎、ぶどう膜炎、網膜炎等)、尿道炎を伴ったライター症候群が認められている。このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、抗ヒスタミン剤又は非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じてステロイド剤の投与、抗結核剤療法を行うこと。

6) **腎不全** (頻度不明) : 腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、播種性 BCG 感染の診断を行い、速やかに適切な処置を行うとともに、抗結核剤療法を行うこと。

注1) 外国での市販後等の報告であり頻度不明

<解説>

1) BCG 菌の播種性感染により、敗血症での死亡例が報告されている。また、泌尿器系の局所的な症状としては、精巣上体炎、精巣炎、前立腺炎が報告されており、これらも感染による可能性がある。BCG 感染を疑わせる症状が認められた場合は、速やかに投与を中止し、抗結核剤の投与等適切な対処を行う必要がある。また、ステロイド剤も有効である場

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

合があり、必要に応じて併用する。

BCG 感染症の診断は、結核症の検査と同様の方法で行なわれる。胸部 X 線や CT 等の画像診断、血液・生化学検査、あるいは内視鏡下生検等による病理組織学的検査等が実施される。また、これらと並行して、BCG 菌の細菌学的検査も必要である。細菌学的検査は結核菌検査法²⁷⁾に準拠し実施可能であり、尿、胃液、喀痰、あるいは血液等についてチール・ネルゼン染色による塗沫顕微鏡検査及び培養検査で検出が可能である。

また、本剤は現在使用されているピラジナミドを除くほとんどの抗結核剤に対して感受性を有している^{25,26)}。よって、BCG 感染が認められた場合は、抗結核剤療法を行う事が推奨されている³⁾。（「BCG 副作用発現時の対処法」を参照）

BCG 注入後に動脈瘤や手術既往部位、人工器官（動脈移植片、心臓装置、人工関節等）設置部位での異所性 BCG 感染が文献報告²¹⁾されている。また「慎重投与」の項に「動脈瘤等の血管手術既往歴のある患者」を記載した。

- 2) 国内の第 I - II 相試験において、発熱、胸部 X 線異常、低酸素血症及び肝機能検査異常を伴う間質性肺炎が 1 例発現した²⁸⁾。この患者は 121.5mg 投与群の 1 例で、3 回の投与後、持続性発熱と肝機能値上昇が認められたため投与が中止された。胸部 X 線では両肺野にびまん性肺野濃度の上昇像が認められた。播種性感染も疑われたが、喀痰や気管支洗浄液からも結核菌は同定されず、胸部 X 線、CT による画像診断、気管支生検の病理像等から間質性肺炎と診断され、抗結核剤療法に加え、パルス療法を含むステロイド剤併用が奏効した²⁸⁾。

海外においては Lamm らの報告¹⁴⁾によると、BCG による肺炎又は肝炎の発現率は 0.7% とされているが、Israel らは、BCG 膀胱内注入による肺合併症は播種性感染よりもむしろ多くは両側性の間質性肺炎であると報告²⁹⁾している。しかし、細菌学的検査で BCG 菌が単離・同定されない場合も多く、菌の証明が無くとも、播種性感染を否定はできないため、抗結核剤療法の併用とともに、過敏症反応と播種性感染との判別診断も治療方針決定の上で重要であると考えられる。

- 3) 海外の市販後報告で 2 例のアナフィラキシーショックが報告されている。1 例は 5 回目投与の 50 分後に発症していることから、アナフィラキシーショックではなく敗血症ショックあるいは全身性遅延型過敏症反応であった可能性も疑われる。一方、他の 1 例は初回投与直後に、チアノーゼと低血圧を伴う深刻な呼吸困難に陥り、急性肺水腫を伴うアナフィラキシーショックと診断された。本例では酸素吸入とステロイド投与で回復したとも報告されている。これらの症状が認められた場合は本剤の投与を中止し、播種性 BCG 感染の診断・抗ヒスタミン剤又はステロイド剤の投与・抗結核剤による治療を行うこと。

- 4) 国内又は海外の市販後調査や文献において萎縮膀胱が報告^{14,20)}されている。膀胱の容量減少を疑わせる強度の頻尿、頻尿の持続等患者の状態を十分観察しながら、適切な対処をする。また、投与前から膀胱容量の少ない患者で萎縮膀胱のリスクが高まるおそれがあり、「5. 慎重投与(3)」の項に「膀胱容量の少ない患者」を設定した。

- 5) 国内又は海外の市販後調査や文献³⁰⁾においてライター症候群が報告されている。典型的なライター症候群は、赤痢菌やクラジミア菌などの細菌感染で尿道炎を来した後、眼前房部の炎症（結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎、又は角膜炎）や関節炎を来す。しかし、全ての症状が併発するとは限らない。発症リスクは HLA-B27 陽性例に高いとされている³¹⁾が、BCG 療法においては HLA-B27 陰性の患者においても報告されている³⁰⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
泌尿器 ^{注2)}	頻尿 排尿痛 血尿 排尿困難 尿中白血球増加 尿中赤血球増加 潜血反応陽性 尿蛋白陽性	残尿感 排尿不快感 尿道痛 混濁尿 切迫尿失禁 尿糖陽性	膀胱炎 膀胱タンポナーデ 尿閉
消化器	食欲不振	下腹部痛 下痢 下腹部圧迫感	
筋・骨格系 ^{注3)}		関節痛 筋肉痛 下肢浮腫	関節炎
呼吸器		低酸素血症	
皮膚・付属器		皮膚癢痒感	発疹 蕁麻疹
血液	白血球増多	好酸球増多 単球増多 好中球減少又は増多 リンパ球増多又は減少 白血球減少 ヘモグロビン減少 ヘマトクリット値減少 赤血球減少	
肝臓 ^{注4)}	ALT (GPT) 上昇	γ-GTP 上昇 AST (GOT) 上昇 Al-P 上昇 LDH 上昇	
腎臓 ^{注5)}		BUN 上昇 血中クレアチニン上昇	
その他	発熱 倦怠感	頭痛、悪寒 血清蛋白低下 熱感、発汗	精巣上体炎 前立腺炎

注2) 排尿痛等膀胱刺激症状に対しては、ジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン、インドメタシン等の消炎鎮痛剤により対症的に処置を行うこと。

注3) 関節痛等については、抗ヒスタミン剤や消炎鎮痛剤で対処できる場合もあるが、播種性BCG感染を示すことも考えられ、症状の改善が見られない場合は本剤の投与を速やかに中止し、抗結核剤療法及びその他適切な処置を行うこと。

注4) 肝機能異常に対しては、定期的に検査を行い、播種性BCG感染あるいはアレルギー性肝炎が疑われる場合は本剤の投与を中止し、抗結核剤療法を行うなど適切な処置を行うこと。

注5) 腎機能異常に対しては、定期的に検査を行い、播種性BCG感染あるいは腎膿瘍が疑われる場合は本剤の投与を中止し、抗結核剤療法を行うなど適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅰ-Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び、国内第Ⅲ相試験の総投与症例177例中175例(98.9%)に副作用又は臨床検査値異常が認められ、主なものは頻尿81.4%、排尿痛79.7%、血尿72.3%、発熱(≧37℃)59.3%、倦怠感39.5%、排尿困難33.3%、尿中白血球増加81.9%、尿中赤血球増加61.6%、潜血反応陽性62.7%、尿蛋白陽性38.4%であった。〔用法・用量追加承認時〕

1) 国内第Ⅰ-Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験

本剤を投与された総症例93例中91例(97.8%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

① 自他覚的副作用発現状況

主な副作用は、頻尿80.6%、排尿痛78.5%、血尿63.4%、発熱(≧37℃)62.4%、倦怠感33.3%、排尿困難28.0%であった。

表Ⅷ-1

分類	副作用	解析例数	発現例数(%)	Grade3以上の発現例数(%)
泌尿器系障害	頻尿	93	75 (80.6)	10 (10.8)
	排尿痛	93	73 (78.5)	7 (7.5)
	排尿困難	93	26 (28.0)	3 (3.2)
	血尿	93	59 (63.4)	9 (9.7)
	残尿感	93	5 (5.4)	
	尿道痛	93	1 (1.1)	
	排尿不快感	93	2 (2.2)	
	混濁尿	93	2 (2.2)	
	膀胱違和感	93	1 (1.1)	
	尿道不快	93	1 (1.1)	
	切迫尿失禁	93	1 (1.1)	
一般的全身障害	発熱	93	58 (62.4)	
	熱感	93	1 (1.1)	
	倦怠感	93	31 (33.3)	
	悪寒	93	2 (2.2)	
	頭痛	93	6 (6.5)	
	発汗	93	1 (1.1)	
	CRP上昇	93	1 (1.1)	
	血沈亢進	93	1 (1.1)	
消化管障害	食欲不振	93	12 (12.9)	
	下痢	93	1 (1.1)	
	下腹部痛	93	2 (2.2)	
	下腹部圧迫感	93	1 (1.1)	
皮膚・付属器障害	皮膚掻痒感	93	1 (1.1)	
筋・骨格系障害	関節痛	93	3 (3.2)	1 (1.1)
	筋肉痛	93	2 (2.2)	
	下肢浮腫	93	1 (1.1)	
呼吸器系障害	痰	93	1 (1.1)	
	間質性肺炎	93	1 (1.1)	1 (1.1)
	低酸素血症	93	1 (1.1)	1 (1.1)
その他	亀頭包皮炎	93	1 (1.1)	
	鼻声	93	1 (1.1)	

