

## 審議結果報告書

令和 8 年 7 月 28 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名]      イネレクスゾ膀胱内システム225mg  
[一 般 名]      ゲムシタビン塩酸塩  
[申 請 者 名]    ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日]    令和 7 年 9 月 8 日

### [審 議 結 果]

令和 8 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和 8 年 7 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] イネレクスゾ膀胱内システム 225 mg  
[一 般 名] ゲムシタビン塩酸塩  
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申 請 年 月 日] 令和 7 年 9 月 8 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 ユニット中にゲムシタビン塩酸塩 256.3 mg を含有する膀胱内投与用製剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品  
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R8 薬) 第 798 号、令和 8 年 5 月 18 日付け医薬薬  
審発 0518 第 5 号)  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

### [効能又は効果]

BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌

### [用法及び用量]

通常、成人には本剤 1 ユニット (ゲムシタビンとして 225 mg) の 3 週間の膀胱内留置を、最初の 6 カ月間は 3 週間間隔で最大 8 回まで、その後の 18 カ月間は 12 週間間隔で最大 6 回まで行う。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 8 年 6 月 1 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

### 申請品目

|         |                                          |
|---------|------------------------------------------|
| [販 売 名] | イネレクスゾ膀胱内システム 225 mg                     |
| [一 般 名] | ゲムシタビン塩酸塩                                |
| [申 請 者] | ヤンセンファーマ株式会社                             |
| [申請年月日] | 令和 7 年 9 月 8 日                           |
| [剤形・含量] | 1 ユニット中にゲムシタビン塩酸塩 256.3 mg を含有する膀胱内投与用製剤 |

### [申請時の効能・効果]

BCG 療法後に再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（乳頭状病変の併発は問わない）

### [申請時の用法・用量]

通常、成人には本剤 1 ユニット（ゲムシタビンとして 225 mg）を 3 週間膀胱内に留置した後、抜去する。

### [目 次]

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                  | 7  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                | 9  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 11 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... | 13 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 15 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....         | 39 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                        | 39 |

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Eli Lilly and Company 社により見出されたデオキシシチジン誘導体の代謝拮抗剤であり、細胞内で活性型ヌクレオチドである二リン酸化物及び三リン酸化物に代謝され、DNA 合成を阻害し、細胞傷害作用を示すことにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。本邦において、本薬を有効成分とする注射剤（ジェムザール注射用 200 mg、同注射用 1 g 等）が、尿路上皮癌を含む各種悪性腫瘍に対して製造販売承認されている。

本剤は、米国 TARIS Biomedical 社により開発された、薬物を主たる構成要素とするコンビネーション製品であり、膀胱内に留置することで尿中にゲムシタピンを持続的に放出する膀胱内システムである。本システムを用いることで、既存の静脈内投与量より低用量でありながらも治療濃度のゲムシタピンを膀胱尿中に持続的かつ局所的に送達することが可能となり、本薬を静脈内投与した際と比較して、全身曝露の軽減が期待できると考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

米国 TARIS Biomedical 社により、2009 年 10 月から健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験（TAR-100-101 試験）が実施された。その後、申請者等により、2021 年 3 月から膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の高リスク NMIBC 患者を対象とした国際共同第 II b 相試験（BLC2001 試験）が実施された。

米国では、BLC2001 試験コホート 2 を主要な試験成績として 2025 年 3 月に本剤の申請が行われ、2025 年 9 月に「INLEXZO is a nucleoside metabolic inhibitor-containing intravesical system, indicated for the treatment of adult patients with Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-unresponsive, non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) with carcinoma in situ (CIS) with or without papillary tumors.」の効能・効果で承認された。なお、2026 年 3 月時点において、本剤は、BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、20 年 月から BLC2001 試験への組入れが開始された。

今般、BLC2001 試験コホート 2 を主要な試験成績として、BCG 療法後に再発した CIS を有する高リスク NMIBC に係る本剤の申請が行われた。

なお、本剤は、2026 年 5 月に「BCG 療法後に再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：（R8 薬）第 798 号）に指定されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬のゲムシタピン塩酸塩は、 の により MF 登録番号 として MF に登録されている。

### 2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、酸解離定数、分配係数、比旋光度及び吸湿性について検討されている。原薬には、2種類の結晶形（Form■及び■）が認められているが、実生産における製造方法ではForm■のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認された。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、MS、NMR（<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-）及びUVにより確認された。

### 2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC 及び塩化物）、旋光度、pH、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC 及び HPLC））、強熱残分、■、■及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット             | 温度  | 湿度    | 保存形態       | 保存期間  |
|--------|-------------------|-----|-------|------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産スケール：<br>3 ロット | 25℃ | 60%RH | ■の■<br>■袋+ | 60 カ月 |
| 加速試験   |                   | 40℃ | 75%RH | ■製ドラム      | 6 カ月  |

以上より、原薬のリテスト期間は、■の■袋に入れ、これを■製ドラムで室温保存するとき、60 カ月と設定された。

## 2.2 製剤

製剤は、原薬ミニ錠剤、浸透圧調整ミニ錠剤及びニチノールワイヤーを含む有孔デュアルルーメンチューブに膀胱内挿入用カテーテルを同梱したコンビネーション製品である。

### 2.2.1 原薬ミニ錠剤

#### 2.2.1.1 製剤及び処方並びに製剤設計

原薬ミニ錠剤は 1 錠中に原薬 21.36 mg（ゲムシタビンとして 18.76 mg）を含有する素錠である。原薬ミニ錠剤には、ポビドン、尿素及びマクロゴール 6000 が添加剤として含まれる。

#### 2.2.1.2 製造方法

原薬ミニ錠剤は■、■及び■、■、■、■、■、■、打錠並びに包装及び試験からなる工程により製造される。重要工程は■及び■工程、■工程、■工程並びに■及び■工程とされ、■工程、■工程並びに■及び■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の検討

表 2 原薬ミニ錠剤の管理戦略の概要

| CQA | 管理方法 |
|-----|------|
| ■   | ■、■  |
| ■   | ■、■  |
| ■   | ■    |
| ■   | ■    |
| ■   | ■、■  |
| ■   | ■    |

### 2.2.1.3 管理

原薬ミニ錠剤の規格及び試験方法として、■、■、■（■、■）、■（■（■））、■、■（■）が設定されている。

### 2.2.1.4 安定性

原薬ミニ錠剤の主な安定性試験成績は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬ミニ錠剤は光に安定であった。

表 3 原薬ミニ錠剤の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット             | 温度  | 湿度    | 保存形態          | 保存期間  |
|--------|-------------------|-----|-------|---------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産スケール：<br>6 ロット | 30℃ | 75%RH | ■袋<br>(■) + ■ | 12 カ月 |
| 加速試験   |                   | 40℃ | 75%RH | ■袋            | 6 カ月  |

以上より、原薬ミニ錠剤の有効期間は、■とともに、■の■袋に入れ、これを■袋に入れて室温保存するとき、12 カ月と設定された。

## 2.2.2 浸透圧調整ミニ錠剤

### 2.2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

浸透圧調整ミニ錠剤は 1 錠中に尿素 21.60 mg を含有する素錠である。浸透圧調整ミニ錠剤には、その他にポリエチレンオキシド 600K 及び青色 1 号が添加剤として含まれる。

### 2.2.2.2 製造方法

浸透圧調整ミニ錠剤は■、■、■、■及び■、■、■、■、打錠並びに包装及び試験からなる工程により製造される。重要工程は■及び■工程、■工程、■工程並びに■及び■工程とされ、■工程、■工程並びに■及び■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 4）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の検討

表4 浸透圧調整ミニ錠剤の管理戦略の概要

| CQA | 管理方法 |
|-----|------|
| ■   | ■、■  |
| ■   | ■、■  |
| ■   | ■    |
| ■   | ■、■  |
| ■   | ■    |

### 2.2.2.3 管理

浸透圧調整ミニ錠剤の規格及び試験方法として、          、          、          （          ）、          、          、          、          （          ）が設定されている。

#### 2.2.2.4 安定性

浸透圧調整ミニ錠剤の主な安定性試験成績は表 5 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、浸透圧調整ミニ錠剤は光に安定であった。

表5 浸透圧調整ミニ錠剤の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット               | 温度  | 湿度    | 保存形態          | 保存期間  |
|--------|---------------------|-----|-------|---------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産スケール：<br>3 ロット   | 30℃ | 75%RH | 袋＋<br>袋（<br>） | 12 カ月 |
| 加速試験   | パイロットスケール：<br>3 ロット | 40℃ | 75%RH |               | 6 カ月  |

以上より、浸透圧調整ミニ錠剤の有効期間は、XXXXXXXXXX袋に入れ、これをXXXXXXXXXXとともにXXXXXXXXXXに入れて室温保存するとき、12 カ月と設定された。

### 2.2.3 本剤

### 2.2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は1製剤中に原薬256.3 mg（ゲムシタビンとして225 mg）を含有する膀胱内投与用製剤であり、有孔デュアルルーメンチューブの大径ルーメン及び小径ルーメンに、それぞれ原薬ミニ錠剤12錠及び浸透圧調整ミニ錠剤■錠、並びにニチノールワイヤーが配置されている。有孔デュアルルーメンチューブは膀胱内で■■■■として機能し、■■■■の■■■と■■■の■■■■により水を流入させ、溶解した有効成分がチューブの小孔から持続的に放出されるよう設計されている。

### 2.2.3.2 製造方法

本剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、包装、XXXXXXXXXX滅菌及び試験・包装・保管からなる工程により製造される。重要工程はXXXXXXXXXX工程、XXXX工程及びXXXXXXXXXX工程とされ、XXXXXXXXXX  
XXXX工程、XXXX工程及びXXXXXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表6）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP 及び重要物質特性の特定

