

# 「使用上の注意」改訂のお知らせ



2013年1月

その他の生物学的製剤  
抗悪性腫瘍剤

乾燥BCG膀胱内用(日本株)「生物学的製剤基準」

生物由来製品  
劇薬  
処方せん医薬品<sup>\*注)</sup>

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

\*注:「注意—医師等の処方せんにより使用すること」

製造販売元 日本ビーシージー製造株式会社  
提携 日本化薬株式会社

この度、弊社の「イムノブラダー<sup>®</sup>膀胱注用 80mg」、「イムノブラダー<sup>®</sup>膀胱注用 40mg」（一般名：乾燥 BCG 膀胱内用（日本株））の添付文書を下記のとおり改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。ご使用に際しては、改訂後の添付文書の各項を十分にご覧頂きますようお願い申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げました改訂内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

### 記

#### 1. 主な改訂内容

(\_\_\_\_下線部：改訂箇所)

改訂後	現行
<p><b>【警告】</b></p> <p>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。</p> <p><b>【効能・効果】</b></p> <p>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)</p> <p>(1) 本剤は癌の予防薬ではない。 (2) 浸潤性の膀胱癌 (組織学的深達度 T<sub>2</sub> 以上)</p>	<p><b>【警告】</b></p> <p>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、経尿道的切除術 (TUR-Bt)、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。</p> <p><b>【効能・効果】</b></p> <p>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)</p> <p>(1) 本剤は癌の予防薬ではない。 (2) 浸潤性の膀胱癌 (組織学的深達度 T<sub>2</sub> 以上)</p>

改訂後	現行															
<p>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。</p> <p>(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。</p>	<p>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。</p> <p>(3) 本剤の表在性膀胱癌の TUR-Bt 後の補助療法についての有効性・安全性は確立されていない。</p> <p>(4) 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。</p>															
<p><b>【臨床成績】</b></p> <p>3. 市販後臨床試験</p> <p>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</p> <p>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)。</p> <p>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。</p> <div data-bbox="207 1467 774 2004"> <table border="1" data-bbox="207 1915 774 2004"> <thead> <tr> <th>at risk</th> <th>0</th> <th>500</th> <th>1000</th> <th>1500 (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>39</td> <td>29</td> <td>14</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ドキソルビシン塩酸塩群</td> <td>40</td> <td>18</td> <td>10</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>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)</p>	at risk	0	500	1000	1500 (日)	本剤群	39	29	14	0	ドキソルビシン塩酸塩群	40	18	10	1	<p><b>【臨床成績】</b></p> <p>追記</p>
at risk	0	500	1000	1500 (日)												
本剤群	39	29	14	0												
ドキソルビシン塩酸塩群	40	18	10	1												

## 2. 改訂理由

本剤の市販後臨床試験の結果に基づく自主改訂及び記載整備をいたしました。

## 3. 解説

- 1) 【警告】の項の「経尿道的切除術 (TUR-Bt)」から「経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT)」への変更について

従来「経尿道的切除術 (TUR-Bt)」と表記していましたが、日本泌尿器科学会編「膀胱癌診療ガイドライン (2009年版)」、AUA(American Urological Association)等の国内外の診療ガイドラインには、いずれも「Transurethral resection of bladder tumor (TURBT)」と記載されています。これら最近の知見に基づき「経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT)」と記載整備しました。

- 2) 【効能・効果】の項の〈効能・効果に関連する使用上の注意〉(3)「本剤の表在性膀胱癌のTUR-Bt後の補助療法についての有効性・安全性は確立されていない。」を削除いたしました。併せて【臨床成績】の項に「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」<sup>1)</sup>を追記いたしました。

表在性膀胱癌のTURBT後の補助療法における本剤の有効性及び安全性について、以下に記載の検討結果を踏まえ【効能・効果】の項の〈効能・効果に関連する使用上の注意〉(3)「本剤の表在性膀胱癌のTUR-Bt実施後の補助療法についての有効性・安全性は確立されていない。」の記載を削除しました。

また、有効性の検討結果として「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」の結果を【臨床成績】の項に追記いたしました。

### <有効性>

以下の点より、表在性膀胱癌患者に対するTURBT後の補助療法として、本剤を80mgの用量で週1回、6～8回膀胱内投与した際の有効性は期待されると判断されました。

- 「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」の結果から、本剤群の非再発率はドキソルビシン塩酸塩群の非再発率を下回っていないことが確認された。なお、本試験では事前に計画されていない中間解析が行われ、本剤の有効性について判断された。
- 公表文献により、国内において本剤はTURBT後の補助療法として使用され、一定の有効性が報告されている。
- 国内外のガイドライン等において、BCG製剤の膀胱内投与によるTURBT後の補助療法は標準的な治療法として位置付けられている。また、膀胱癌診療ガイドライン2009年版では本邦における基本的な導入治療レジメとして、本剤は1回80mgであり、投与回数及び期間は週1回、6～8回の投与であることが記載されている。

### <安全性>

以下の点より、TURBT後の補助療法における本剤の安全性について、新たに注意喚起すべき安全性上の問題はないと判断されました。

- 「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」において、本剤群ではドキソルビシン塩酸塩群と比較して膀胱刺激症状（頻尿、排尿痛、血尿等）や発熱の発現が多かった。なお、両群とも重篤な副作用の発現はなかった。
- 製造販売後調査において、TURBT 実施の有無による副作用の発現プロファイルの大きな差異は認められなかった。
- 副作用自発報告において本剤を TURBT 後の補助療法に使用した症例を検討した結果、報告された副作用は既に添付文書の使用上の注意にて注意喚起がなされている事象であった。

#### 4. 改訂添付文書封入開始時期

改訂後の添付文書を封入した製品の弊社からの出荷開始は、およそ下記の時期を予定しておりますが、在庫状況により若干前後にずれる可能性があります。

イムノブラダー®勝注用 80mg Lot No. B055 より (2013 年 7 月頃出荷予定)

イムノブラダー®勝注用 40mg Lot No. BH018 より (2013 年 7 月頃出荷予定)

#### 5. 文献

- 1) 日本ビーシージー製造株式会社：イムノブラダー勝注用とドキソルビシン塩酸塩の膀胱内注入療法無作為化比較試験（社内資料），2012



この件に関するお問い合わせは下記にお願いいたします

日本ビーシージー製造株式会社 カスタマーセンター

〒112-0006 東京都文京区小日向四丁目 2 番 6 号 TEL (03)5800-5311

PIDI061207-ALNOA