注) 第Ⅰ-Ⅱ相試験では日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」による「副作用の記載様式」、後期第Ⅱ相試験では、これの改訂版である日本癌治療学会「薬物有害反応判定基準」に準じて評価

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②臨床検査値異常発現状況

主な臨床検査値異常は、尿中白血球増加83.9%、尿中赤血球増加60.2%、潜血反応陽性59.8%、尿蛋白陽性40.9%であった。

表Ⅷ－2

分類	検査項目	解析例数	発現例数 (%)	Grade3以上の発現例数 (%)
血液学所見	白血球減少	92	1 (1.1)	
	白血球増多	92	10 (10.9)	
	ヘモグロビン減少	92	2 (2.2)	
	ヘマトクリット値減少	92	4 (4.3)	
	赤血球減少	92	4 (4.3)	
	好中球減少	90	5 (5.6)	
	好中球増多	90	4 (4.4)	
	好酸球増多	90	6 (6.7)	
	リンパ球減少	90	3 (3.3)	
	リンパ球増多	90	4 (4.4)	
	単球増多	90	4 (4.4)	
血液生化学所見	AST(GOT)上昇	92	8 (8.7)	
	ALT(GPT)上昇	92	10 (10.9)	
	Al-P上昇	91	7 (7.7)	1 (1.1)
	γ-GTP上昇	91	8 (8.8)	
	LDH上昇	92	5 (5.4)	
	血清蛋白低下	92	5 (5.4)	
	血清アルブミン低下	88	3 (3.4)	
	AG比異常	36	1 (2.8)	
腎機能所見	BUN上昇	92	4 (4.3)	
	血中クレアチニン上昇	92	1 (1.1)	
電解質所見	血中ナトリウム低下	51	2 (3.9)	
	血清カリウム上昇	51	1 (2.0)	
	血清カルシウム低下	45	1 (2.2)	
	血清クロール低下	50	2 (4.0)	
尿所見	尿蛋白陽性	93	38 (40.9)	9 (9.7)
	尿糖陽性	92	4 (4.3)	
	潜血反応陽性	92	55 (59.8)	
	尿中赤血球増加	93	56 (60.2)	
	尿中白血球増加	93	78 (83.9)	

注) 第Ⅰ-Ⅱ相試験では日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」による「副作用の記載様式」、後期第Ⅱ相試験では、これの改訂版である日本癌治療学会「薬物有害反応判定基準」に準じて評価

2) 国内第Ⅲ相試験

本剤を投与された84例(維持投与群42例、導入投与群42例)において発現した自他覚的副作用又は臨床検査値異常について、導入投与群と維持投与群の比較を表Ⅷ－3と表Ⅷ－5に示した。また、導入投与時(維持投与群の導入投与時と、導入投与群で発現した副作用を合計)と、維持投与群の維持投与施行時に発現した副作用の比較を表Ⅷ－4と表Ⅷ－6に示した。

全般的に、維持投与群が導入投与群より、維持投与時が導入投与時より、副作用発現率が高かった。また、Grade 3以上の発現率では、下腹部痛、精巣上体炎、関節痛が導入投与時のみ認められたが、それ以外については維持投与時の発現率が高かった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

①自他覚的副作用発現状況

①-1 維持投与群と導入投与群で比較した主な副作用は、頻尿〔維持投与群：92.9%（39/42例）、導入投与群：71.4%（30/42例）、以下同様〕、排尿痛〔92.9%（39/42例）、69.0%（29/42例）〕、排尿困難〔50.0%（21/42例）、28.6%（12/42例）〕、血尿〔92.9%（39/42例）、71.4%（30/42例）〕、倦怠感〔50.0%（21/42例）、42.9%（18/42例）〕、発熱〔42.9%（18/42例）、26.2%（11/42例）〕であった。

表Ⅷ-3

分類	副作用	導入投与群			維持投与群			合計		
		解析例数	発現例数(%)	Grade3以上の発現例数(%)	解析例数	発現例数(%)	Grade3以上の発現例数(%)	解析例数	発現例数(%)	Grade3以上の発現例数(%)
心臓障害	動悸	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
眼障害	結膜充血	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
胃腸障害	腹痛	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	下腹部痛	42	2 (4.8)	1 (2.4)	42	4 (9.5)		84	6 (7.1)	1 (1.2)
	便秘	42	0 (0)		42	2 (4.8)		84	2 (2.4)	
	下痢	42	3 (7.1)		42	0 (0)		84	3 (3.6)	
	消化不良	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	排便回数増加	42	0 (0)		42	2 (4.8)		84	2 (2.4)	
	悪心	42	1 (2.4)		42	1 (2.4)		84	2 (2.4)	
	肛門周囲痛	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	胃不快感	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	歯痛	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	肛門直腸不快感	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
全身障害および投与局所様態	悪寒	42	0 (0)		42	3 (7.1)		84	3 (3.6)	
	熱感	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
	倦怠感	42	18 (42.9)		42	21 (50.0)		84	39 (46.4)	
	発熱	42	11 (26.2)		42	18 (42.9)		84	29 (34.5)	
	口渇	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
感染症および寄生虫	口腔ヘルペス	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	臨床検査	42	0 (0)		42	1 (2.4)	1 (2.4)	84	1 (1.2)	1 (1.2)
代謝および栄養障害	食欲不振	42	4 (9.5)		42	13 (31.0)		84	17 (20.2)	
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	42	4 (9.5)	2 (4.8)	42	7 (16.7)		84	11 (13.1)	2 (2.4)
	背部痛	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	側腹部痛	42	2 (4.8)		42	0 (0)		84	2 (2.4)	
	肩胛部痛	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	筋肉痛	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	頸部痛	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
	四肢痛	42	1 (2.4)		42	1 (2.4)		84	2 (2.4)	
	関節リウマチ	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
神経系障害	浮動性めまい	42	1 (2.4)		42	1 (2.4)		84	2 (2.4)	
	体位性めまい	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	味覚異常	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	頭痛	42	3 (7.1)		42	5 (11.9)		84	8 (9.5)	
精神障害	うつ病	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	不眠症	42	0 (0)		42	2 (4.8)		84	2 (2.4)	
腎および尿路障害	膀胱痛	42	0 (0)		42	3 (7.1)	1 (2.4)	84	3 (3.6)	1 (1.2)
	排尿痛	42	29 (69.0)	1 (2.4)	42	39 (92.9)	4 (9.5)	84	68 (81.0)	5 (6.0)
	排尿困難	42	12 (28.6)		42	21 (50.0)	2 (4.8)	84	33 (39.3)	2 (2.4)
	血尿	42	30 (71.4)	5 (11.9)	42	39 (92.9)	8 (19.0)	84	69 (82.1)	13 (15.5)
	尿意切迫	42	0 (0)		42	3 (7.1)		84	3 (3.6)	
	夜間頻尿	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	頻尿	42	30 (71.4)	8 (19.0)	42	39 (92.9)	17 (40.5)	84	69 (82.1)	25 (29.8)
	尿道分泌物	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	尿道痛	42	1 (2.4)		42	2 (4.8)		84	3 (3.6)	
	切迫性尿失禁	42	1 (2.4)		42	4 (9.5)		84	5 (6.0)	
	尿失禁	42	4 (9.5)		42	2 (4.8)		84	6 (7.1)	
	尿閉	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
	尿異常	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	残尿	42	2 (4.8)		42	8 (19.0)		84	10 (11.9)	
	膀胱タンポナーデ	42	0 (0)		42	1 (2.4)	1 (2.4)	84	1 (1.2)	1 (1.2)
非感染性尿道炎	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)		
生殖系および乳房障害	精巣上体炎	42	0 (0)		42	1 (2.4)	1 (2.4)	84	1 (1.2)	1 (1.2)
	前立腺炎	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
呼吸器、胸部および縦隔障害	咳嗽	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	アレルギー性鼻炎	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	紅斑	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	紅色汗疹	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
	多汗症	42	1 (2.4)		42	1 (2.4)		84	2 (2.4)	
	寝汗	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	癢痒症	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
	発疹	42	0 (0)		42	2 (4.8)		84	2 (2.4)	
血管障害	潮紅	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
	高血圧	42	0 (0)		42	1 (2.4)	1 (2.4)	84	1 (1.2)	1 (1.2)
	ほてり	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	

注)NCI-CTC ver.2.0に準じて評価し、副作用名は、MedDRA/J ver.11.1をもとにPTで表示（なお、排尿痛と排尿困難に関しては、両副作用を区別するためLLTで表示）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