表 6 製剤の管理戦略の概要

| CQA                  | 管理方法            |
|----------------------|-----------------|
| 含量                   | ██████、規格及び試験方法 |
| 性状                   | ██████、規格及び試験方法 |
| 確認試験                 | ██████、規格及び試験方法 |
| 純度試験                 | ██████、規格及び試験方法 |
| 水分                   | ██████、規格及び試験方法 |
| ██████               | ██████、規格及び試験方法 |
| 製剤均一性                | ██████、規格及び試験方法 |
| 無菌                   | ██████、規格及び試験方法 |
| <i>in vitro</i> 放出試験 | ██████、規格及び試験方法 |

### 2.2.3.3 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UHPLC/UV)、純度試験 (分解生成物 (UHPLC))、水分、██████、製剤均一性 (含量均一性試験 (UHPLC))、無菌、*in vitro* 放出試験及び定量法 (UHPLC) が設定されている。

### 2.2.3.4 製剤の安定性

本剤で実施された主な安定性試験は表 7 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 7 製剤の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット              | 温度  | 湿度    | 保存形態                                                                                                                                                             | 保存期間  |
|--------|--------------------|-----|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産スケール<br>: 3 ロット | 30℃ | 75%RH | プラスチックスリーブ (██████<br>██████) / ██████<br>██████) + ██████<br>██████ / ██████製<br>シート及び ██████製<br>シートからなるパウチ+ホイルパ<br>ウチ (██████<br>██████ / ██████ /<br>██████) | 36 カ月 |
| 加速試験   |                    | 40℃ | 75%RH | 同上                                                                                                                                                               | 6 カ月  |

以上より、本剤の有効期間は、プラスチックスリーブ (██████ / ██████  
██████) を被せ、██████ / ██████製シート及び ██████製シ  
ートからなるパウチに包装し、乾燥剤とともにホイルパウチ (██████ / ██████  
██████ / ██████) に包装して室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存  
試験は 36 カ月まで継続予定である。

### 2.2.3.5 製剤の MR 適合性

MR 適合性試験成績が提出され、本剤は条件付きの環境下で MRI 検査が可能であることが示された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤としていずれの投与経路においても使用前例のないポリエチレンオキシド 600K、並びに膀胱内投与において使用前例のない尿素、ポビドン（K30）及びマクロゴール 6000 が含有されている。

### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ポリエチレンオキシド 600K は別紙規格品として管理されており、提出された資料から当該新添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないものと判断した。また、尿素、ポビドン（K30）及びマクロゴール 6000 は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないものと判断した。

### 2.R.1.2 新添加剤の安全性について

機構は、ポリエチレンオキシド 600K、尿素、ポビドン（K30）及びマクロゴール 6000 について、提出された資料から、申請された製剤の使用量における安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、効力を裏付ける試験として、本薬膀胱内持続投与の腫瘍増殖抑制作用を検討する試験成績が提出された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 膀胱癌由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用

##### 3.1.1.1 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.5、4.2.1.1.6)

蛍光タンパクを発現させたヒト膀胱移行上皮癌由来 T24 細胞株を膀胱壁に同所性移植したヌードラット<sup>1)</sup>（6 例/群）を用いて、本薬膀胱内持続投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 6 日目を試験開始日（第 0 日目）とし、第 0 日目から膀胱に留置したカニューレより本薬 90、180 又は 350 µg/mL が 0.3 mL/h で 5 日間持続経尿道（灌流）投与され、膀胱重量及び腫瘍量<sup>2)</sup> が測定された。その結果、第 5 日目において、対照（生理食塩液）群と比較して、本薬 90、180 及び 350 µg/mL 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（表 8）。

表 8 T24 細胞株を膀胱壁筋層に同所性移植したヌードラットにおける  
本薬膀胱内持続投与の腫瘍増殖抑制作用

| 投与量 (µg/mL) | 膀胱重量 (mg) *1 | 腫瘍量 (10 <sup>6</sup> 光子/秒/mm <sup>2</sup> ) *1 |
|-------------|--------------|------------------------------------------------|
| —           | 781±127      | 2.40±2.20                                      |
| 90          | 591±99.8     | 1.40±0.87*2                                    |
| 180         | 491±61.9     | 0.81±0.59*3                                    |
| 350         | 433±106      | 0.76±0.43*3                                    |

n=6、平均値±標準偏差、—：該当なし、\*1：第 5 日目における膀胱重量及び腫瘍量、\*2：対照群に対して  $p<0.05$  (Dunnett の t 検定)、\*3：対照群に対して  $p<0.001$  (いずれも Dunnett の t 検定)

ラット膀胱癌由来 NBT-II 細胞株を、①膀胱壁筋層に同所性移植し、かつ側腹部へ皮下移植したラット又は②膀胱壁筋層に同所性移植せず、側腹部へ皮下移植のみをしたラット（10 例/群）を用いて、本薬

<sup>1)</sup> 膀胱壁表面に生着後、経時的に筋層及び粘膜固有層に進行した MIBC をモデルとしたラット

<sup>2)</sup> 蛍光画像解析による単位面積当たりの蛍光強度

膀胱内持続投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 3 日目を試験開始日（第 0 日目）とし、第 0 及び 12 日目から膀胱に留置したカニューレより本薬 45 又は 90 µg/mL が 0.3 mL/h でそれぞれ 5 日間持続経尿道（灌流）投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 19 日目における腫瘍体積及び TGI<sup>3)</sup> は表 9 のとおりであった。

表 9 NBT-II 細胞株を同所性移植又は皮下移植したラットにおける  
本薬膀胱内持続投与の腫瘍増殖抑制作用

|   | 投与量 (µg/mL) | n  | 腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> ) * <sup>1</sup> | TGI (%) * <sup>1</sup> |
|---|-------------|----|----------------------------------------|------------------------|
| ① | —           | 6  | 369±50.1                               | —                      |
|   | 45          | 10 | 169±36.0                               | 64.0* <sup>2</sup>     |
|   | 90          | 10 | 131±30.6                               | 76.0* <sup>2</sup>     |
| ② | —           | 8  | 386±40.7                               | —                      |
|   | 45          | 10 | 382±42.4                               | 1.09                   |
|   | 90          | 10 | 375±40.6                               | 2.89                   |

平均値±標準偏差、—：該当なし、\*<sup>1</sup>：第 19 日目における腫瘍体積及び TGI、\*<sup>2</sup>：対照（生理食塩液）群に対して  $p < 0.001$ （いずれも Dunnett の t 検定）

## 3.2 安全性薬理試験

### 3.2.1 中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響

ミニブタを用いた本剤の 7 日間膀胱内留置毒性試験及び 3 カ月間反復膀胱内留置毒性試験において、中枢神経系及び呼吸系に対する本剤の影響が検討された（5.1 参照）。その結果、本剤投与による影響は認められなかった。

### 3.2.2 心血管系に及ぼす影響

#### 3.2.2.1 心拍数、血圧及び心電図等に及ぼす影響

ミニブタを用いた本剤の 7 日間膀胱内留置毒性試験において、心血管系に対する本剤の影響が検討された（5.1 参照）。その結果、フィブリノーゲン増加（留置前と比較して最大 53%の増加）が認められた。

申請者は、上記の所見について、国際共同第 IIb 相試験（BLC2001 試験）コホート 2 及びコホート 4 において、本剤、手技（本剤の留置・抜去）又は膀胱内挿入用カテーテルのいずれかと因果関係がある有害事象のうち、凝固障害は認められなかったことから、本剤の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

ミニブタを用いた本剤の 3 カ月間反復膀胱内留置毒性試験において、心血管系に対する本剤の影響が検討された（5.1 参照）。その結果、本剤投与による影響は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本剤の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 3.R.1 本剤の作用機序及び有効性について

申請者は、本剤の作用機序及び膀胱癌に対する有効性について、以下のように説明している。

<sup>3)</sup>  $TGI (\%) = \{ (\text{対照群の腫瘍体積変化量}) - (\text{本薬群の腫瘍体積変化量}) \} / (\text{対照群の腫瘍体積変化量}) \times 100$

本薬は、デオキシシチジン誘導体の代謝拮抗剤であり、細胞内で活性型ヌクレオチドである二リン酸化物及び三リン酸化物に代謝され、DNA 合成を阻害し、細胞傷害作用を示すことにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている（J Interferon Cytokine Res 2005; 25: 165-8）。

また、ヒト膀胱移行上皮癌由来 T24 細胞株を同所性移植したヌードマウス等において、本薬膀胱内持続投与の腫瘍増殖抑制作用が示されたこと（3.1.1.1 参照）等を考慮すると、NMIBC に対する本剤の有効性は期待できると考える。

なお、膀胱癌に対しては、本薬の高濃度溶液の膀胱内注入により、全身曝露を軽減し、膀胱癌に対する短時間の曝露により有効性が認められることが報告されている（Anticancer Res 2007; 27: 1179-83、Urology 2009; 74: 1078-83 等）。

膀胱内に留置することで尿中にゲムシタビンを持続的に放出する膀胱内システムである本剤は、治療濃度のゲムシタビンを膀胱尿中に持続的かつ局所的に送達することが可能となるため、膀胱癌に対して持続的な有効性を示すことが期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、MIBC をモデルとしたラットを用いて腫瘍増殖抑制作用が示されており、NMIBC に対する本剤の有効性について現時点では不明な点も残されていることから、NMIBC に対する本剤の有効性について新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、ミニブタ等に本剤を膀胱内留置又は本薬を膀胱内投与した際の PK に関する試験成績が提出された。

ミニブタ血漿及び尿中におけるゲムシタビン及び dFdU（脱アミノ化体）の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：0.500 又は 100 ng/mL<sup>4)</sup>）。ミニブタ血漿中における放射能の定量は液体シンチレーションカウンター法により行われた（定量下限：0.7 ng Eq./mL）。ラット組織中における放射能の定量は定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた（定量下限：2.525 µg Eq./g）。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与

雌性ミニブタに本剤を膀胱内留置 2 日後に <sup>14</sup>C 標識体約 820 µg を単回膀胱内投与し、血漿中ゲムシタビン及び dFdU 濃度が検討された（表 10）。

