

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

添付文書改訂のお知らせ

2010年8月

その他の生物学的製剤
抗悪性腫瘍剤

イムシスト[®] 膀胱注用81mg

乾燥 BCG 膀胱内用（コンノート株）

製造販売元  **日本化薬株式会社**
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

販売元 **サノフィ・アベンティス株式会社**
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

提携 **sanofi pasteur**

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、イムシスト膀胱注用81mgにつきましては「用法・用量」一部変更の承認を取得しました。これに伴い添付文書を改訂致しましたのでご案内致します。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、この改訂内容の一部は医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）193号にも掲載される予定です（10月中旬発行予定）。

謹白

I. 改訂内容

改訂後（下記_____線部 改訂又は追記）	改訂前（下記_____線部 削除）
<p>【警告】</p> <p>(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。</p> <p>(2) (3) 変更なし</p>	<p>【警告】</p> <p>(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、経尿道的腫瘍切除術（TUR-Bt）、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7日から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。</p> <p>(2) (3) 省略</p>
<p>【効能・効果】</p> <p>変更なし</p>	<p>【効能・効果】</p> <p>表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌</p>
<p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <p>(1) 本剤は癌の予防薬ではない。</p> <p>(2) 本剤は結核予防ワクチンとしての効能はない。</p> <p>(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。</p>	<p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <p>(1) 本剤は癌の予防薬ではない。</p> <p>(2) 本剤は結核予防ワクチンとしての効能はない。</p> <p>(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。</p>

改訂後（下記_____線部 改訂又は追記）	改訂前（下記_____線部 削除）
<p>(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。</p>	<p>(4) 本剤の用法用量による表在性膀胱癌の TUR-Bt 後の補助療法についての有効性・安全性は確立していない。</p> <p>(5) 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。</p>
<p>【用法・用量】</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>【用法・用量】</p> <ol style="list-style-type: none"> 本品 1 バイアル (81mg) に添付溶解液 3mL を加え、<u>10～20 回静かに振り混ぜ、細かく均一な懸濁液とする</u>。これを日局生理食塩液 40mL で更に希釈し、<u>再度静かに振り混ぜ、均一な BCG 希釈液を調製する</u>。 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。
<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(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 <u>10～20 回振盪</u>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、<u>再度静かに振り混ぜ均一な BCG 希釈液を調製する</u>。これを 1 回投与量とする。</p> <p>(2)～(9) 変更なし</p>	<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(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、1 回投与量とする。</p> <p>(2)～(9) 省略</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 変更なし</p> <p>(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、<u>少なくとも 14 日間の間隔をあけて行うこと</u>。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。</p> <p>(3)～(5) 変更なし</p> <p>(6) <u>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。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 省略</p> <p>(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、<u>7 日から 14 日間の間隔をあけて行うこと</u>。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。</p> <p>(3)～(5) 省略</p>

改訂後（下記_____線部 改訂又は追記）	改訂前（下記_____線部 削除）
<p>4. 副作用 <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(≧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〕</p> <p>(1) 重大な副作用 変更なし</p> <p>(2) その他の副作用 変更なし</p>	<p>4. 副作用 <概要> 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、主なものは頻尿 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%、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。〔承認時〕</p> <p>(1) 重大な副作用 省略</p> <p>(2) その他の副作用 省略</p>

II. 改訂理由

本剤は「表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌」を効能・効果として2002年10月に承認を得ています。承認後、多発又は再発表在性膀胱癌を対象に、エピルビシン塩酸塩を対照として、経尿道的膀胱腫瘍切除術（以下「TURBT」）後の本剤による補助療法の有効性及び安全性を検討する国内第Ⅲ相試験を実施しました。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、この度承認を取得しました。これに伴い上記の通り添付文書を改訂しました。

<参考> 国内第Ⅲ相試験概要（添付文書【臨床成績】の項より抜粋）

<第Ⅲ相試験>

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。

*：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」は打ち切りとした。

【警告】、「2. 重要な基本的注意」(2)

TURBT後に本剤の投与を開始するまでの期間について、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に基づき、企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の記載が「TURBT後、7日から14日間あけること」から「TURBT後、少なくとも14日間あけること」と変更されました。これを受けて、国内でも同様に改訂しました。