①-2 導入投与時と維持投与時で比較した主な副作用は、頻尿〔導入投与時：69.0% (58/84例)、維持投与時：97.2% (35/36例)、以下同様〕、排尿痛〔73.8% (62/84例)、94.4% (34/36例)〕、排尿困難〔20.2% (17/84例)、55.6% (20/36例)〕、血尿〔70.2% (59/84例)、88.9% (32/36例)〕、倦怠感〔36.9% (31/84例)、47.2% (17/36例)〕、発熱〔22.6% (19/84例)、47.2% (17/36例)〕であった。

表Ⅷ-4

分類	副作用	導入投与時 維持投与時	解析 例数	発現例数 (%)	Grade3以上の 発現例数(%)	分類	副作用	導入投与時 維持投与時	解析 例数	発現例数 (%)	Grade3以上の 発現例数(%)
心臓障害	動悸	導入投与時	84	1 (1.2)		精神障害	うつ病	導入投与時	84	0 (0)	
		維持投与時	36	1 (2.8)				維持投与時	36	1 (2.8)	
眼障害	結膜充血	導入投与時	84	0 (0)		腎および 尿路障害	膀胱痛	導入投与時	84	1 (1.2)	
		維持投与時	36	1 (2.8)				維持投与時	36	2 (5.6)	1 (2.8)
胃腸障害	腹痛	導入投与時	84	1 (1.2)		排尿痛	導入投与時	84	62 (73.8)	1 (1.2)	
		維持投与時	36	0 (0)			維持投与時	36	34 (94.4)	4 (11.1)	
	下腹部痛	導入投与時	84	2 (2.4)	1 (1.2)	排尿困難	導入投与時	84	17 (20.2)		
		維持投与時	36	4 (11.1)			維持投与時	36	20 (55.6)	2 (5.6)	
	便秘	導入投与時	84	1 (1.2)		血尿	導入投与時	84	59 (70.2)	9 (10.7)	
		維持投与時	36	2 (5.6)			維持投与時	36	32 (88.9)	5 (13.9)	
	下痢	導入投与時	84	3 (3.6)		尿意切迫	導入投与時	84	1 (1.2)		
		維持投与時	36	0 (0)			維持投与時	36	3 (8.3)		
	消化不良	導入投与時	84	0 (0)		夜間頻尿	導入投与時	84	0 (0)		
		維持投与時	36	1 (2.8)			維持投与時	36	1 (2.8)		
	排便回数増加	導入投与時	84	2 (2.4)		頻尿	導入投与時	84	58 (69.0)	14 (16.7)	
		維持投与時	36	0 (0)			維持投与時	36	35 (97.2)	14 (38.9)	
	悪心	導入投与時	84	2 (2.4)		尿道分泌物	導入投与時	84	1 (1.2)		
		維持投与時	36	1 (2.8)			維持投与時	36	0 (0)		
	肛門周囲痛	導入投与時	84	1 (1.2)		尿道痛	導入投与時	84	1 (1.2)		
		維持投与時	36	0 (0)			維持投与時	36	2 (5.6)		
胃不快感	導入投与時	84	1 (1.2)		切迫性尿失禁	導入投与時	84	3 (3.6)			
	維持投与時	36	1 (2.8)			維持投与時	36	3 (8.3)			
歯痛	導入投与時	84	1 (1.2)		尿失禁	導入投与時	84	4 (4.8)			
	維持投与時	36	0 (0)			維持投与時	36	2 (5.6)			
肛門直腸不快感	導入投与時	84	1 (1.2)		尿閉	導入投与時	84	1 (1.2)			
	維持投与時	36	0 (0)			維持投与時	36	0 (0)			
全身障害および 投与局所様態	悪寒	導入投与時	84	2 (2.4)		尿異常	導入投与時	84	0 (0)		
		維持投与時	36	3 (8.3)			維持投与時	36	1 (2.8)		
	熱感	導入投与時	84	1 (1.2)		残尿	導入投与時	84	8 (9.5)		
		維持投与時	36	0 (0)			維持投与時	36	6 (16.7)		
	倦怠感	導入投与時	84	31 (36.9)		膀胱タンポナーデ	導入投与時	84	0 (0)		
		維持投与時	36	17 (47.2)			維持投与時	36	1 (2.8)	1 (2.8)	
発熱	導入投与時	84	19 (22.6)		非感染性尿道炎	導入投与時	84	0 (0)			
	維持投与時	36	17 (47.2)			維持投与時	36	1 (2.8)			
口渇	導入投与時	84	1 (1.2)		生殖器および 乳房障害	精巣上体炎	導入投与時	84	1 (1.2)	1 (1.2)	
	維持投与時	36	0 (0)				維持投与時	36	0 (0)		
感染症および 寄生虫症	口腔ヘルペス	導入投与時	84	0 (0)		前立腺炎	導入投与時	84	1 (1.2)		
		維持投与時	36	1 (2.8)			維持投与時	36	0 (0)		
臨床検査	血圧上昇	導入投与時	84	0 (0)		呼吸器、胸郭 および縦隔障害	咳嗽	導入投与時	84	0 (0)	
		維持投与時	36	1 (2.8)	1 (2.8)			維持投与時	36	1 (2.8)	
代謝および 栄養障害	食欲不振	導入投与時	84	8 (9.5)		アレルギー性鼻炎	導入投与時	84	1 (1.2)		
		維持投与時	36	10 (27.8)			維持投与時	36	0 (0)		
筋骨格系および 結合組織障害	関節痛	導入投与時	84	8 (9.5)	2 (2.4)	皮膚および 皮下組織障害	皮膚炎	導入投与時	84	0 (0)	
		維持投与時	36	6 (16.7)				維持投与時	36	1 (2.8)	
	背部痛	導入投与時	84	1 (1.2)		紅斑	導入投与時	84	0 (0)		
		維持投与時	36	1 (2.8)			維持投与時	36	1 (2.8)		
	側腹部痛	導入投与時	84	2 (2.4)		紅色汗疹	導入投与時	84	1 (1.2)		
		維持投与時	36	0 (0)			維持投与時	36	0 (0)		
	肩径部痛	導入投与時	84	1 (1.2)		多汗症	導入投与時	84	1 (1.2)		
		維持投与時	36	0 (0)			維持投与時	36	1 (2.8)		
	筋肉痛	導入投与時	84	0 (0)		寝汗	導入投与時	84	1 (1.2)		
		維持投与時	36	1 (2.8)			維持投与時	36	0 (0)		
	頸部痛	導入投与時	84	1 (1.2)		掻痒症	導入投与時	84	0 (0)		
		維持投与時	36	0 (0)			維持投与時	36	1 (2.8)		
四肢痛	導入投与時	84	1 (1.2)		発疹	導入投与時	84	0 (0)			
	維持投与時	36	1 (2.8)			維持投与時	36	2 (5.6)			
関節リウマチ	導入投与時	84	1 (1.2)		血管障害	潮紅	導入投与時	84	1 (1.2)		
	維持投与時	36	0 (0)				維持投与時	36	0 (0)		
神経系障害	浮動性めまい	導入投与時	84	1 (1.2)			高血圧	導入投与時	84	0 (0)	
		維持投与時	36	1 (2.8)				維持投与時	36	1 (2.8)	1 (2.8)
体位性めまい	導入投与時	84	0 (0)		ほてり	導入投与時	84	1 (1.2)			
	維持投与時	36	1 (2.8)			維持投与時	36	0 (0)			
味覚異常	導入投与時	84	0 (0)								
	維持投与時	36	1 (2.8)								
頭痛	導入投与時	84	5 (6.0)								
	維持投与時	36	5 (13.9)								

注) NCI-CTC ver.2.0に準じて評価し、副作用名は、MedDRA/J ver.11.1をもとにPTで表示（なお、排尿痛と排尿困難に関しては、両副作用を区別するためLLTで表示）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②臨床検査値異常発現状況

②-1 維持投与群と導入投与群で比較した主な臨床検査値異常は、尿中白血球陽性〔維持投与群：85.7% (36/42例)、導入投与群：73.8% (31/42例)、以下同様〕、尿中血陽性〔73.8% (31/42例)、59.5% (25/42例)〕、尿中赤血球陽性〔69.0% (29/42例)、57.1% (24/42例)〕、尿中蛋白陽性〔47.6% (20/42例)、23.8% (10/42例)〕であった。