表 10 血漿中ゲムシタビン及び dFdU 濃度（雌性ミニブタ、単回膀胱内留置）

| 測定時間<br>(時間) | n | ゲムシタビン濃度<br>(ng/mL) | n | dFdU 濃度<br>(ng/mL) |
|--------------|---|---------------------|---|--------------------|
| 49           | 2 | 1.50、3.97           | 4 | 12.3               |
| 52           | 3 | 1.59                | 4 | 16.8               |
| 54           | 2 | 0.698、0.724         | 4 | 15.2               |
| 72           | 2 | 0.693、1.14          | 4 | 6.70               |

平均値（n=2 の場合は個別値）

<sup>4)</sup> 単回投与試験（4.1.1 参照）の定量下限は 0.500 ng/mL、反復投与試験（4.1.2 参照）の定量下限は 100 ng/mL であった。

雌性ミニブタに本剤を 28 日間膀胱内留置し、尿中ゲムシタビン及び dFdU 濃度が検討された(表 11)。

表 11 尿中ゲムシタビン及び dFdU の PK パラメータ (雌性ミニブタ、28 日間膀胱内留置)

| 測定対象   | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*</sup><br>(day) | AUC <sub>0-28d</sub><br>(µg・h/mL) |
|--------|-----------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|
| ゲムシタビン | 60.3±18.4                   | 3 (2, 4)                               | 5,649±1,066                       |
| dFdU   | 24.3±14.4                   | 5 (2, 7)                               | 1,995±798                         |

平均値±標準偏差、n=5、\*：中央値（最小値，最大値）

#### 4.1.2 反復投与

雌性ミニブタに本剤を 3 カ月間反復膀胱内留置<sup>5)</sup>し、尿中ゲムシタビン及び dFdU 濃度が検討された(表 12)。なお、血漿中においてゲムシタビン及び dFdU は検出されなかった。

表 12 尿中ゲムシタビン及び dFdU 濃度 (雌性ミニブタ、3 カ月間膀胱内留置)

| 測定時間<br>(日) | n | ゲムシタビン濃度<br>(µg/mL) | n | dFdU 濃度<br>(µg/mL) |
|-------------|---|---------------------|---|--------------------|
| 2～8         | 8 | 8.58±4.96           | 8 | 1.86±1.25          |
| 44～50       | 8 | 4.78±3.09           | 8 | 1.45±1.04          |
| 85～90       | 3 | 7.30±0.76           | 3 | 0.75±0.11          |

平均値±標準偏差

#### 4.2 分布

膀胱内カニューレ挿入施術後の雄性ラットに <sup>14</sup>C 標識体 7.66 µCi/g を 6 又は 24 時間かけて膀胱内持続投与し、組織（膀胱、尿管、前立腺及び腎臓）中放射能濃度が検討された。膀胱、尿管、前立腺及び腎臓における組織中放射能濃度の最大値は、それぞれ 11.9、3.43、1.54 及び 0.25 µg Eq./g であり、放射能の膀胱/尿中濃度比は、投与 6 及び 24 時間後においてそれぞれ 0.0103 及び 0.0066 であった。

#### 4.3 代謝

雌性ミニブタに本剤を膀胱内留置 2 日後に <sup>14</sup>C 標識体約 820 µg を単回膀胱内投与し、ゲムシタビンの尿中代謝物が検討された。尿中には主にゲムシタビン及び dFdU が検出された（尿中総放射能の 97%以上（ゲムシタビン及び dFdU の合算値））。

#### 4.4 排泄

雌性ミニブタに本剤を膀胱内留置 2 日後に <sup>14</sup>C 標識体約 820 µg を単回膀胱内投与した際の、留置 168 時間後までのゲムシタビン及び dFdU の尿中排泄率はそれぞれ 71 及び 5%であり、留置 21 日後までの GRC の尿中排泄率は 95.1%であった。また、雌性ミニブタに本剤を膀胱内留置 2 日後に <sup>14</sup>C 標識体約 820 µg を単回膀胱内投与した際の、投与 120 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）はそれぞれ 89.3 及び 1.23%であった。

申請者は、以上の検討結果から、ゲムシタビン及び dFdU は主に尿中に排泄されると考える旨を説明している。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤を膀胱内留置又は本薬を膀胱内投与した際のゲムシタビン及び dFdU の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

<sup>5)</sup> 3 週間膀胱内留置を 4 回実施後、1 週間膀胱内留置を 1 回実施した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、本薬の膀胱内投与時の安全性を評価することを目的として、ミニブタを用いた膀胱内留置毒性試験成績が提出された。

### 5.1 反復投与毒性試験

雌ミニブタを用いた 7 日間及び 3 カ月間の膀胱内留置毒性試験が実施された。3 カ月間の膀胱内留置毒性試験で認められた一般状態の変化（活動性低下、体温高値、液状便等）、膀胱の出血・潰瘍・炎症・平滑筋変性、尿道の出血・びらん等の所見はいずれも軽微～軽度であり、回復性が認められた。当該所見は本剤プラセボ留置群でも認められたことから、いずれも挿入・留置・抜去操作の手技に伴う影響又は機械器具の存在に関連した変化と考えられ、無毒性量はゲムシタビンとして 225 mg と判断された。

表 13 反復投与毒性試験

| 試験系                 | 投与経路  | 投与期間                                 | 用量 (mg)              | 主な所見                                                                                                                                                                                                                            | 無毒性量 (mg)       | 添付資料 CTD  |
|---------------------|-------|--------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|
| 雌ミニブタ <sup>*1</sup> | 膀胱内留置 | 7 日間<br>＋<br>回復<br>14 日間             | 0 <sup>*3</sup> 、225 | 225：円背位、床敷の赤色物質、排尿時いきみ、外陰部赤色分泌物、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球低値、好中球数・フィブリノーゲン高値、尿潜血・尿タンパク・尿タンパク/クレアチニン比・尿中白血球増加、膀胱の腫脹・肥厚、膀胱・尿道上皮空胞変性、膀胱の亜急性/慢性炎症・筋繊維の変性/再生・浮腫、尿道好中球浸潤<br>0：尿潜血・尿タンパク・尿タンパク/クレアチニン比・尿中白血球増加、膀胱の筋繊維変性/再生・浮腫<br>回復性：あり | — <sup>*5</sup> | 4.2.3.2.2 |
| 雌ミニブタ <sup>*1</sup> | 膀胱内留置 | 3 カ月間 <sup>*2</sup><br>＋<br>回復 1 カ月間 | 0 <sup>*3</sup> 、225 | 225：活動性低下、食欲低下、体表面温度・体温高値、液状便、膀胱・尿道粘液化生 <sup>*4</sup> 、膀胱赤褐色巣、膀胱の出血・潰瘍・炎症・平滑筋変性、尿道出血・びらん、膣・子宮・子宮頸部の混合細胞浸潤<br>0：活動性低下、食欲低下、体表面温度・体温高値、排尿時いきみ・疼痛・振戦、液状便、膀胱赤褐色巣、膀胱の出血・潰瘍・炎症・平滑筋変性、尿道出血・びらん、膣・子宮・子宮頸部の混合細胞浸潤<br>回復性：あり              | 225             | 4.2.3.2.4 |

\*1：ミニブタの雄では陰茎の構造により本剤の経尿道的な留置ができないことから、雌ミニブタが使用された。

\*2：3 週間膀胱内留置を 4 回実施後、1 週間膀胱内留置を 1 回実施

\*3：ゲムシタビンを含むしないプラセボ機械器具

\*4：所見の程度が軽度であり、関連する肉眼所見及び臨床検査パラメータの変動がないこと等から毒性ではないと判断された。

\*5：無毒性量の算出は行われていない。

### 5.2 生殖発生毒性試験

本申請において新たな試験は実施されていない。申請者は、本薬が胚・胎児毒性を有すること<sup>6)</sup>を踏まえ、本剤投与時の胚・胎児発生への影響について、以下のように説明している。

- 国際共同第 II b 相試験（BLC2001 試験）において本剤を膀胱内留置した患者における血漿中ゲムシタビン濃度は定量下限（0.100 µg/mL）未満であったものの、本薬の代謝物である dFdU の曝露が認められたこと、雄ラット及び雌ミニブタに <sup>14</sup>C 標識体を膀胱内投与した際にゲムシタビンの血漿中

曝露が認められたこと (CTD4.2.2.3.1 及び 4.2.2.4.1) を踏まえると、ヒトに本剤を膀胱内留置した際、定量下限未満のゲムシタビンが血漿中へ移行する可能性はあると考える。

- 本剤膀胱内留置時のゲムシタビン血漿中曝露量はごくわずかであることから生殖発生毒性のリスクは限定的と考えるものの、本薬はマウス及びウサギで催奇形性を含む胚・胎児毒性を示すこと及び変異原性を有することが報告されていること<sup>6)</sup> 並びに定量下限 (0.100 µg/mL) のゲムシタビンがヒト血漿 (2,500 mL) に移行すると仮定した場合、ICH M7 ガイドラインにおける一生涯よりも短い期間 (1~12 カ月) を適用した場合の 1 日許容摂取量 20 µg を上回ると推定されることを踏まえると、妊娠、胎児又は出生児への影響を完全に否定することはできないと考える。

以上の情報等を踏まえ、①妊娠する可能性のある女性には、本剤留置中及び抜去後 6 カ月間<sup>7)</sup> は適切な避妊を行う必要性について説明する旨、及び②男性には、本剤留置中及び抜去後 3 カ月間<sup>7)</sup> は適切な避妊を行う必要性について説明する旨を添付文書において注意喚起する。

### 5.3 局所刺激性試験

本剤膀胱内留置時の局所刺激性について、ミニブタを用いた 3 カ月間膀胱内留置毒性試験に基づき評価され、忍容性は良好と判断された (5.1 参照)。

### 5.4 不純物の安全性評価

ICH Q3B ガイドラインに示される、安全性確認の必要な閾値を超える規格値が設定されている製剤の不純物 JNJ-74666423-AAA の安全性について、申請者は以下のように説明している。

JNJ-74666423-AAA は本薬の分解生成物であるとともに、ゲムシタビンの主要代謝物 dFdU である。dFdU はミニブタ及びヒトで認められる主要な代謝物と同一であることから、ICH Q3B ガイドラインを踏まえ、安全性は確認されていると考える。