なお、従来「経尿道的腫瘍切除術（TUR-Bt）」と表記していましたが、最新の知見に基づき「経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）」と記載整備しました。

<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）
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）
3. Koya, M.P., et al. : J. Urol., 175(6), 2004, 2006

<効能・効果に関連する使用上の注意>

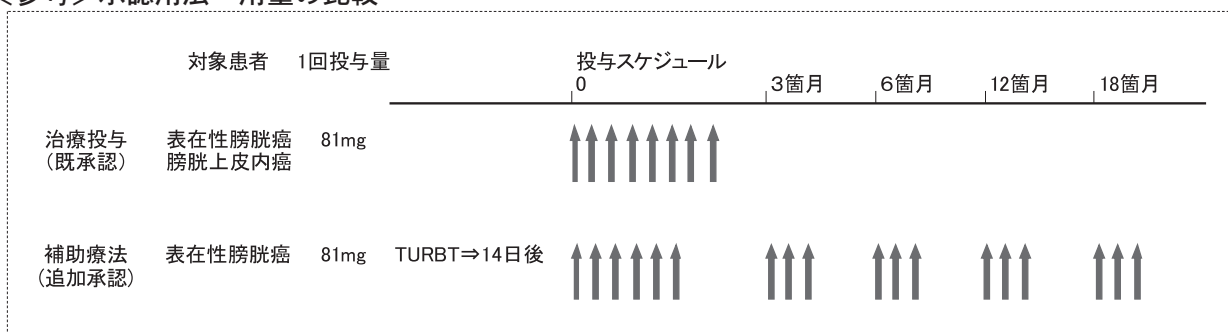
国内第Ⅲ相試験結果により、表在性膀胱癌に対する TURBT 後の補助療法における有効性及び安全性が確認されたことから、「(4) 本剤の用法用量による表在性膀胱癌の TUR-Bt 後の補助療法についての有効性・安全性は確立していない。」の記載を削除しました。

※なお、同試験において膀胱上皮内癌の患者は対象とされていないことから、これらの患者に対する本剤の維持療法の有効性・安全性は確認されておりません。従いまして「(5) 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。」の記載は、削除・変更ありません。

【用法・用量】

今般追加された、「表在性膀胱癌」の TURBT 後の補助療法における用法・用量は、上述の国内第Ⅲ相試験での用法・用量に基づき設定しました。

<参考>承認用法・用量の比較



<用法・用量に関連する使用上の注意>

従来「用法・用量」に記載のあった調製方法に関する内容を、「用法・用量に関連する使用上の注意」に移項し、記載整備しました。

「2. 重要な基本的注意」(6)

国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤の投与を繰り返していくと、本剤でよく見られる副作用（頻尿、排尿痛等）の発現率及び程度が増強されることが確認されていることから、本剤を長期間投与する際は十分注意していただくよう追記しました。

「4. 副作用」

初回承認時までの国内第Ⅰ-Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験の成績に、国内第Ⅲ相試験の成績を加えた結果を記載しました。

なお、国内第Ⅲ相試験において、本剤の副作用による死亡、及び生命を脅かす重篤な副作用や未知で重篤な副作用は認められませんでした。

改訂添付文書在中製品の製造番号、出荷時期につきましては、追ってご案内させていただきますので、何卒ご了承くださいませようお願い申し上げます。

適正使用情報

— 本剤を適正にお使いいただくために特にご注意いただきたいこと —

この度承認された TURBT 後の補助療法（導入投与+維持投与）に関し、国内第Ⅲ相試験では、導入投与群に比べ維持投与群で無再発生存期間の有意な延長が認められました。一方、本剤の投与を繰り返していくと副作用の発現率及び程度が増強することも確認されています。維持投与にあたって副作用が発現した場合は、以下を参考に、休薬等の対応も含め適切な処置を行ってください。