表Ⅷ-5

検査項目	導入投与群			維持投与群			合計		
	解析例数	発現例数 (%)	Grade3以上の発現例数	解析例数	発現例数 (%)	Grade3以上の発現例数	解析例数	発現例数 (%)	Grade3以上の発現例数
血液学的検査									
白血球数増加	42	3 (7.1)		42	6 (14.3)		84	9 (10.7)	
リンパ球数減少	42	0 (0)		42	3 (7.1)		84	3 (3.6)	
リンパ球数増加	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
単球数減少	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
単球数増加	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
好中球数減少	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
好中球数増加	42	1 (2.4)		42	4 (9.5)		84	5 (6.0)	
好酸球数減少	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
好酸球数増加	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
赤血球数減少	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
ヘモグロビン減少	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
ヘマトクリット減少	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
血小板数増加	42	0 (0)		42	1 (2.4)		84	1 (1.2)	
血液生化学的検査									
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	42	3 (7.1)		42	1 (2.4)		84	4 (4.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42	1 (2.4)		42	1 (2.4)		84	2 (2.4)	
血中乳酸脱水素酵素増加	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
C-反応性蛋白増加		0 (0)			4 -			4 -	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	42	3 (7.1)		42	4 (9.5)		84	7 (8.3)	
血中アルカリホスファターゼ増加	42	2 (4.8)		42	3 (7.1)		84	5 (6.0)	
血中クレアチニン増加	42	0 (0)		42	2 (4.8)		84	2 (2.4)	
血中尿素増加	42	0 (0)		42	2 (4.8)		84	2 (2.4)	
血中尿酸増加		0 (0)			1 -			1 -	
尿検査									
尿中ブドウ糖陽性	42	1 (2.4)		42	0 (0)		84	1 (1.2)	
尿中血陽性	42	25 (59.5)		42	31 (73.8)		84	56 (66.7)	
尿中赤血球陽性	42	24 (57.1)		42	29 (69.0)		84	53 (63.1)	
尿中白血球陽性	42	31 (73.8)		42	36 (85.7)		84	67 (79.8)	
尿中蛋白陽性	42	10 (23.8)		42	20 (47.6)		84	30 (35.7)	

注1) NCI-CTC ver.2.0に準じて評価し、検査項目は、MedDRA/J ver.11.1をもとにPTで表示

注2) - : 報告があった症例数のみのため算出せず

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②-2 導入投与時と維持投与時で比較した主な臨床検査値異常は、尿中赤血球陽性〔導入投与時：50.0% (42/84例)、維持投与時：72.2% (26/36例)、以下同様〕、尿中白血球陽性〔72.6% (61/84例)、91.7% (33/36例)〕、尿中血陽性〔56.0% (47/84例)、75.0% (27/36例)〕及び尿中蛋白陽性〔20.2% (17/84例)、50.0% (18/36例)〕であった。

表Ⅷ－6

検査項目	導入投与時 維持投与時	解析 例数	発現例数 (%)	Grade3以上の 発現例数 (%)
血液学的検査				
白血球数増加	導入投与時	84	6 (7.1)	
	維持投与時	36	5 (13.9)	
リンパ球数減少	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	3 (8.3)	
リンパ球数増加	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	0 (0)	
単球数減少	導入投与時	84	0 (0)	
	維持投与時	36	1 (2.8)	
単球数増加	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	0 (0)	
好中球数減少	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	0 (0)	
好中球数増加	導入投与時	84	3 (3.6)	
	維持投与時	36	4 (11.1)	
好酸球数減少	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	1 (2.8)	
好酸球数増加	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	0 (0)	
赤血球数減少	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	1 (2.8)	
ヘモグロビン減少	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	1 (2.8)	
ヘマトクリット減少	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	1 (2.8)	
血小板数増加	導入投与時	84	0 (0)	
	維持投与時	36	1 (2.8)	
血液生化学的検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	導入投与時	84	3 (3.6)	
	維持投与時	36	1 (2.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	1 (2.8)	
血中乳酸脱水素酵素増加	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	0 (0)	
C-反応性蛋白増加	導入投与時		4 -	
	維持投与時		3 -	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	導入投与時	84	4 (4.8)	
	維持投与時	36	4 (11.1)	
血中アルカリホスファターゼ増加	導入投与時	84	4 (4.8)	
	維持投与時	36	3 (8.3)	
血中クレアチニン増加	導入投与時	84	0 (0)	
	維持投与時	36	2 (5.6)	
血中尿素増加	導入投与時	84	2 (2.4)	
	維持投与時	36	2 (5.6)	
血中尿酸増加	導入投与時		1 -	
	維持投与時		0 -	
尿検査				
尿中ブドウ糖陽性	導入投与時	84	1 (1.2)	
	維持投与時	36	0 (0)	
尿中血陽性	導入投与時	84	47 (56.0)	
	維持投与時	36	27 (75.0)	
尿中赤血球陽性	導入投与時	84	42 (50.0)	
	維持投与時	36	26 (72.2)	
尿中白血球陽性	導入投与時	84	61 (72.6)	
	維持投与時	36	33 (91.7)	
尿中蛋白陽性	導入投与時	84	17 (20.2)	
	維持投与時	36	18 (50.0)	

注1) NCI-CTC ver.2.0に準じて評価し、検査項目は、MedDRA/J ver.11.1をもとに PT で表示

注2) - : 報告があった症例数のみのため算出せず

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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

1) 国内第 I - II 相試験、後期第 II 相試験

発現頻度が高い頻尿、排尿痛、排尿困難、血尿及び発熱の5症状について集計した。

①背景因子別副作用の発現率において、年齢別の副作用発現率に関しては高齢者群で副作用は増強されず、むしろ発現率は低い傾向がうかがえ、65歳以上の血尿の発現率は有意に低かった(χ^2 test ; $p=0.003$)。これは、加齢に伴う免疫反応の低下が関与しているとも考えられた。

投与前 PPD 皮内反応の強度に関しては、陰性例に比べ陽性例において頻尿の発現率が有意に高かった(χ^2 test ; $p=0.04$)が、他の症状については明確な差異は認められなかった。

表VIII-7

項目	分類	症例数	頻尿 (%)	排尿痛 (%)	排尿困難 (%)	血尿 (%)	発熱 (%)
Stage	Ta, T1	54	42 (77.8)	38 (70.4)*	17 (31.5)	37 (68.5)	31 (57.4)
	CIS	39	33 (84.6)	35 (89.7)*	9 (23.1)	22 (56.4)	27 (69.2)
性別	男	74	59 (79.7)	58 (78.4)	21 (28.4)	47 (63.5)	50 (67.6)*
	女	19	16 (84.2)	15 (78.9)	5 (26.3)	12 (63.2)	8 (42.1)*
年齢(歳)1	-49	6	6(100.0)	6(100.0)	1 (16.7)	5 (83.3)*	3 (50.0)
	50-59	17	14 (82.4)	14 (82.4)	8 (47.1)	15 (88.2)*	13 (76.5)
	60-69	32	25 (78.1)	24 (75.0)	8 (25.0)	21 (65.6)*	24 (75.0)
	70-74	29	24 (82.8)	22 (75.9)	6 (20.7)	15 (51.7)*	13 (44.8)
	75-	9	6 (66.7)	7 (77.8)	3 (33.3)	3 (33.3)*	5 (55.6)
年齢(歳)2	-64	46	38 (82.6)	38 (82.6)	16 (34.8)	36 (78.3)*	31 (67.4)
	65-	47	37 (78.7)	35 (74.5)	10 (21.3)	23 (48.9)*	27 (57.4)
P.S.	0	87	71 (81.6)	68 (78.2)	24 (27.6)	54 (62.1)	54 (62.1)
	1	6	4 (66.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (66.7)
前治療	無	28	22 (78.6)	22 (78.6)	5 (17.9)	18 (64.3)	18 (64.3)
	TURBT単独	32	28 (87.5)	26 (81.3)	11 (34.4)	22 (68.8)	23 (71.9)
	化学療法	1	1(100.0)	1(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(100.0)
	TURBT+化療	32	24 (75.0)	24 (75.0)	10 (31.3)	19 (59.4)	16 (50.0)
初再発	初発	43	36 (83.7)	36 (83.7)	11 (25.6)	27 (62.8)	32 (74.4)*
	再発	50	39 (78.0)	37 (74.0)	15 (30.0)	32 (64.0)	26 (52.0)*
投与前 PPD 皮内反応1	-	25	17 (68.0)	17 (68.0)	6 (24.0)	14 (56.0)	15 (60.0)
	+	49	43 (87.8)	40 (81.6)	14 (28.6)	35 (71.4)	28 (57.1)
	++	16	14 (87.5)	14 (87.5)	5 (31.3)	9 (56.3)	13 (81.3)
	+++	2	1 (50.0)	2(100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
	未実施	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(100.0)
投与前 PPD 皮内反応2	-	25	17 (68.0)*	17 (68.0)	6 (24.0)	14 (56.0)	15 (60.0)
	≥+	67	58 (86.6)*	56 (83.6)	20 (29.9)	45 (67.2)	42 (62.7)
	未実施	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(100.0)
腫瘍異型度	G1	13	10 (76.9)	10 (76.9)	7 (53.8)	11 (84.6)	8 (61.5)
	G2	48	40 (83.3)	35 (72.9)	12 (25.0)	30 (62.5)	28 (58.3)
	G3	31	24 (77.4)	27 (87.1)	7 (22.6)	17 (54.8)	21 (67.7)
	Gx	1	1(100.0)	1(100.0)	0 (0.0)	1(100.0)	1(100.0)