### 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の膀胱内投与時の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与について、以下のように説明している。

本薬は胚・胎児に影響を及ぼす可能性が否定できないと考えるものの (5.2 参照)、本剤については、BCG 療法後に再発した CIS を有する高リスク NMIBC は重篤で予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤を使用することは許容されると考える。

<sup>6)</sup> 「塩酸ゲムシタビン及びジェムザール注 ■■■申請資料概要」 (■■■年 ■月■■■)

<sup>7)</sup> 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」 (令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号) に基づき、本薬 800~1,250 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注したときのゲムシタビンの血漿中半減期が 15~44 分であること (「ジェムザール注射用 200 mg、同注射用 1 g」等添付文書参照) を踏まえて設定された。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤を用いてゲムシタビンの PK 等が検討された。

ヒト血漿及び尿中におけるゲムシタビン及び dFdU (脱アミノ化体) の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限 : 0.100 µg/mL)。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 国際共同試験

##### 6.2.1.1 国際共同第Ⅱb 相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1 : BLC2001 試験コホート 1 及び 2 <2021 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 9 月 4 日] >)

膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者 (コホート 1 及び 2 でそれぞれ 53 及び 85 例 (PK 解析対象はそれぞれ 22 及び 27 例)) を対象に、ゲムシタビン及び dFdU の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされた。

コホート 1 : 24 週までは Q3W で、その後 99 週までは Q12W で本剤を 3 週間膀胱内留置するとともに、cetrelimab 360 mg を 78 週まで Q3W で静脈内投与

コホート 2 : 24 週までは Q3W で、その後 99 週までは Q12W で本剤を 3 週間膀胱内留置

尿中におけるゲムシタビン及び dFdU の PK パラメータは表 14 のとおりであった。なお、血漿中ゲムシタビン濃度はいずれの測定時点においても定量下限未満であり、血漿中 dFdU 濃度は 115 測定時点中 5 測定時点<sup>8)</sup>を除き、定量下限未満であった。

表 14 尿中ゲムシタビン及び dFdU の PK パラメータ

| 測定対象   | 測定週 <sup>*1</sup><br>(週目) | コホート | 例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*2</sup><br>(day) | Ae <sub>0-168h</sub> <sup>*3</sup><br>(%) |
|--------|---------------------------|------|----|-----------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|
| ゲムシタビン | 0                         | 1    | 18 | 17.4±10.3                   | 3.0 (1.0, 7.0)                          | 33.7±21.0 <sup>*4</sup>                   |
|        |                           | 2    | 21 | 12.8±6.52                   | 3.0 (1.0, 7.0)                          | 39.4±26.5 <sup>*5</sup>                   |
|        | 3、6 又は 9 <sup>*6</sup>    | 1    | 15 | 21.0±11.1                   | 4.0 (2.0, 7.0)                          | 43.5±23.4 <sup>*7</sup>                   |
|        |                           | 2    | 21 | 11.4±7.96                   | 2.0 (1.0, 7.0)                          | 32.5±23.6 <sup>*8</sup>                   |
| dFdU   | 0                         | 1    | 18 | 10.3±11.0                   | 3.5 (1.0, 6.0)                          | 18.6±14.8 <sup>*9</sup>                   |
|        |                           | 2    | 21 | 10.6±9.26                   | 4.0 (2.0, 7.0)                          | 26.9±23.2 <sup>*5</sup>                   |
|        | 3、6 又は 9 <sup>*6</sup>    | 1    | 15 | 8.15±8.85                   | 3.0 (1.0, 7.0)                          | 18.8±19.8 <sup>*7</sup>                   |
|        |                           | 2    | 20 | 16.7±15.0                   | 3.5 (1.0, 7.0)                          | 36.6±21.4 <sup>*8</sup>                   |

平均値±標準偏差、\*1 : 本剤を膀胱内留置後 0～168 時間、\*2 : 中央値 (最小値, 最大値)、\*3 : 累積尿中排泄率 (投与量に対する割合)、\*4 : 13 例、\*5 : 18 例、\*6 : 3、6 又は 9 週目のいずれかにおいて検体が採取された。\*7 : 14 例、\*8 : 17 例、\*9 : 11 例

<sup>8)</sup> 定量可能な血漿中 dFdU 濃度は、コホート 1 で 0.186～0.397 µg/mL、コホート 2 で 0.128～0.243 µg/mL であった。

## 6.2.2 海外試験

### 6.2.2.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : TAR-200-101 試験 Arm 1<2016 年 5 月～2019 年 5 月>)

MIBC 患者 11 例 (PK 解析対象は 11 例) を対象に、ゲムシタビン及び dFdU の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本剤を 1 週間膀胱内留置した後、14 日間休薬することとされ、2 サイクル実施された。

尿中におけるゲムシタビン及び dFdU の PK パラメータは表 15 のとおりであった。なお、血漿中ゲムシタビン濃度はいずれの測定時点においても定量下限未満であり、血漿中 dFdU 濃度は 110 測定時点中 23 時点<sup>9)</sup>を除き、定量下限未満であった。

表 15 尿中ゲムシタビン及び dFdU の PK パラメータ

| 測定対象   | サイクル*1 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub> *2<br>(day) |
|--------|--------|----|-----------------------------|------------------------------|
| ゲムシタビン | 1      | 10 | 18.7±15.1                   | 3 (3, 7)                     |
|        | 2      | 10 | 15.6±6.39                   | 3 (3, 7)                     |
| dFdU   | 1      | 10 | 6.91±8.35                   | 3 (3, 7)                     |
|        | 2      | 10 | 5.04±4.59                   | 3 (3, 7)                     |

平均値±標準偏差、\*1：測定日は各サイクルの本剤膀胱内留置 3 又は 7 日後、\*2：中央値（最小値，最大値）

### 6.2.3 腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害は本剤を膀胱内留置した際の尿中 GRC 量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

- PPK 解析<sup>10)</sup>の結果、腎機能が正常 (CrCL 90 mL/min 以上) な患者 (33 例) に対する、①軽度の腎機能障害 (CrCL 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満) を有する患者 (43 例) 及び②中等度の腎機能障害 (CrCL 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満) を有する患者 (21 例) における 7 日間の累積尿中 GRC 量の比は、それぞれ①1.09 及び②1.18 と推定されたこと

### 6.2.4 PK の国内外差

申請者は、以下の結果より、本剤を膀胱内留置した際のゲムシタビン及び dFdU の PK に明確な国内外差はないと考える旨を説明している。

- BLC2001 試験の日本人及び外国人における、本剤を 3 週間膀胱内留置した際の尿中におけるゲムシタビン及び dFdU の PK パラメータは表 16 のとおりであったこと
- PPK 解析<sup>10)</sup>の結果、外国人 (93 例) に対する日本人 (4 例) における 7 日間の累積尿中 GRC 量の比は 1.02 と推定されたこと

<sup>9)</sup> 定量可能な血漿中 dFdU 濃度は 0.104～0.332 µg/mL であった。

<sup>10)</sup> 国際共同第 II b 相試験 (BLC2001 試験) のコホート 1、2 及び 4 で得られた GRC の尿中 PK データ (97 例、416 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM version 7.4)。GRC の尿中 PK は、ラグタイムのある 1 次放出モデルにより記述された。また、GRC は以下の計算式より算出された。  
GRC (mg-Eq ゲムシタビン) = ゲムシタビン (mg) + dFdU (mg) × (263.20/264.18)

表 16 尿中ゲムシタビン及び dFdU の PK パラメータ

| 測定対象   | 測定週 <sup>*1</sup><br>(週目) | 対象  | 例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*2</sup><br>(day) | Ae <sub>0-168h</sub> <sup>*3</sup><br>(mg) |
|--------|---------------------------|-----|----|-----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| ゲムシタビン | 0                         | 日本人 | 4  | 20.1±6.98                   | 3 (2, 4)                                | 103±80.9 <sup>*4</sup>                     |
|        |                           | 外国人 | 35 | 14.3±8.72                   | 3 (1, 7)                                | 81.2±52.4 <sup>*5</sup>                    |
|        | 3、6 又は 9 <sup>*6</sup>    | 日本人 | 3  | 12.9±13.1                   | 2 (1, 3)                                | 78.9±68.9                                  |
|        |                           | 外国人 | 32 | 15.6±10.3                   | 3 (1, 7)                                | 84.9±53.1 <sup>*5</sup>                    |
| dFdU   | 0                         | 日本人 | 4  | 13.2±14.6                   | 3 (2, 4)                                | 59.6±62.1 <sup>*4</sup>                    |
|        |                           | 外国人 | 35 | 10.2±9.52                   | 4 (1, 7)                                | 53.0±45.9 <sup>*7</sup>                    |
|        | 3、6 又は 9 <sup>*6</sup>    | 日本人 | 3  | 8.75±9.31                   | 2 (1, 4)                                | 57.4±65.3                                  |
|        |                           | 外国人 | 31 | 13.4±13.6                   | 3 (1, 7)                                | 65.2±49.8 <sup>*5</sup>                    |

平均値±標準偏差、\*1：本剤を膀胱内留置後 0～168 時間、\*2：中央値（最小値，最大値）、\*3：累積尿中排泄量、\*4：3 例、\*5：28 例、\*6：3、6 又は 9 週目のいずれかにおいて検体が採取された、\*7：26 例

## 6.R 機構における審査の概要

機構は、提出された資料に基づき、本剤を膀胱内留置した際のゲムシタビン及び dFdU の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 17 に示す臨床試験が提出された。