関連する【用法・用量】の記載

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。

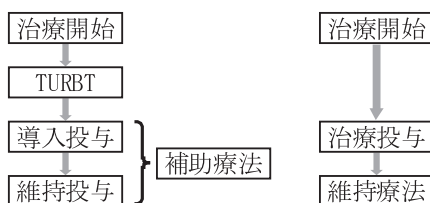
関連する【使用上の注意】の記載

重要な基本的注意

(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。

<参考>

添付文書及び本資料における用語の定義を以下に示します。



- ・補助療法：TURBT 後の再発抑制を目的とした治療法。以下の「導入投与」及び「維持投与」からなる
 - 導入投与：補助療法のうち、本剤 81mg の週 1 回、6 週間膀胱内投与
 - 維持投与：補助療法における導入投与後に継続する本剤の膀胱内投与
- ・治療投与：治療目的の本剤 81mg の週 1 回、8 週間膀胱内投与
- ・維持療法：治療投与後に継続する本剤の膀胱内投与

国内第Ⅲ相試験における本剤の投与中止、休薬基準

国内第Ⅲ相試験における投与中止基準を以下に示します。

- ①被験者からの投与中止の申し出があった場合
- ②有害事象のため継続投与が困難な場合（※次頁参照）
- ③合併症のため継続投与が困難と認めた場合
- ④その他、治験責任・分担医師が投与の中止が必要と判断した場合

※本剤の投与を中止すべき有害事象

- ・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
- ・咳嗽及び皮疹を伴うアナフィラキシー様症状
- ・発熱、胸部 X 線異常、低酸素血症及び肝機能検査値異常を伴う間質性肺炎
- ・萎縮膀胱
- ・インフルエンザ様症状を伴い 48 時間以上持続する発熱（解熱消炎鎮痛剤を用いても改善されない場合）
- ・39℃以上の発熱（解熱消炎鎮痛剤を用いても改善されない場合）
- ・反復投与により悪化する全身症状
- ・持続的な肝機能検査値の異常
- ・局所症状として 2～3 日以上継続する精巣上体炎、精巣炎、前立腺炎
- ・抗ヒスタミン剤や消炎鎮痛剤で症状が改善しない関節痛
- ・播種性 BCG 感染あるいはアレルギー性肝炎が疑われる肝機能異常
- ・播種性 BCG 感染あるいは腎膿瘍が疑われる腎機能異常
- ・腎不全
- ・ライター症候群

臨床試験では、反復投与は頻尿、排尿痛、血尿等の膀胱局所症状や一過性の発熱や関節痛等の全身症状を慎重に観察しながら継続されました。維持投与の期間中に、前回投与よりこれらの症状が回復しない場合や著明に増悪した場合は、2 回目もしくは 3 回目は行わなくてもよいこととしました。

臨床試験において、有害事象発現により本剤の投与中止に至った例は、導入投与群で 1/42 例（2.4%）、維持投与群で 16/42 例（38.1%）でした。それぞれの有害事象の内訳は、導入投与群では頻尿 1 例（2.4%）、維持投与群では頻尿及び排尿痛各 13 例（各 31.0%）、血尿 6 例（14.3%）、排尿困難 5 例（11.9%）、膀胱痛、下腹部痛、膀胱タンポナーデ、切迫性尿失禁、精巣上体炎、食欲不振、関節痛、関節リウマチ、急性心筋梗塞、白血球数増加、AST 増加、ALT 増加、 γ -GTP 増加各 1 例（2.4%）でした。

各治療サイクル毎の実施率（1 回でも注入を行われた症例）及び完遂率は下表の通りです。

維持投与移行例における維持投与実施率及び完遂率

維持投与実施時期	例数	実施		完遂	
		例数	実施率(%)	例数	完遂率(%)
3 箇月	36	36	100.0	32	88.9
6 箇月	36	35	97.2	23	63.9
12 箇月	36	30	83.3	19	52.8
18 箇月	36	25	69.4	15	41.7

国内第Ⅲ相試験における投与状況

臨床試験における投与状況を以下に示します。

臨床試験において、本剤の 1 回規定用量（81mg）以外の投与は行われませんでした。また、維持投与群における総投与回数の中央値（範囲）は 15.0 回（2－18 回）でした。

導入投与の投与状況

	投与開始例	全投与回数						完遂率
		1 回	2 回	3 回	4 回	5 回	6 回	
症例数	84		1		3	1	79	94.0%

維持投与の投与状況

	維持投与移行例	全投与回数												完遂率
		1 回	2 回	3 回	4 回	5 回	6 回	7 回	8 回	9 回	10 回	11 回	12 回	
症例数	36			1	3	1	1	3	4	6	3		14	38.9%