* : $p < 0.05$

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②副作用の発現時期、持続期間において、これらの5症状の多くは投与当日に発現し、持続期間の中央値は頻尿、排尿痛及び排尿困難は2日、血尿及び発熱が1日であった。これらの症状については最終投与終了後にはほとんど回復が確認され可逆的なものであった。しかし、結核既往例等で膀胱刺激症状が長期間遷延する例も認められた。

表Ⅷ－8

症例	総投与 コース数	総発現 コース数	発現時期別コース数				持続期間別コース数			持続期間 の中央値 (範囲)
			投与 当日	1日目	2日目	3日目 以降	0～2日間	3～6日間	7日間 以上	
頻尿	709	309	255	37	5	12	194	65	50	2(0-175)
排尿痛	709	300	256	38	4	2	187	77	36	2(0-182)
排尿困難	709	83	73	7	2	1	55	19	9	2(1-98)
血尿	709	220	170	34	5	11	172	33	15	1(0-113)
発熱	709	208	169	29	5	5	184	21	3	1(0-23)

2) 国内第Ⅲ相試験

主な副作用である頻尿、排尿痛、排尿困難、血尿及び発熱の5症状について集計した。

①投与回数別の発現率において、導入投与では、各症状とも1回目の投与と比較して2回目以降の投与での発現率が高かったが、投与回数の累積に伴う発現率の著明な上昇は認められなかった。しかし、Grade3以上の副作用として、5回目以降で頻尿、血尿が多く発現した。維持投与では、頻尿については1回目投与後と比較して2回目投与後で発現率が高くなる傾向が認められた。逆に3回目投与後では発現率が低くなる傾向が、これらの副作用に共通して認められた。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－9

副作用名	投与回数	解析例数	発現例数 (%)	Grade3以上の発現例数 (%)	副作用名	投与回数	解析例数	発現例数 (%)	Grade3以上の発現例数 (%)				
頻尿	導入投与	1回	84	19 (22.6)	0 (0)	血尿	導入投与	1回	84	12 (14.3)	1 (1.2)		
		2回	84	39 (46.4)	6 (7.1)			2回	84	29 (34.5)	2 (2.4)		
		3回	83	40 (48.2)	2 (2.4)			3回	83	32 (38.6)	1 (1.2)		
		4回	83	43 (51.8)	5 (6.0)			4回	83	35 (42.2)	2 (2.4)		
		5回	80	45 (56.3)	8 (10.0)			5回	80	38 (47.5)	4 (5.0)		
		6回	79	39 (49.4)	9 (11.4)			6回	79	28 (35.4)	5 (6.3)		
	3ヵ月後維持投与	1回	36	24 (66.7)	2 (5.6)		3ヵ月後維持投与	1回	36	22 (61.1)	1 (2.8)		
		2回	35	27 (77.1)	3 (8.6)			2回	35	20 (57.1)	1 (2.9)		
		3回	32	18 (56.3)	3 (9.4)			3回	32	13 (40.6)	0 (0)		
	6ヵ月後維持投与	1回	35	27 (77.1)	5 (14.3)		6ヵ月後維持投与	1回	35	22 (62.9)	2 (5.7)		
		2回	31	28 (90.3)	4 (12.9)			2回	31	18 (58.1)	3 (9.7)		
		3回	23	14 (60.9)	1 (4.3)			3回	23	6 (26.1)	0 (0)		
	12ヵ月後維持投与	1回	30	22 (73.3)	5 (16.7)		12ヵ月後維持投与	1回	30	13 (43.3)	3 (10.0)		
		2回	28	22 (78.6)	6 (21.4)			2回	28	16 (57.1)	2 (7.1)		
		3回	19	8 (42.1)	3 (15.8)			3回	19	5 (26.3)	0 (0)		
	18ヵ月後維持投与	1回	25	19 (76.0)	2 (8.0)		18ヵ月後維持投与	1回	25	8 (32.0)	0 (0)		
		2回	22	21 (95.5)	3 (13.6)			2回	22	10 (45.5)	1 (4.5)		
		3回	15	11 (73.3)	0 (0)			3回	15	5 (33.3)	0 (0)		
	排尿痛	導入投与	1回	84	17 (20.2)		0 (0)	発熱	導入投与	1回	84	2 (2.4)	0 (0)
			2回	84	42 (50.0)		0 (0)			2回	84	9 (10.7)	0 (0)
			3回	83	39 (47.0)		0 (0)			3回	83	6 (7.2)	0 (0)
4回			83	42 (50.6)	1 (1.2)	4回	83			3 (3.6)	0 (0)		
5回			80	45 (56.3)	0 (0)	5回	80			5 (6.3)	0 (0)		
6回			79	38 (48.1)	0 (0)	6回	79			4 (5.1)	0 (0)		
3ヵ月後維持投与		1回	36	24 (66.7)	0 (0)	3ヵ月後維持投与	1回		36	9 (25.0)	0 (0)		
		2回	35	22 (62.9)	0 (0)		2回		35	14 (40.0)	0 (0)		
		3回	32	18 (56.3)	1 (3.1)		3回		32	7 (21.9)	0 (0)		
6ヵ月後維持投与		1回	35	27 (77.1)	0 (0)	6ヵ月後維持投与	1回		35	7 (20.0)	0 (0)		
		2回	31	22 (71.0)	1 (3.2)		2回		31	6 (19.4)	0 (0)		
		3回	23	13 (56.5)	0 (0)		3回		23	3 (13.0)	0 (0)		
12ヵ月後維持投与		1回	30	20 (66.7)	0 (0)	12ヵ月後維持投与	1回		30	3 (10.0)	0 (0)		
		2回	28	22 (78.6)	2 (7.1)		2回		28	5 (17.9)	0 (0)		
		3回	19	11 (57.9)	1 (5.3)		3回		19	3 (15.8)	0 (0)		
18ヵ月後維持投与		1回	25	15 (60.0)	1 (4.0)	18ヵ月後維持投与	1回		25	2 (8.0)	0 (0)		
		2回	22	14 (63.6)	1 (4.5)		2回		22	2 (9.1)	0 (0)		
		3回	15	9 (60.0)	0 (0)		3回		15	1 (6.7)	0 (0)		
排尿困難		導入投与	1回	84	2 (2.4)	0 (0)							
			2回	84	8 (9.5)	0 (0)							
			3回	83	7 (8.4)	0 (0)							
	4回		83	7 (8.4)	0 (0)								
	5回		80	7 (8.8)	0 (0)								
	6回		79	8 (10.1)	0 (0)								
	3ヵ月後維持投与	1回	36	8 (22.2)	0 (0)								
		2回	35	7 (20.0)	0 (0)								
		3回	32	4 (12.5)	0 (0)								
	6ヵ月後維持投与	1回	35	6 (17.1)	0 (0)								
		2回	31	9 (29.0)	1 (3.2)								
		3回	23	5 (21.7)	0 (0)								
	12ヵ月後維持投与	1回	30	5 (16.7)	0 (0)								
		2回	28	6 (21.4)	1 (3.6)								
		3回	19	1 (5.3)	0 (0)								
	18ヵ月後維持投与	1回	25	5 (20.0)	0 (0)								
		2回	22	4 (18.2)	0 (0)								
		3回	15	3 (20.0)	0 (0)								

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②各投与サイクル別の発現及び回復までの期間において、導入投与では各症状とも投与当日に発現し、1～3日間で回復する傾向が認められた。維持投与では、各症状とも投与当日に発現し、血尿、発熱は1～3日間で回復する傾向が認められたが、頻尿、排尿痛、排尿困難については、12ヵ月後の維持投与で発現した症状が回復するまでの期間(中央値(範囲))は、それぞれ16.5日(1-469日)、39.0日(1-372日)及び21.0日(1-117日)でした。また、18ヵ月後の維持投与時に発現した症状が回復するまでの期間(中央値(範囲))はそれぞれ、10.0日(1-307日)、16.0日(1-224日)及び3.0日(1-175日)でした。