表 17 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料<br>区分 | 実施<br>地域 | 試験名<br>(jRCT 番号等)               | 相    | 対象                                                                | 登録<br>例数                                             | 用法・用量の概略                                                                    | 主な<br>評価<br>項目 |
|----------|----------|---------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 評価       | 国際<br>共同 | BLC2001 試験<br>(jRCT2071200086)  | II b | 膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の高リスク NMIBC 患者 <sup>*1</sup> | <コホート 2><br>85<br><コホート 4 <sup>*2</sup> ><br>><br>52 | 本剤の 3 週間の膀胱内留置を、最初の 6 カ月間は Q3W で、その後の 18 カ月間は Q12W で実施                      | 有効性<br>安全性     |
| 参考       | 海外       | TAR-100-101 試験<br>(NCT01051336) | I    | 健康成人女性                                                            | 10<br>①7<br>②3                                       | ①本剤のプラセボを膀胱内留置し、留置後 13 日目に抜去<br>②本剤の膀胱内留置手技のみ実施し、手技後 13 日目に膀胱鏡検査のみ実施（シヤム手技） | 安全性<br>忍容性     |
|          |          | TAR-200-101 試験<br>(NCT02722538) | I b  | 臨床病期 T2a-3bN0-1M0 かつ膀胱全摘除術の適応がある MIBC 患者 <sup>*3</sup>            | 23<br><Arm 1><br>11<br><Arm 2><br>12                 | 本剤を Q3W で 2 回、1 週間膀胱内留置                                                     | 安全性<br>忍容性     |
|          |          | TAR-200-102 試験<br>(NCT02720367) | I b  | 低リスク又は中リスク NMIBC 患者                                               | 12<br><Arm 1><br>11<br><Arm 2><br>1                  | <Arm 1><br>本剤を Q3W で 2 回、1 週間膀胱内留置<br><Arm 2><br>本剤を Q3W で 2 回、3 週間膀胱内留置    | 安全性<br>忍容性     |
|          |          | TAR-200-103 試験<br>(NCT03404791) | I b  | 膀胱全摘除術の適応がなく、白金系抗悪性腫瘍剤による治療の適応がない又は当該治療が選択されなかった MIBC 患者          | 35                                                   | 本剤の 3 週間の膀胱内留置を、Q3W で 4 回実施した後、Q12W で最大 3 回実施                               | 安全性<br>忍容性     |

\*1：コホート 2 は CIS を有する患者、コホート 4 は乳頭状病変のみを有する患者、\*2：安全性の結果のみ提出された、  
\*3：Arm 1 はベースライン時に目視可能な腫瘍が認められた患者、Arm 2 は TURBT 時に最大限に腫瘍を切除した患者

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅱb 相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1、CTD 5.3.5.2.1-2 : BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4<2021 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 9 月 4 日、2025 年 3 月 31 日] >)

膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった<sup>11)</sup> BCG 不応性<sup>12)</sup> の高リスク NMIBC 患者<sup>13)</sup> (目標症例数: コホート 2: 80 例<sup>14)</sup>、コホート 4: 50 例) を対象に、本剤投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 15 の国又は地域、142 施設で実施された。コホート 2 には CIS<sup>15)</sup> を有する患者が、コホート 4 には乳頭状病変のみを有する患者が組み入れられた。

用法・用量は、本剤の3週間の膀胱内留置を最初の6カ月間はQ3Wで、その後の18カ月間はQ12Wで行うこととされ、再発、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当しない限り、最長24カ月まで本剤投与を継続することとされた。

治験実施計画書初版（2020 年 9 月 25 日付け）において、本試験は、コホート 1（本剤と cetrelimab（本邦未承認）との併用投与）、コホート 2（本剤単独投与）及びコホート 3（cetrelimab 単独投与）で構成され、仮説検定はコホート 1 のみ実施する計画であった（目標症例数：コホート 1：100 例、コホート 2：50 例、コホート 3：50 例）。しかしながら、事前規定されていない有効性の中間解析<sup>16)</sup>（20██ 年 █ 月 █ 日データカットオフ）の結果を踏まえ、治験実施計画書改訂第 3 版（2023 年 2 月 22 日付け）において、コホート 2 及びコホート 3 に仮説検定を設定した。さらに、事前規定されていた無益性の中間解析（20██ 年 █ 月 █ 日データカットオフ）の結果を踏まえ、治験実施計画書改訂第 4 版（2023 年 6 月 12 日付け）において、コホート 1 及びコホート 3 の登録を中止し、コホート 2 の目標症例数を 80 例に変更した。また、同版において、乳頭状病変のみを有する患者における本剤単独投与の安全性及び有効性を探索的に検討するため、コホート 4 を追加した。

11) コホート 2 には膀胱全摘除術の適応がない患者が 3/85 例 (3.5%)、膀胱全摘除術が選択されなかった患者が 82/85 例 (96.5%) 組み入れられた。膀胱全摘除術の適応がない理由は、併存疾患 2 例及び年齢 1 例であった。

12) 導入療法としての BCG 膀胱内注入療法を 6 回のうち 5 回以上行った後、維持療法としての BCG 膀胱内注入療法を 3 回のうち 2 回以上又は再導入療法としての BCG 膀胱内注入療法を 6 回のうち 2 回以上行ったものの、BCG の最終投与後 12 カ月以内に高リスク NMIBC の残存又は再発が確認された場合が BCG 不応性と定義された。

13) ①high-gradeかつpTa (AJCC 病期分類 (第8版))、②pTis (AJCC 病期分類 (第8版)) 又は③pT1 (AJCC 病期分類 (第8版)) のNMIBC患者が対象とされた。無作為化前に乳頭状病変は完全切除が必要とされたが、CISは残存が許容された。

14) 導入療法としての BCG 膀胱内注入療法を含む膀胱内治療後に残存・再発した CIS を有する NMIBC 患者を対象とした臨床試験における valrubicin (本邦未承認) の膀胱内投与後 6 カ月時点での CR 率が 18%であったこと (J Urol 2000; 163:761-7) を参考に、閾値 CR 率は 20%とされた。目標症例数を 80 例、期待 CR 率を 40%、有意水準 (両側) を 0.05 とした場合に、検出力は 95%超と算出された。

15) pTis (AJCC 病期分類 (第 8 版))

16) BLC3002 試験 (BCG 膀胱内注入療法による治療歴のない高リスク NMIBC 患者を対象に、本剤と cetrelimab との併用投与又は本剤単独投与の有効性及び安全性を BCG 膀胱内注入療法と比較することを目的とした無作為化非盲検国際共同第Ⅲ相試験) [ ] ことから実施した。

本試験に登録された 137 例（コホート 2：85 例、コホート 4：52 例）全例に本剤が投与され、FAS（有効性の解析対象）及び安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はコホート 2 及びコホート 4 にそれぞれ 2 例及び 1 例）。本申請において、コホート 4 については安全性の結果のみ提出された。

有効性について、コホート 2 の主要評価項目とされた中央判定又は治験担当医師判定<sup>17)</sup> による CR<sup>18)</sup> 率の主要解析は最後に組み入れられた患者の投与開始から 6 カ月後に実施する計画とされた。CR 率の主要解析の結果（2024 年 9 月 4 日データカットオフ）は、表 18 のとおりであった。

**表 18 CR 率の主要解析結果**  
(中央判定又は治験担当医師判定、FAS、コホート 2、2024 年 9 月 4 日データカットオフ)

| 最良総合効果                          | 例数 (%)            |
|---------------------------------|-------------------|
|                                 | 85 例              |
| CR                              | 71 (83.5)         |
| non-CR <sup>*1</sup>            | 14 (16.5)         |
| CR 率 [95%CI <sup>*2</sup> ] (%) | 83.5 [73.9, 90.7] |

\*1：CR と判定されなかった症例（NE を含む）、\*2：Clopper-Pearson 法

安全性（2025 年 3 月 31 日データカットオフ）について、投与期間中、投与終了 100 日後又は後治療開始日のいずれか早い時点までの死亡は、コホート 2 で 2/85 例（敗血症及び認知障害各 1 例）、コホート 4 で 1/52 例（急性腎障害 1 例）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。死亡に至った有害事象と本剤、手技（本剤の留置・抜去）又は膀胱内挿入用カテーテルとの因果関係は否定された。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 海外試験

#### 7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：TAR-100-101 試験＜2009 年 10 月～11 月＞）

投与期間中又は追跡期間中（本剤プラセボの投与終了後又はシャム手技後 7 日まで）の死亡は認められなかった。

#### 7.2.1.2 海外第 I b 相試験（CTD 5.3.3.2.1：TAR-200-101 試験＜2016 年 5 月～2019 年 5 月＞）

用法・用量は、本剤の 1 週間の膀胱内留置を Q3W で 2 回行うこととされた。

投与期間中又は追跡期間中（Arm 1 では膀胱全摘除術実施前（本剤投与終了日）まで、Arm 2 では膀胱全摘除術実施前（本剤投与終了後 14 日）まで）の死亡は認められなかった。

#### 7.2.1.3 海外第 I b 相試験（CTD 5.3.3.2.2：TAR-200-102 試験＜2016 年 7 月～2020 年 3 月＞）

用法・用量は、Arm 1 では本剤の 1 週間の膀胱内留置を Q3W で 2 回行うこととされ、Arm 2 では本剤の 3 週間の膀胱内留置を Q3W で 2 回行うこととされた。

投与期間中又は追跡期間中（Arm 1 では本剤投与終了後 4 日まで、Arm 2 では本剤投与終了後 5 日まで）の死亡は認められなかった。

<sup>17)</sup> 尿細胞診検査による評価並びに生検及び摘出組織切片による評価は中央判定とされ、膀胱鏡検査による評価及び画像評価は治験担当医師判定とされた。

<sup>18)</sup> 治験治療開始後いずれかの時点で①膀胱鏡検査陰性かつ尿細胞診検査陰性（異型を含む）又は②膀胱鏡検査陽性かつ尿細胞診検査陰性（異型を含む）かつ生検による組織学的検査で良性又は low-grade NMIBC と診断された場合が CR と定義された。当該の CR の定義は、FDA ガイダンス（BCG-unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer: developing drugs and biologics for treatment: guidance for industry. 2018）における CR の定義と同一である。

#### 7.2.1.4 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2.3 : TAR-200-103 試験<2017 年 12 月～2022 年 9 月>)

用法・用量は、本剤の 3 週間の膀胱内留置を Q3W で 4 回、その後は Q12W で最大 3 回行うこととされた。

投与期間中又は投与終了後 30 日までの死亡は 3 例 (心不全、心肺停止及び急性呼吸不全各 1 例) に認められた。死亡に至った有害事象と本剤、膀胱内挿入用カテーテル又は膀胱鏡検査との因果関係は否定された。