国内第Ⅲ相試験における副作用発現状況

1. 臨床試験で認められた主な副作用（発現率が10%以上又はGrade3以上の副作用）

臨床試験で認められた主な副作用を以下に示します。

副作用は導入投与群に比べ、維持投与群で発現率が高いものが多くみられました。

導入投与時と維持投与時における副作用発現率

副作用	導入投与時**				維持投与時			
	例数	発現例数	発現率	Grade3以上	例数	発現例数	発現率	Grade3以上
頻尿	84	58	69.0%	16.7%	36	35	97.2%	38.9%
排尿痛	84	62	73.8%	1.2%	36	34	94.4%	11.1%
排尿困難	84	17	20.2%	0.0%	36	20	55.6%	5.6%
血尿	84	59	70.2%	10.7%	36	32	88.9%	13.9%
残尿	84	8	9.5%	0.0%	36	6	16.7%	0.0%
膀胱痛	84	1	1.2%	0.0%	36	2	5.6%	2.8%
下腹部痛	84	2	2.4%	1.2%	36	4	11.1%	0.0%
精巣上体炎	84	1	1.2%	1.2%	36	0		
膀胱タンポナーデ	84	0			36	1	2.8%	2.8%
発熱	84	19	22.6%	0.0%	36	17	47.2%	0.0%
倦怠感	84	31	36.9%	0.0%	36	17	47.2%	0.0%
食欲不振	84	8	9.5%	0.0%	36	10	27.8%	0.0%
関節痛	84	8	9.5%	2.4%	36	6	16.7%	0.0%
頭痛	84	5	6.0%	0.0%	36	5	13.9%	0.0%
血圧上昇	84	0			36	1	2.8%	2.8%
高血圧	84	0			36	1	2.8%	2.8%
白血球数増加*	84	6	7.1%	—	36	5	13.9%	—
好中球数増加*	84	3	3.6%	—	36	4	11.1%	—
γ-GTP増加	84	4	4.8%	0.0%	36	4	11.1%	0.0%
尿中蛋白陽性	84	17	20.2%	0.0%	36	18	50.0%	0.0%
尿中血陽性*	84	47	56.0%	—	36	27	75.0%	—
尿中赤血球陽性*	84	42	50.0%	—	36	26	72.2%	—
尿中白血球陽性*	84	61	72.6%	—	36	33	91.7%	—

*：Grade分類無し

**：導入投与時の84例は、割付時の導入投与群42例と維持投与群42例の合計

2. 臨床試験における主な副作用の投与回数別発現率

主な副作用である頻尿、排尿痛、排尿困難、血尿及び発熱について、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く認められましたが、投与回数の累積に伴う発現率の著明な上昇はありませんでした。しかし、Grade3以上の高度な副作用として、5回目以降で頻尿、血尿が多く発現しました。

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ました。逆に3回目投与後では発現率が低くなる傾向はほぼ全ての副作用において認められました。

3. 臨床試験における主な副作用の回復までの期間

主な副作用である頻尿、排尿痛、排尿困難、血尿、発熱について、各投与サイクル別の発現、回復までの期間は以下の通りでした。

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ました。一方維持投与では、各症状とも投与当日に発現し、①血尿、発熱は1～3日間で回復する傾向が認められましたが、②頻尿、排尿痛、排尿困難については、12箇月後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箇月後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。

導入、維持投与時 主な副作用の発現、回復までの期間

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 箇月後維持投与	36	29	0.0 (0 - 0)	29	2.0 (1 - 210)
	6 箇月後維持投与	35	31	0.0 (0 - 1)	30	3.0 (1 - 149)
	12 箇月後維持投与	30	22	0.0 (0 - 0)	22	16.5 (1 - 469)
	18 箇月後維持投与	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 箇月後維持投与	36	26	0.0 (0 - 0)	25	3.0 (1 - 73)
	6 箇月後維持投与	35	29	0.0 (0 - 1)	29	3.0 (1 - 207)
	12 箇月後維持投与	30	25	0.0 (0 - 60)	25	39.0 (1 - 372)
	18 箇月後維持投与	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 箇月後維持投与	36	10	0.0 (0 - 0)	10	3.5 (1 - 56)
	6 箇月後維持投与	35	9	0.0 (0 - 0)	8	5.5 (2 - 66)
	12 箇月後維持投与	30	9	0.0 (0 - 1)	9	21.0 (1 - 117)
	18 箇月後維持投与	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 箇月後維持投与	36	25	0.0 (0 - 0)	25	1.0 (1 - 22)
	6 箇月後維持投与	35	25	0.0 (0 - 0)	25	2.0 (1 - 168)
	12 箇月後維持投与	30	20	0.0 (0 - 142)	20	2.0 (1 - 118)
	18 箇月後維持投与	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 箇月後維持投与	36	22	0.0 (0 - 5)	22	1.0 (1 - 3)
	6 箇月後維持投与	35	16	0.0 (0 - 0)	16	1.0 (1 - 7)
	12 箇月後維持投与	30	12	0.0 (0 - 1)	12	1.0 (1 - 4)
	18 箇月後維持投与	25	8	0.0 (0 - 14)	8	1.0 (1 - 7)