表Ⅷ-10

副作用名	投与回数	解析 例数	投与日から発現までの期間(日)		発現から回復までの期間(日)	
			例数	中央値(範囲)	例数	中央値(範囲)
頻尿	導入投与	84	58	0.0(0-2)	58	3.0(1-112)
	3ヵ月後維持投与	36	29	0.0(0-0)	29	2.0(1-210)
	6ヵ月後維持投与	35	31	0.0(0-1)	30	3.0(1-149)
	12ヵ月後維持投与	30	22	0.0(0-0)	22	16.5(1-469)
	18ヵ月後維持投与	25	22	0.0(0-1)	22	10.0(1-307)
排尿痛	導入投与	84	62	0.0(0-1)	62	3.0(1-112)
	3ヵ月後維持投与	36	26	0.0(0-0)	25	3.0(1-73)
	6ヵ月後維持投与	35	29	0.0(0-1)	29	3.0(1-207)
	12ヵ月後維持投与	30	25	0.0(0-60)	25	39.0(1-372)
	18ヵ月後維持投与	25	16	0.0(0-14)	15	16.0(1-224)
排尿困難	導入投与	84	17	0.0(0-16)	17	2.0(1-49)
	3ヵ月後維持投与	36	10	0.0(0-0)	10	3.5(1-56)
	6ヵ月後維持投与	35	9	0.0(0-0)	8	5.5(2-66)
	12ヵ月後維持投与	30	9	0.0(0-1)	9	21.0(1-117)
	18ヵ月後維持投与	25	8	0.0(0-0)	8	3.0(1-175)
血尿	導入投与	84	59	0.0(0-8)	59	1.0(1-31)
	3ヵ月後維持投与	36	25	0.0(0-0)	25	1.0(1-22)
	6ヵ月後維持投与	35	25	0.0(0-0)	25	2.0(1-168)
	12ヵ月後維持投与	30	20	0.0(0-142)	20	2.0(1-118)
	18ヵ月後維持投与	25	16	0.0(0-14)	16	2.5(1-489)
発熱	導入投与	84	36	0.0(0-9)	36	1.0(1-12)
	3ヵ月後維持投与	36	22	0.0(0-5)	22	1.0(1-3)
	6ヵ月後維持投与	35	16	0.0(0-0)	16	1.0(1-7)
	12ヵ月後維持投与	30	12	0.0(0-1)	12	1.0(1-4)
	18ヵ月後維持投与	25	8	0.0(0-14)	8	1.0(1-7)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

全身性過敏症反応（頻度不明）^{注1)}：呼吸困難、チアノーゼ、低血圧を伴うアナフィラキシーショック又は咳嗽及び皮疹を伴ったアナフィラキシー様症状が報告されている。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、播種性 BCG 感染の診断を行うとともに、直ちに抗ヒスタミン剤又はステロイド剤の投与と抗結核剤による治療を行うこと。

注1) 外国での市販後等の報告であり頻度不明

9. 高齢者への投与

高齢者での副作用については、特に高率に発現する傾向はみられていない。

<解説>

国内第 I - II 相試験及び、後期第 II 相試験において、65歳以上の高齢者において副作用の発現率が増強される傾向は認められなかった。

膀胱癌の平均発症年齢は60～70歳と高齢であり、BCG 療法も比較的高齢者に対し実施される場合も多いと考えられるが、年齢に関わらず、患者の状態を十分観察しながら投与すること。

表 VIII-11. 年齢別副作用発現率

年齢	症例数	頻尿 (%)	排尿痛 (%)	排尿困難 (%)	血尿 (%)	発熱 (%)
64歳以下	46	38(82.6)	38(82.6)	16(34.8)	36(78.3)*	31(67.4)
65歳以上	47	37(78.7)	35(74.5)	10(21.3)	23(48.9)*	27(57.4)

* : p<0.05

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。

[本剤の動物における生殖試験は実施されておらず、妊娠の継続にも問題があり、胎児への影響も不明である。]

(2) 授乳中の婦人には投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[本剤が乳汁中に排泄されるかは不明であるが、多くの薬剤がヒトの乳汁中に排泄される。また本剤は乳児に重大な有害反応を起こす可能性がある。]

<解説>

本剤が母乳中に排泄されるかは不明であるが、多くの薬剤が人の乳汁中に排泄されること、また本剤は乳児に重大な有害反応を起こす可能性が考えられるため、設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 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)。

<解説>

本剤の小児に対する使用経験はないため、安全性は確認されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

適用上の注意

- (1) 海外において医療従事者の針刺し事故等による BCG 感染が報告されている。また、BCG と同じ安全キャビネット内で調製された抗悪性腫瘍注射剤の全身化学療法を受けた免疫抑制状態の患者に対し、院内感染が起こった事例が報告されている。
- (2) 本剤は生菌製剤であるので無菌的技法で使用すべきであり、本剤の取扱い時にはゴム手袋及びマスクをつけること。
- (3) 調製時に誤って手指等の外傷に本剤が接触したときは、受傷後直ちに血液を押し出し、大量の水で洗浄する。接触部を直ちにアルコール又は0.2～1%次亜塩素酸ナトリウム液等で消毒すること。万一、感染を示すような所見が認められた場合は、抗結核剤療法を行うなど適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤と接触したすべての容器、器具等は高圧蒸気滅菌又は、煮沸消毒か適切な消毒液等に浸し、消毒した後廃棄すること。
- (5) バイアルからゴム栓を外さないこと。
- (6) 希釈した溶液は速やかに使用すること。なお、調製後保存する必要がある場合は、冷暗所(2～8℃)に遮光保存し、懸濁から2時間以内に投与すること。

<解説>

- (1) BCG は生菌製剤であり、取扱い時の針刺し事故に十分注意する。また、「警告」の項の解説にも記載したが、安全キャビネット内での調製時に、他の薬剤とのコンタミネーションが起こったと考えられる院内感染の事例も報告⁵⁾されているので、調製時の取扱いにも十分注意が必要である。
- (2) 取扱い時の安全性確保のため、ゴム手袋やマスクを使用するなど、取扱いには十分注意が必要である。
- (3) 針刺しや手指等外傷に本剤が接触しないよう十分注意する。万一接触した場合の対処については文献報告³²⁾を参考として記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (4) 本剤の調製に用いた注射用シリンジやカテーテルのなどの医療器具等は高圧蒸気滅菌や煮沸、あるいは10%次亜塩素酸等の適当な消毒液で消毒した後廃棄すること。
- (5) 菌の飛散を避けるため、バイアルのゴム栓はくれぐれも外さないようにすること。
- (6) 本剤を添付溶解液で懸濁した後、更に生理食塩液50mL で希釈した液を、暗所、20～25℃で保存したときの安定性試験を実施した。0、2、4及び8時間後の保存試料について力価試験(CFU)を行った結果、力価は経時的に低下するものの、2時間ではほとんど低下がみられなかったことから「懸濁から2時間以内に投与すること」と設定した。また、BCG は光に対して極めて不安定である。調製後保存する必要がある場合は、冷暗所（2～8℃）に遮光保存し、懸濁から2時間以内に投与すること。

表Ⅷ－12. 懸濁後の安定性、20-25℃ (CFU×10⁸/Vial)

Lot # 702-11				
時間	Vial 1	Vial 2	Vial 3	幾何平均
0	4.32	3.78	3.75	3.94
2	3.12	4.01	4.35	3.79
4	3.90	3.24	3.89	3.66
8	3.37	2.96	4.00	3.42

Lot # 703-11				
時間	Vial 1	Vial 2	Vial 3	幾何平均
0	2.70	3.24	3.96	3.26
2	2.93	3.02	4.45	3.40
4	2.95	2.56	3.83	3.07
8	2.11	2.54	3.23	2.59

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 *2)

一般薬理試験として、一般状態、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響をマウス及びラット、イヌを用いて検討した。マウス及びラットでの膀胱内投与は技術的に困難であるため皮下投与を選択した。本剤の最大投与量については、マウス及びラットでは皮下投与における技術的投与限界量の540mg/kgを、イヌでは膀胱内投与における技術的限界量の54mg/kgをそれぞれ設定した。*in vitro* 試験では270µg/mLを最高濃度とした。

1. 一般状態及び行動に及ぼす影響

本剤は540mg/kgで、マウスの自発運動量の低下及び身繕いの減少がみられた。5.4及び54mg/kgでは、マウスの一般状態には異常はみられなかった。

2. 中枢神経系に及ぼす影響

本剤は540mg/kgで、マウスの自発運動量の減少及び睡眠増強作用、ラットの体温低下が認められたが、マウスの鎮痛、抗痙攣及び痙攣誘発作用はみられなかった。5.4及び54mg/kgでは、中枢神経系に対する異常はみられなかった。

3. 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

in vitro 試験において、本剤はラット摘出膀胱の筋緊張及びアセチルコリン誘発収縮に対して影響を与えなかった。

4. 呼吸・循環器系に及ぼす影響

本剤は麻酔イヌの呼吸数、血圧、心拍数、血液量及び心電図に影響を与えなかった。

5. 消化器系に及ぼす影響

本剤はマウス胃腸管内輸送能に影響を与えなかった。

6. 水及び電解質代謝に及ぼす影響

本剤は540mg/kgで、ラットの尿量の減少、Na⁺及びK⁺濃度の高値がみられたが、電解質総排泄量には影響を与えなかった。5.4及び54mg/kgでは、尿量及び尿電解質に影響を与えなかった。

以上の結果、本試験条件下では、行動の抑制、体温低下、睡眠増強作用、尿量の減少及びNa⁺及びK⁺濃度の高値が観察されたが、いずれの作用も最高投与量である540mg/kgのみで認められた。この用量は臨床用量(81mg/body)の約400倍量であり、約40倍量に相当する54mg/kgでは影響が認められなかったことから、臨床試験時には特に問題となる変化ではないものと考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