### 7.R 機構における審査の概略

#### 7.R.1 審査方針について

機構は、膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者に対する本剤の有効性については BLC2001 試験コホート 2 を、本剤の安全性については BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について」(令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、BLC2001 試験コホート 2 に基づき体系的に検討する方針とした。

#### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者に対して、本剤の有効性は期待できると判断した。

##### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、BLC2001 試験コホート 2 における有効性評価項目及び評価結果について、以下のように説明している。

BLC2001 試験コホート 2 の計画時の国内診療ガイドライン (2019 年版増補版)において、BCG 不応性の CIS を有する NMIBC 患者に対しては膀胱全摘除術を行うことが推奨されており、FDA による当該患者を対象とした臨床開発に関するガイダンス<sup>19)</sup>では膀胱全摘除術が唯一の治療選択肢とされていた。しかし、全身状態や合併症等が原因で膀胱全摘除術の実施が困難な患者や、膀胱全摘除術の実施後は、尿路変向に伴うストーマ管理が必要であること、尿路感染症等の合併症が増加すること等を考慮し、膀胱全摘除術が選択されない患者も存在する。当該患者を対象とした BLC2001 試験コホート 2 において、プラセボ投与等を行うことは倫理的な観点から懸念があると考えことから、対照群を設定しなかった。

上述のガイダンスにおいて、BCG 不応性の CIS を有する NMIBC 患者を対象とした単群試験の評価項目として CR 率が推奨されていたことに加え、BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者のうち膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった患者において、BLC2001 試験コホート 2 で定義された CR<sup>18)</sup>が得られ、当該 CR が持続することが、膀胱全摘除術を回避すること又は膀胱全摘除術の実施までの期間を延長すること、及び患者の生活の質の維持に寄与することが期待でき、臨床的

<sup>19)</sup> BCG-unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer: developing drugs and biologics for treatment: guidance for industry. 2018

意義があると考えることから、主要評価項目として中央判定又は治験担当医師判定による CR 率を設定した。

BLC2001 試験コホート 2 の主要評価項目とされた中央判定又は治験担当医師判定による CR 率[95%CI] (%) は主要解析の結果、83.5 [73.9, 90.7] であった (7.1.1.1 参照)。

なお、治験実施計画書改訂第 3 版 (2023 年 2 月 22 日付け) においてコホート 2 に仮説検定を設定し、治験実施計画書改訂第 4 版 (2023 年 6 月 12 日付け) においてコホート 2 の目標症例数を 50 例から 80 例に変更した (7.1.1.1 参照)。当該変更は中間解析の結果に基づいているものの、表 19 に示すとおり、治験実施計画書改訂前後の部分集団解析において、一貫した中央判定又は治験担当医師判定による CR 率が示されたことから、当該変更が有効性評価に及ぼす影響は最小限であると考ええる。

**表 19 治験実施計画書改訂前後の部分集団解析**  
(中央判定又は治験担当医師判定、FAS、コホート 2、2024 年 9 月 4 日データカットオフ)

| 最良総合効果                          | 本剤投与開始            |                                        |                   |
|---------------------------------|-------------------|----------------------------------------|-------------------|
|                                 | 2023 年 2 月 21 日以前 | 2023 年 2 月 22 日以降<br>2023 年 6 月 11 日まで | 2023 年 6 月 12 日以降 |
|                                 | 22 例              | 11 例                                   | 52 例              |
| CR                              | 16 (72.7)         | 10 (90.9)                              | 45 (86.5)         |
| non-CR <sup>*1</sup>            | 6 (27.3)          | 1 (9.1)                                | 7 (13.5)          |
| CR 率 [95%CI <sup>*2</sup> ] (%) | 72.7 [49.8, 89.3] | 90.9 [58.7, 99.8]                      | 86.5 [74.2, 94.4] |

\*1 : CR と判定されなかった症例 (NE を含む) 、\*2 : Clopper-Pearson 法

また、主要解析時点までに CR と判定された患者のうち 1 例は、主要解析後に判定が取り消された<sup>20)</sup>が、追加解析結果<sup>21)</sup> (2025 年 3 月 31 日データカットオフ) は、表 20 のとおりであった。

**表 20 CR 率の追加解析結果**  
(中央判定又は治験担当医師判定、FAS、コホート 2、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

| 最良総合効果                          | 例数 (%)            |
|---------------------------------|-------------------|
|                                 | 85 例              |
| CR                              | 70 (82.4)         |
| non-CR <sup>*1</sup>            | 15 (17.6)         |
| CR 率 [95%CI <sup>*2</sup> ] (%) | 82.4 [72.6, 89.8] |

\*1 : CR と判定されなかった症例 (NE を含む) 、\*2 : Clopper-Pearson 法

BLC2001 試験コホート 2 において副次評価項目の一つとされた中央判定又は治験担当医師判定による CR の持続期間<sup>22)</sup> の追加解析時点 (2025 年 3 月 31 日データカットオフ) での中央値 [95%CI] (カ月) は 25.79 [8.34, 推定不能] であり、CR の持続期間の swimmer plot は、図 1 のとおりであった。

<sup>20)</sup> 第 43 日目に CR と判定され、第 68 日目の膀胱鏡検査が陰性であったため引き続き CR と判定されていたが、同日実施された膀胱全摘除術の摘出組織切片による評価において中央判定で high-grade の病変が確認されたため、主要解析のデータカットオフ後に non-CR と判定された。

<sup>21)</sup> CR が認められたすべての患者における CR 達成後 12 カ月以上の観察期間を経たデータを提出する必要があるとの FDA の指摘を踏まえ、CR が認められたすべての患者における CR 達成後 12 カ月以上の観察期間を経た後、若しくは死亡又は試験中止後の時点となる 2025 年 3 月 31 日でカットオフしたデータを用いて追加解析を実施した。

<sup>22)</sup> CR が確定した患者において、最初に CR が認められた時点から再発、疾患進行又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。

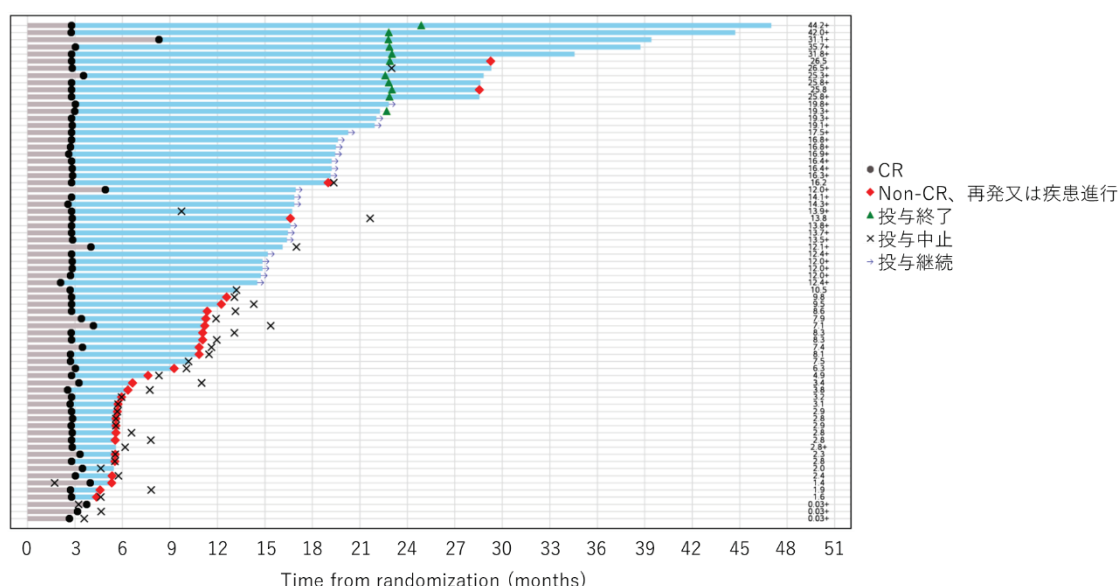


図1 CRの持続期間の swimmer plot  
(中央判定又は治験担当医師判定、FAS、コホート2、2025年3月31日データカットオフ)

また、追加解析時点（2025年3月31日データカットオフ）までに中央判定による膀胱癌の残存、再発又は進行が認められた41/85例（48.2%）における膀胱癌の残存、再発又は進行の内訳は、高リスクNMIBCの残存又は再発30例、T2-T4aN0M0への進行5例、T4aN1M0への進行1例<sup>23)</sup>及びTisN2M1aへの進行1例<sup>24)</sup>であった。

BLC2001試験コホート2において探索的評価項目とされた膀胱全摘除術を受けた患者の割合及び膀胱全摘除術実施までの期間については、追加解析時点（2025年3月31日データカットオフ）までに18/85例（21.2%）で膀胱全摘除術が実施され、Kaplan-Meier法に基づく本剤投与開始から膀胱全摘除術実施までの期間の中央値〔95%CI〕（カ月）は推定不能〔33.28, 推定不能〕であった。膀胱全摘除術を実施した理由の内訳は、CR達成後の膀胱癌の再発又は進行12例及びnon-CR6例であった。

また、BLC2001試験コホート2に組み入れられた日本人患者2例はいずれも追加解析時点（2025年3月31日データカットオフ）でCRを維持しており、CRの持続期間（カ月）はそれぞれ14.1及び19.1であった。

下記の点も踏まえると、BLC2001試験コホート2における有効性の結果には臨床的意義があり、膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかったBCG不応性のCISを有する高リスクNMIBC患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

- BCG不応性のCISを有する高リスクNMIBC患者において、臨床的意義のある12カ月時点のCR率としてIBCGが提唱している値は30%であり（J Clin Oncol 2016; 34: 1935-44）、BCG不応性のNMIBC患者を対象に、膀胱内治療の有効性を検討した臨床試験のシステマティックレビューにおいて、CISを有する患者での12カ月時点のCR率〔95%CI〕（%）は25〔17, 33〕との報告がある（Soc Int Urol J 2022; 3: 333-9）一方で、BLC2001試験コホート2の追加解析時点（2025年3月31