副作用発現時の対処方法

本剤による主な副作用が発現した際の対処方法について下表にまとめました。
これらは海外の使用上の注意、また本邦における標準的な結核療法なども参考としてまとめたものです。
(冊子「イムシスト膀胱注用 81mg 適正使用情報」より抜粋)

尿路系での副作用症状

症状 1 頻尿、排尿痛等の膀胱刺激症状

【対処法】

- (1) 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。
- (2) 消炎鎮痛剤等による処置が不能で症状の消失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。

症状 2 膀胱刺激症状に併発する感冒様症状 (発熱、倦怠感、悪寒)

【対処法】

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。

症状 3 尿路感染症との合併症

【対処法】

BCG の投与を中止し、感染症診断を行うとともに、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。

症状 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

【対処法】

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、INH 300mg/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。

播種性 BCG 感染による副作用症状

症状 1 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検査値異常、敗血症（ただし、敗血症性ショックの徴候がないもの、異所性 BCG 感染など）

【対処法】

BCG の投与を中止し、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/日週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。

症状 2 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）

【対処法】

- (1) 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（症状 1 の対処法）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。
- (2) 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。

全身性反応による副作用症状

症状 1 全身性過敏症反応（間質性肺炎、アレルギー性肝炎）

【対処法】

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も検討する。

症状 2 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

【対処法】

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ともに、抗結核剤による治療が必要である。

局所性反応による副作用症状

症状 1 皮疹、関節痛、移動性の関節炎

【対処法】

抗ヒスタミン剤または非ステロイド性消炎鎮痛剤で対処できるが、関節痛等は播種性 BCG 感染に起因することも考えられるため、処置不能の場合は BCG の投与を中止し、抗結核剤療法(INH 300mg/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。

症状 2 ライター症候群（ぶどう膜炎、結膜炎、虹彩炎、角膜炎、網膜炎等の眼前房部炎症症状又はこれらと併発する関節炎症状）

【対処法】

- (1) ライター症候群は反応性関節炎とされており、上記症状 1 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、INH 300mg/日を連日3ヵ月間行う。
また、プレドニゾロン投与を検討する。
- (2) 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。

[参考文献]

- Lamm DL, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J. Urol., 1992; 147:596-600
van der Meijden APM, et al. The possible influence of antibiotics on results of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy for superficial bladder cancer. J. Urol., 1991; 146:444-446
Durek C, et al. Interference of modern antibacterials with bacillus Calmette-Guerin viability. J. Urol., 1999; 162:1959-1962
Israel Biet D, et al. Pulmonary complications of intravesical bacille Calmette-Guerin Immunotherapy. Am. Rev. Respir. Dis., 1987; 135:763-765
Dehaven JI, et al. Antibiotic and steroid therapy of massive systemic bacillus Calmette-Guerin toxicity. J. Urol., 1992; 147:738-742

イムシスト膀胱注用81mg 改訂後の【使用上の注意】全文

【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。〔「4.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「8.適用上の注意」の項参照〕

【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
〔「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【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) 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。

【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・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に、本剤の懸濁液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。

【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
- (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。]

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業するなど適切な処置を行うこと。

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(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。

(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。

4. 副作用

<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(≧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) 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)^(※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。

(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		皮膚そう痒感	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1) 外国での市販後の報告であり頻度不明

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。

5. 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。

6. 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。]

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) 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) パ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。

(下線部が今回の改訂箇所です。)