ラット (Crj : CD、SD 系、5週齢に本剤540mg/kg) を皮下及び腹腔内に単回投与し、投与後14日間観察した。投与量は本剤の調製可能な最高濃度が27mg/mL であり、ラットでの皮下及び腹腔内投与の技術的投与限界量が20mL/kg であることから540mg/kg と設定した。本試験で認められた主な変化は投与部位、腹腔内臓器の表面及び諸臓器の実質内の BCG に対する生体反応として形成された肉芽腫等であった。また、これらに伴い肝臓、脾臓等で顆粒球細胞の増生、髄外造血像が観察された*3)。

カニクイザル(推定年齢3~6才、雄 : 2.86~3.06kg、雌 : 2.22~2.59kg) に本剤54mg/kg を膀胱内に単回投与(保持時間30分間) し、投与後14日間観察した。投与量は本剤の調製可能な最高濃度が27mg/mL であり、カニクイザルでの膀胱内投与の技術的投与限界量が2mL/kg であることから54mg/kg と設定した。本試験では特記すべき毒性所見は認められなかった。

いずれの試験においても死亡例はなく、致死量はラットの皮下及び腹腔内投与とも540mg/kg 以上であり、カニクイザルの膀胱内投与では54mg/kg 以上と推定された*4)。

表Ⅸ-1 単回投与毒性試験結果

動物種等	投与(処置)経路	投与量又は処置濃度(mg/kg)	薬液中の生菌数(CFU/mg)	試験結果(mg/kg)
ラット	皮下	540	4.44~5.48×10 ⁶	致死量 : > 540
	腹腔内	540	4.44~5.48×10 ⁶	致死量 : > 540
カニクイザル	膀胱内	54	4.44~5.48×10 ⁶	致死量 : > 54

観察期間14日間

(2) 反復投与毒性試験

1. カニクイザルにおける13週間反復膀胱内投与毒性(4週間回復)試験*5)

5週間反復膀胱内投与予備毒性試験の結果から無毒性量を54mg/kg とし、0、27及び54mg/kg/day と用量を設定されたカニクイザルの13週間反復膀胱内投与毒性(4週間回復)試験を実施した。膀胱内保持時間は30分とし、週2回、13週間投与(計26回)とした結果、すべての検査において特記すべき所見は認められなかった。よって、本試験における無毒性量は54mg/kg と判断された。

2. モルモットにおける13週間反復膀胱内投与毒性(4週間回復)試験*6)

モルモット(Hartley、雌、5週齢)を用い、0、1.5、5.4及び27mg/kg と用量を設定された13週間反復膀胱内投与毒性(4週間回復)試験を実施した。膀胱内保持時間は30分とし、週1回、13週間投与(計13回)とした結果、5.4mg/kg 以上の投与群では投与後一過性に尿中BCG の軽度な排泄が認められたが、速やかに消失し、BCG は体内に蓄積しないと考えられた。これを除くすべての検査において、特記すべき所見は認められなかった。よって、本試験における無毒性量は27mg/kg と判断された。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅷ-2 反復投与毒性試験結果

動物種等	投与(処置)経路、期間	投与量又は処置濃度(mg/kg/day)	薬液中の生菌数(CFU/mg)	試験結果(mg/kg/day)
カニクイザル	膀胱内、週2回5週	27、54	4.44~5.48×10 ⁶	無毒性量：54
	膀胱内、週2回13週	27、54	4.44~5.48×10 ⁶	無毒性量：54
モルモット	膀胱内、週1回13週	1.5、5.4、27	3.85~4.44×10 ⁶	無毒性量：27

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1. 依存性試験

該当資料なし

2. 抗原性試験^{*7)}

マウス、モルモット及びカニクイザルを用いた抗原性試験の結果、モルモットの全身性アナフィラキシー(ASA)反応及び受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応が軽度ながら陽性であったことから、本剤は免疫原性及び誘発原性を持つことが確認された。しかし、マウスのPCA反応及びサル(注)のASA反応が陰性であったことから、IgE抗体による即時型アレルギーが発現する可能性は低いと考えられた。

3. 変異原性試験

該当資料なし

4. 癌原性試験

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 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表示)

2. 貯法・保存条件

2～8℃に遮光して保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は生物由来製品、処方せん医薬品である。

注意－医師等の処方せんにより使用すること。

4. 承認条件

本剤の国内における有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行うこと。

5. 包装

1 バイアル(添付溶解液付)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：乾燥 BCG 膀胱内用(日本株)

7. 国際誕生年月日

1988年3月2日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年(平成19年)12月18日

承認番号：21900AMX01798

<参考>

膀胱用イムシスト

製造販売承認年月日：2002年(平成14年)10月8日

承認番号：21400AMY00235

X. 取扱い上の注意等に関する項目

9. 薬価基準収載年月日

2002年12月6日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

2010年8月20日

承認事項の一部変更

用法・用量の追加：表在性膀胱癌に対する TURBT 後の補助療法

11. 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

12. 再審査期間

再審査期間：10年(2012年10月満了)

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

6391701X1030

15. 保険給付上の注意

イムシスト膀胱注用81mg の保険適用上の注意

- (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もと、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ使用すること」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) また、使用上の注意に「浸潤性膀胱癌(組織学的深達度 T2以上)は本剤の適応外であるので、投与前に浸潤性ではないことを確認してから使用すること。」と記載されているので、使用にあたっては十分留意すること。厚生労働省保険局医療課長通知(保医発第1206004号(平成14年12月6日))

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Pearl R., et al. : Am. J. Hyg. **9** : 97-159, 1929
- 2) Old L. J., et al. : Nature **184** : 291-292, 1959
- 3) Halpern B. N., et al. : C. R. Biol. (Paris) **153** : 919-923, 1959
- 4) Morales A., et al. : J. Urol. **116** : 180-183, 1976
- 5) Lamm D. L., et al. : New Eng. J. Med. **325** : 1205-1209, 1991
- 6) Lamm D. L., et al. : J. Urol. **163** : 1124-1129, 2000
- 7) Lamm D. L., et al. : Urol. Clin. North Am. **19** : 499-508, 1992
- 8) Hinotsu S., et al. : Cancer **86** : 1818-1826, 1999
- 9) 赤座英之 他 : Biotherapy **9** : 737-745, 1995
- 10) 樋之津史郎 他 : 癌と化学療法 **29** : 73-80, 2002
- 11) Kuroda M., et al. : Eur. Urol. **45** : 600-605, 2004
- 12) 塚越茂 : 癌と化学療法 **30** : 1027-1038, 2003
- 13) Akaza H., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. **33** : 382-390, 2003
- 14) Lamm D. L., et al. : J. Urol. **147** : 596-600, 1992
- 15) Block SS., editors. Disinfection, Sterilization and Preservation. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1983. p.419.
- 16) Hudson MA., et al. : Cancer Res **50** : 3843-3847, 1990
- 17) 藤井秀二 他 : Biotherapy **17** : 167-173, 2003
- 18) Stone M. M., et al. : N. Engl. J. Med. **333** : 561-563, 1995
- 19) Orihuela E., et al. : Cancer **60** : 326-333, 1987
- 20) 工藤真哉 他. : 日本泌尿器科学会誌 **82** : 1594-1602, 1991
- 21) Seelig M. H., et al. : J. Vasc. Surg. **29** : 377-381, 1999
- 22) Böhle A., et al. : Eur. Urol. **17** : 125-128, 1990
- 23) Lüftenegger W., et al. : J. Urol. **155** : 483-487, 1996
- 24) 光山正雄 編 : 結核 : 肺結核の診断と鑑別, 東京 : 株式会社医薬ジャーナル社 ; 2001. p.246-257
- 25) van der Meijden P. M., et al. : J. Urol. **146** : 444-446, 1991
- 26) Durek C., et al. : J. Urol. **162** : 1959-1962, 1999
- 27) 日本結核病学会 抗酸菌検査法検討委員会 編 : 新結核菌検査指針2000. 東京. 財団法人結核予防会 ; 2000
- 28) 堀永実 他 : 泌尿器科紀要 **45** : 493-495, 1999
- 29) Israel-Biet D., et al. : Am. Rev. Respir Dis. **135** : 763-765, 1987
- 30) Faus S., et al. : Clin. Infect. Dis. **17** : 526-527, 1993
- 31) 小林茂人 : 日本内科学会誌 **87** : 1388-1394, 1998
- 32) 田原卓浩 : 小児内科 **32** : 91-98, 2000
- 33) DeHaven J. I., et al. : J. Urol. **147** : 738-742, 1992
- 34) Hinotsu S., et al. : BJU Int. **108** : 187-195, 2011

2. その他の参考文献

- 参考1) 米国泌尿器科学会のガイドライン (American Urological Association (AUA) Clinical Guidelines; Bladder Cancer, Chapter 1, p15, 2007)
- 参考2) 欧州泌尿器科学会のガイドライン (European Association of Urology (EAU) Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer, p11, 2009)
- 参考3) Koya M. P., et al. : J. Urol. **175** : 2004-2010, 2006