<sup>23)</sup> 71歳男性。第85日目にCRと判定され、膀胱鏡下生検による評価及び画像評価で第383日目にT2N1M0と診断された。第427日目に膀胱全摘除術が実施され、摘出組織切片による評価でT4aNxMxと診断された。

<sup>24)</sup> 81歳男性。第85日目にCRと判定され、TURBTでの摘出組織切片による評価及び画像評価で第173日目にTisN0M0と診断された。第215日目に膀胱全摘除術が実施され、摘出組織切片による評価でTisN2M1aと診断された。

日データカットオフ)における12カ月時点のCR率[95%CI](%)は45.9[35.0,57.0]であったこと

- BCG 不応性の NMIBC 患者を対象とした海外のレトロスペクティブ研究において、CIS を有する患者での24カ月時点の膀胱全摘除術の実施割合は30%との報告がある(Eur Urol Focus 2025; 11: 448-55)一方で、BLC2001 試験コホート2の追加解析時点(2025年3月31日データカットオフ)における24カ月時点の膀胱全摘除術の実施割合[95%CI](%)は24.5[15.9,36.6]であったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BLC2001 試験において、中間解析の結果に基づいて試験途中に設定した仮説検定の結果による本試験の有効性の評価には限界があると考えられるものの、以下の点等を考慮すると、BLC2001 試験コホート2の結果から、膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

- 膀胱癌患者に対する本薬静脈内投与が既承認であること(「平成20年10月16日付け審査報告書 ジェムザール注射用200mg、同注射用1g」等参照)
- 本薬の膀胱内持続投与によって、本薬の膀胱組織への移行及び腫瘍増殖抑制作用が示されたこと(3.1.1.1 及び 4.2 参照)
- BLC2001 試験コホート2の対象は膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者であり、当該患者には標準的な治療選択肢がないことを踏まえると、当該患者において奏効が得られ、その状態が維持されることには一定の臨床的意義があると考えられること
- BLC2001 試験コホート2のCR率から、本剤投与により一定の奏効が認められたこと及び12カ月時点におけるCR率等を踏まえると、一定の奏効が持続していると考えられること
- BLC2001 試験コホート2における日本人患者数は限られており、日本人集団の結果を基に、日本人患者における本剤の有効性を評価することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、日本人患者においても本剤の有効性は期待できると考えること
  - BLC2001 試験コホート2に組み入れられた日本人患者2例について、いずれもCRが得られ、追加解析時点でCRが維持されていること
  - 本剤の薬物動態について、明確な国内外差はないと考えること(6.2.4 参照)
  - CIS を有する高リスク NMIBC の診断及び治療体系に明確な国内外差はないこと

### 7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者に対して、本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、尿路感染であると判断した。

また、機構は、本剤投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、膀胱癌の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本剤の抜去を含む投与中断等の適切な対応がなされるのであれば、本剤投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.1 安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において認められた安全性情報を基に、本剤投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 における安全性の概要は、表 21 のとおりであった。

| 表 21 安全性の概要<br>(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ) |                |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
|                                                                    | 例数 (%)         |                |
|                                                                    | コホート 2<br>85 例 | コホート 4<br>52 例 |
| 全有害事象                                                              | 83 (97.6)      | 46 (88.5)      |
| Grade 3 以上の有害事象                                                    | 37 (43.5)      | 13 (25.0)      |
| 死亡に至った有害事象                                                         | 2 (2.4)        | 1 (1.9)        |
| 重篤な有害事象                                                            | 22 (25.9)      | 9 (17.3)       |
| 投与中止に至った有害事象                                                       | 7 (8.2)        | 7 (13.5)       |
| 投与中断に至った有害事象                                                       | 35 (41.2)      | 20 (38.5)      |

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において、一定以上の発現が認められた有害事象は表 22 のとおりであった。なお、発現割合が 2%以上の死亡に至った有害事象及び発現割合が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

表 22 発現割合が一定以上の有害事象\*  
(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.27.0) | 例数 (%)         |                |
|-------------------------|----------------|----------------|
|                         | コホート 2<br>85 例 | コホート 4<br>52 例 |
| 全有害事象                   |                |                |
| 頻尿                      | 41 (48.2)      | 20 (38.5)      |
| 排尿困難                    | 36 (42.4)      | 22 (42.3)      |
| 尿路感染                    | 32 (37.6)      | 21 (40.4)      |
| 尿意切迫                    | 25 (29.4)      | 16 (30.8)      |
| 血尿                      | 20 (23.5)      | 10 (19.2)      |
| 尿路痛                     | 11 (12.9)      | 3 (5.8)        |
| 膀胱痙攣                    | 10 (11.8)      | 4 (7.7)        |
| 非感染性膀胱炎                 | 10 (11.8)      | 4 (7.7)        |
| 膀胱痛                     | 9 (10.6)       | 5 (9.6)        |
| 便秘                      | 9 (10.6)       | 2 (3.8)        |
| 無力症                     | 5 (5.9)        | 7 (13.5)       |
| 重篤な有害事象                 |                |                |
| 尿路感染                    | 1 (1.2)        | 2 (3.8)        |
| 投与中止に至った有害事象            |                |                |
| 非感染性膀胱炎                 | 3 (3.5)        | 0              |
| 頻尿                      | 1 (1.2)        | 2 (3.8)        |
| 尿意切迫                    | 0              | 4 (7.7)        |
| 排尿困難                    | 0              | 2 (3.8)        |
| 尿路感染                    | 0              | 2 (3.8)        |
| 投与中断に至った有害事象            |                |                |
| 尿路感染                    | 10 (11.8)      | 8 (15.4)       |
| 尿路痛                     | 6 (7.1)        | 2 (3.8)        |
| 血尿                      | 5 (5.9)        | 3 (5.8)        |
| 頻尿                      | 5 (5.9)        | 4 (7.7)        |
| 尿意切迫                    | 4 (4.7)        | 3 (5.8)        |
| 排尿困難                    | 3 (3.5)        | 5 (9.6)        |
| 非感染性膀胱炎                 | 2 (2.4)        | 3 (5.8)        |
| 膀胱痛                     | 1 (1.2)        | 3 (5.8)        |

\*：いずれかのコホートにおいて、全有害事象は発現割合が 10%以上、投与中断に至った有害事象は発現割合が 5%以上、それ以外の有害事象は発現割合が 2%以上の事象

申請者は、BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において認められた安全性情報を基に、本剤投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 23 のとおりであった。

表 23 日本人患者及び外国人患者の安全性の概要  
(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

|                 | 例数 (%)       |                |
|-----------------|--------------|----------------|
|                 | 日本人患者<br>3 例 | 外国人患者<br>134 例 |
| 全有害事象           | 3 (100)      | 126 (94.0)     |
| Grade 3 以上の有害事象 | 1 (33.3)     | 49 (36.6)      |
| 死亡に至った有害事象      | 0            | 3 (2.2)        |
| 重篤な有害事象         | 1 (33.3)     | 30 (22.4)      |
| 投与中止に至った有害事象    | 0            | 14 (10.4)      |
| 投与中断に至った有害事象    | 2 (66.2)     | 53 (39.6)      |

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において一定以上の発現が認められた有害事象については、本剤投与時に発現する可能性があることから、本剤投与との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。しかしながら、膀胱癌の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本剤の抜去を含む投与中断等の適切な対応がなされる場合には、本剤投与は忍容可能と判断した。

また、BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において本剤が投与された日本人患者数は極めて限られていることから安全性の国内外差を厳密に比較することには限界があるものの、下記の点及び本剤は膀胱癌の治療に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本剤投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象等の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと
- 日本人患者のみで認められた有害事象<sup>25)</sup> はいずれも本剤、留置・抜去手技又は膀胱内挿入用カテーテルとの因果関係は否定されたこと

機構は、以下の項では、BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において発現割合が高かった有害事象（感染症（尿路感染を含む）、排尿障害及び出血）に着目して検討を行った。また、既承認の本薬静脈内投与製剤の添付文書において重大な副作用に設定されている事象<sup>26)</sup> についても確認した。

### 7.R.3.2 感染症（尿路感染を含む）

申請者は、本剤投与による尿路感染<sup>27)</sup> 及び尿路感染を除く感染症<sup>28)</sup> について、以下のように説明している。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 における尿路感染の発現状況は表 24 及び表 25 のとおりであった。BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 における本剤投与時の尿路感染の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 43.5（1、435）及び 58.5（3、337）であった。

<sup>25)</sup> 日本人患者のみで認められた有害事象は、心臓弁膜疾患/僧帽弁閉鎖不全症/声帯ポリープ/高尿酸血症 1 例であった。このうち、重篤な有害事象は僧帽弁閉鎖不全症（Grade 4）であり、本剤、留置・抜去手技又は膀胱内挿入用カテーテルとの因果関係は否定された。

<sup>26)</sup> 骨髄抑制、間質性肺炎、アナフィラキシー、心筋梗塞、うっ血性心不全、肺水腫、気管支痙攣、成人呼吸促迫症候群（ARDS）、腎不全、溶血性尿毒症症候群、重度の皮膚障害、肝機能障害・黄疸、白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（「ジェムザール注射用 200 mg、同注射用 1 g」等添付文書参照）。

<sup>27)</sup> MedDRA HLT の「尿路感染」、「泌尿生殖器系感染および炎症 NEC」、「膀胱感染および炎症」（MedDRA PT の「非感染性膀胱炎」を除く）及び「尿道感染および炎症」（MedDRA PT の「非感染性尿道炎」及び「非感染性外尿道口炎」を除く）並びに MedDRA PT の「無症候性細菌尿」に該当する事象を集計した。

<sup>28)</sup> MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」（MedDRA HLT の「尿路感染」、「泌尿生殖器系感染および炎症 NEC」、「膀胱感染および炎症」及び「尿道感染および炎症」、並びに MedDRA PT の「無症候性細菌尿」を除く）に該当する事象を集計した。