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

主な外国での発売状況は以下の通りである。

表XII-1

国名	承認日	承認効能及び用法			
		Ta, T1		CIS	
		治療効能	再発予防効能 (維持療法の有無)	治療効能	再発予防効能 (維持療法の有無)
アメリカ	1990年5月21日	×	○	○	○
イギリス	2001年9月19日	×	○	○	○
イタリア	2003年5月14日	×	×	○	○
カナダ	1995年11月17日	○	○	○	○
韓国	1994年7月13日	×	×	○	○
ドイツ*	1988年3月2日	○	○	○	○
	1992年9月8日	○	○	○	○
フランス	1994年9月15日	○	○	○	○

*1992年にドイツの最初の販売会社との間の契約が破棄となり、その後新しい会社が新たに申請者となり、イムシスト®の承認を得た。従ってドイツでは本製剤は2度承認を受けている。

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能・効果：表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌

用法・用量：本品1バイアル(81mg)に添付溶解液3mLを加えて均一な懸濁液とし、これを日局生理食塩液40 mLで更に希釈し、均一なBCG希釈液を調製する。

表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌

尿道カテーテルを膀胱に無菌条件下に挿入し、残尿を排出後にBCG希釈液を緩徐に注入し、可能な限り2時間膀胱内に保持するよう努める。これを通常週1回8週間繰り返す。

表在性膀胱癌

尿道カテーテルを膀胱に無菌条件下に挿入し、残尿を排出後にBCG希釈液を緩徐に注入し、可能な限り2時間膀胱内に保持するよう努める。これを経尿道的膀胱腫瘍切除術後、少なくとも14日間の間隔をあけて、週1回6週間繰り返す、さらに本剤投与開始日から3、6、12、18箇月後にそれぞれ週1回3週間繰り返す。なお、患者の状態に応じて適宜休薬する。

表XII-2

国名	用法追加承認日	承認効能及び用法			
		Ta, T1		CIS	
		治療効能	TURBT後の 補助療法	治療効能	再発予防効能 (維持療法の有無)
日本	2010年8月20日	○	○	○	×

ⅩⅡ. 備 考

その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- * 1) PMCJ-9 ヒトにおける膀胱内投与時の尿中排泄の検討
- * 2) PMCJ-9 一般薬理試験（マウス、ラット、イヌ）
- * 3) PMCJ-9 ラットにおける単回皮下及び腹腔内投与毒性試験
- * 4) PMCJ-9 カニクイザルにおける単回膀胱内投与毒性試験
- * 5) PMCJ-9 カニクイザルにおける13週間反復膀胱内投与毒性（4週間回復）試験
- * 6) PMCJ-9 モルモットにおける13週間反復膀胱内投与毒性（4週間回復）試験
- * 7) PMCJ-9 抗原性試験（マウス、モルモット、およびカニクイザル）

<参考>

BCG 副作用発現時の対処法

本剤は現在使用されているピラジナミドを除く殆どの抗結核剤に対して感受性を有している^{25,26)}。BCG の播種性感染が疑われる症状が認められた場合は、投与を直ちに中止し、結核菌培養検査を含む感染診断を行うとともに、イソニアジド(300mg 連日内服)又はイソニアジドを基軸としたリファンピシン(450mg 連日)等との併用療法を3～6ヵ月間行うことが推奨されている¹⁴⁾。また、敗血症ショックの徴候が認められた場合には、これら3剤に短期間の副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン40mg 連日)の追加投与が有効であることが動物実験及び臨床使用経験として報告³³⁾されている。

また、国内の臨床試験において、BCG の全身性副作用として、過敏症反応と考えられる間質性肺炎が報告されている(重大な副作用：30頁参照)。本例では、喀痰や気管支洗浄液から結核菌は同定されず、画像診断、気管支生検像等から間質性肺炎と診断され、抗結核剤に加えたパルス療法を含むステロイド剤併用が奏効した。Lamm らの報告¹⁴⁾によると、BCG による肺炎又は肝炎の発現率は0.7%とされているが、Israel らは、BCG 膀胱内注入による肺合併症は播種性感染よりもむしろ多くは両側性の間質性肺炎であると報告²⁹⁾している。細菌学的検査で BCG 菌が単離・同定されない場合も多く、菌の証明が無くとも、播種性感染を否定はできず、抗結核剤療法の併用とともに、過敏症反応と播種性感染との判別診断も治療方針決定の上で重要であると考えられる。

なお、海外の使用上の注意、また本邦における標準結核療法なども参考として、副作用発現時の対処法を次頁の表にまとめた。

ⅩⅡ. 備 考

表ⅩⅡ-1. 副作用発現時の対処法

症状、症候	対 処
(1) 頻尿、排尿痛等の膀胱刺激症状	<ul style="list-style-type: none"> ・ジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン、インドメタシン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤等により、対症的に処置が可能である。 ・消炎鎮痛剤等による処置が不能で症状の消滅が認められない場合は、BCG の投与を中止する。感染症診断を行うとともに、必要に応じ症状回復まで、イソニアジド(INH)の300mg/日を連日内服投与する。
(2) 膀胱刺激症状に併発する感冒様症状(発熱、倦怠感、悪寒)	<ul style="list-style-type: none"> ・非ステロイド性消炎鎮痛剤等により、対症的に処置が可能である。また、一過性のアレルギー反応である可能性から抗ヒスタミン剤が使用される場合もある。
(3) 尿路感染症との合併症	<ul style="list-style-type: none"> ・BCG の投与を中止し、抗菌治療により感染症が治癒するまで BCG 投与を行わない。
(4) 他の尿路系副作用：肉芽性前立腺炎、精巣上体炎、尿道狭窄症、あるいは腎膿瘍	<ul style="list-style-type: none"> ・2～3日以上持続するこれらの症状は BCG 感染による可能性がある。投与を中止し、感染症診断を行うとともに、INH300mg/日とリファンピシン(RFP)450mg/日(分1)の連日投与を3～6ヵ月行う。
(5) 皮疹、関節痛、移動性の関節炎	<ul style="list-style-type: none"> ・抗ヒスタミン剤または非ステロイド性消炎剤で対処できるが、関節痛等は播種性 BCG 感染に起因することも考えられる為、処置不能の場合は BCG の投与を中止し、感染症診断を行うとともに、抗結核剤療法(INH300mg/日を連日内服)を3ヵ月間行う。及びその他適切な処置を行う。
(6) ライター症候群 ぶどう膜炎、結膜炎、虹彩炎、角膜炎、網膜炎などの眼前房部炎症症状又はこれらと併発する関節炎症状	<ul style="list-style-type: none"> ・ライター症候群は反応性関節炎とされており、上記(5)中の関節痛の処置に準ずる。処置不能の場合は BCG の投与を中止し、感染症診断を行うとともに、INH300mg を連日3ヵ月間行う。また、プレドニゾロン投与を検討する。 ・眼の異常については、適切な処置のため眼科医の診察を受けること。
(7) 播種性 BCG 感染 インフルエンザ様症状を伴い、48時間以上持続する発熱、39℃以上の高熱、反復投与により悪化する全身症状または持続的な肝機能異常、敗血症(但し、敗血症性ショックの徴候がないもの、異所性 BCG 感染など)	<ul style="list-style-type: none"> ・これら症状は播種性 BCG 感染を示唆するものである。BCG 投与を中止し、感染症診断を行うとともに、INH、RFP 2剤に、腎機能に問題ない症例においてはストレプトマイシン(SM)0.75g/日連日、2ヵ月、3ヵ月目から1g 週2回を、もしくはエタンブトール(EB)1g/日(分2)を加えた3剤併用の抗結核治療を6ヵ月行う。
(8) 播種性 BCG 感染 敗血症性ショック(低血圧、播種性血管内凝固、呼吸不全などを伴うもの)	<ul style="list-style-type: none"> ・BCG の投与を直ちに中止する。感染症診断を行うとともに上記(7)に準じ、INH、RFP、SM の3剤もしくは必要に応じ EB を加えた4剤の抗結核治療を行う。 ・また、抗結核剤療法にステロイド剤の併用を検討する。なお、ステロイド剤については短期間の大量療法(パルス療法)についても検討する。
(9) 全身性過敏症反応 間質性肺炎、アレルギー性肝炎	<ul style="list-style-type: none"> ・BCG の投与を中止し、播種性 BCG 感染症診断を行うとともに抗結核剤療法を行う。また、ステロイド剤の併用を検討する。
(10) 呼吸困難、チアノーゼ、低血圧を伴うアナフィラキシーショック又は咳嗽及び皮疹を伴ったアナフィラキシー様症状	<ul style="list-style-type: none"> ・BCG の投与を中止し、播種性 BCG 感染の診断を行うとともに、直ちに抗ヒスタミン剤またはステロイド剤の投与と、抗結核剤による治療が必要である。