表 24 いずれかのコホートで 3%以上に認められた尿路感染の発現状況  
(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.27.0) | 例数 (%)         |            |                |            |
|-------------------------|----------------|------------|----------------|------------|
|                         | コホート 2<br>85 例 |            | コホート 4<br>52 例 |            |
|                         | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 尿路感染                    | 38 (44.7)      | 6 (7.1)    | 22 (42.3)      | 2 (3.8)    |
| 尿路感染                    | 32 (37.6)      | 1 (1.2)    | 21 (40.4)      | 2 (3.8)    |
| 膀胱炎                     | 5 (5.9)        | 1 (1.2)    | 3 (5.8)        | 0          |
| クレブシエラ尿路感染              | 3 (3.5)        | 0          | 0              | 0          |
| 細菌性尿路感染                 | 1 (1.2)        | 0          | 2 (3.8)        | 0          |

表 25 重篤な尿路感染の発現状況\*  
(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.27.0) | 例数 (%)         |                |
|-------------------------|----------------|----------------|
|                         | コホート 2<br>85 例 | コホート 4<br>52 例 |
|                         |                |                |
| 死亡に至った尿路感染              | 0              | 0              |
| 重篤な尿路感染                 | 6 (7.1)        | 2 (3.8)        |
| 尿路感染                    | 1 (1.2)        | 2 (3.8)        |
| 投与中止に至った尿路感染            | 0              | 2 (3.8)        |
| 尿路感染                    | 0              | 2 (3.8)        |
| 投与中断に至った尿路感染            | 14 (16.5)      | 9 (17.3)       |
| 尿路感染                    | 10 (11.8)      | 8 (15.4)       |

\*：個別事象はいずれかのコホートで 3%以上に認められた事象

また、BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において、本剤、留置・抜去手技又は膀胱内挿入用カテーテルとの因果関係が否定できない重篤な尿路感染が発現した患者の詳細は表 26 のとおりであった。BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 以外の臨床試験において、治療との因果関係が否定できない重篤な尿路感染が発現した患者の詳細は表 27 のとおりであった。

表 26 本剤、留置・抜去手技又は膀胱内挿入用カテーテルとの因果関係が否定できない重篤な尿路感染が発現した患者  
一覧

(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4)

| 年齢 | 性別 | 人種  | PT<br>(MedDRA ver.27.0) | Grade | 発現時期<br>(日) | 持続期間<br>(日) | 本剤の<br>処置 | 転帰 |
|----|----|-----|-------------------------|-------|-------------|-------------|-----------|----|
| 7■ | 男  | 外国人 | 尿路性敗血症                  | 3     | 461         | 9           | 不変        | 回復 |
| 4■ | 男  | 外国人 | シェウドモナス性膀胱炎             | 3     | 3           | 26          | 不変        | 回復 |
| 7■ | 女  | 外国人 | 膀胱炎                     | 2     | 92          | 22          | 中断        | 回復 |
| 7■ | 男  | 外国人 | 尿路感染                    | 3     | 103         | 24          | 中断        | 回復 |
| 7■ | 男  | 外国人 | 尿路感染                    | 3     | 72          | 7           | 不変        | 回復 |

表 27 治療\*1 との因果関係が否定できない重篤な尿路感染が発現した患者一覧

| 試験名              | 年齢 | 性別 | 人種  | MedDRA PT*2 | Grade | 発現時期<br>(日) | 持続期間<br>(日) | 本剤の<br>処置 | 転帰 |
|------------------|----|----|-----|-------------|-------|-------------|-------------|-----------|----|
| BLC2001 試験コホート 1 | 8■ | 男  | 外国人 | 尿路感染        | 3     | 249         | 15          | 中断        | 回復 |
|                  |    |    |     | 尿路感染        | 3     | 63          | 5           | 不変        | 回復 |
| BLC2001 試験コホート 1 | 8■ | 男  | 外国人 | 尿路性敗血症      | 3     | 63          | 5           | 不変        | 回復 |
|                  |    |    |     | 尿路感染        | 3     | 72          | 6           | 不変        | 回復 |
| TAR-200-103 試験   | 9■ | 女  | 外国人 | 尿路性敗血症      | 3     | 156         | 8           | 中断        | 回復 |
|                  |    |    |     | 尿路感染        | 2     | 188         | 8           | 不変        | 回復 |
| TAR-200-103 試験   | 8■ | 女  | 外国人 | 尿路性敗血症      | 3     | 48          | 11          | 不変        | 回復 |
|                  |    |    |     | 尿路性敗血症      | 3     | 71          | 7           | 不変        | 回復 |
| TAR-200-104 試験   | 7■ | 男  | 外国人 | 急性腎盂腎炎      | 3     | 24          | 7           | 不明        | 回復 |

\*1：BLC2001 試験は本剤、留置・抜去手技又は膀胱内挿入用カテーテル、TAR-200-103 試験及び TAR-200-104 試験は本剤、膀胱内挿入用カテーテル又は膀胱鏡検査、\*2：BLC2001 試験は ver.27.0、TAR-200-103 試験は ver.24.1、TAR-200-104 試験は ver.20.1

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 における感染症（尿路感染を除く）の発現状況は表 27 及び表 28 のとおりであった。BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 における本剤投与時の感染症（尿路感染を除く）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 192.5（18、504）及び 135.0（32、341）であった。

表 27 いずれかのコホートで 3%以上に認められた感染症（尿路感染を除く）の発現状況  
(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.27.0) | 例数 (%)         |            |                |            |
|-------------------------|----------------|------------|----------------|------------|
|                         | コホート 2<br>85 例 |            | コホート 4<br>52 例 |            |
|                         | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 感染症                     | 24 (28.2)      | 3 (3.5)    | 10 (19.2)      | 1 (1.9)    |
| COVID-19                | 8 (9.4)        | 0          | 1 (1.9)        | 0          |
| 上咽頭炎                    | 4 (4.7)        | 0          | 0              | 0          |
| 陰茎感染                    | 1 (1.2)        | 0          | 2 (3.8)        | 0          |

表 28 重篤な感染症（尿路感染を除く）の発現状況\*  
(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.27.0) | 例数 (%)         |                |
|-------------------------|----------------|----------------|
|                         | コホート 2<br>85 例 | コホート 4<br>52 例 |
|                         |                |                |
| 死亡に至った感染症               | 1 (1.2)        | 0              |
| 重篤な感染症                  | 3 (3.5)        | 1 (1.9)        |
| 投与中止に至った感染症             | 1 (1.2)        | 0              |
| 投与中断に至った感染症             | 3 (3.5)        | 0              |

\*：いずれかのコホートで発現割合が 3%以上の個別事象は認められなかった

また、BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 を含む本剤投与の臨床試験において、治療との因果関係が否定できない重篤な感染症（尿路感染を除く）が発現した患者の詳細は表 29 のとおりであった。

表 29 治療<sup>\*1</sup>との因果関係が否定できない  
重篤な感染症（尿路感染を除く）が発現した患者一覧

| 試験名              | 年齢 | 性別 | 人種  | MedDRA PT <sup>*2</sup> | Grade | 発現時期<br>(日) | 持続期間<br>(日) | 本剤の<br>処置 | 転帰 |
|------------------|----|----|-----|-------------------------|-------|-------------|-------------|-----------|----|
| BLC2001 試験コホート 1 | 8  | 男  | 外国人 | 敗血症                     | 3     | 151         | 5           | 不変        | 回復 |
| BLC2001 試験コホート 4 | 7  | 男  | 外国人 | 敗血症                     | 3     | 32          | 12          | 不変        | 回復 |
| TAR-200-104 試験   | 7  | 男  | 外国人 | 大腸菌性菌血症                 | 3     | 24          | 7           | 不明        | 回復 |

\*1：BLC2001 試験は本剤、留置・抜去手技又は膀胱内挿入用カテーテル、TAR-200-104 試験は本剤、膀胱内挿入用カテーテル又は膀胱鏡検査、\*2：BLC2001 試験は ver.27.0、TAR-200-104 試験は ver.20.1

申請者は、BLC2001 試験における感染症（尿路感染を含む）に対するスクリーニング、予防投与の実施状況について、以下のように説明している。

BLC2001 試験における感染症に関連する本剤投与開始前のスクリーニングとして、尿路感染症を併発している患者、HIV に感染している患者、活動性 HBV 又は HCV 感染を有する患者は除外することとされた。また、本剤投与開始後のモニタリングとして定期的に血液検査、尿検査、尿培養検査等が実施された。さらに、本剤の留置又は抜去の際に、予防的な抗菌薬投与を少なくとも 1 回行うこととされた。予防的な抗菌薬投与が 1 回以上行われた患者数は、コホート 2 で 79 例（92.9%）、コホート 4 で 47 例（90.4%）であった。コホート 2 及びコホート 4 における本剤留置総回数は 755 回及び 389 回であり、そのうち 616 回（81.6%）及び 317 回（81.5%）で抗菌薬が投与された。コホート 2 及びコホート 4 における本剤抜去総回数は 735 回及び 378 回であり、そのうち 570 回（77.6%）及び 293 回（77.5%）で抗菌薬が投与された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 を含む本剤投与の臨床試験において、因果関係が否定できない重篤な尿路感染が複数例認められていること、臨床試験において認められた因果関係が否定できない重篤な感染症（敗血症 2 例<sup>29)</sup> <sup>30)</sup> 及び大腸菌性菌血症 1 例<sup>31)</sup>）については、いずれも尿路感染が原因と考えられること等を考慮すると、本剤投与に際しては尿路感染の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における尿路感染の発現状況及び対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、臨床試験で実施された予防的な抗菌薬投与等の安全対策の内容について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.3 排尿障害

申請者は、本剤投与による排尿障害<sup>32)</sup>について、以下のように説明している。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 における排尿障害の発現状況は表 30 及び表 31 のとおりであった。BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 における本剤投与時の排尿障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 9.0（1、337）及び 11.0（1、429）であった。

<sup>29)</sup> 8 歳男性。第 146 日目に尿培養検査で *Escherichia. coli* が検出され、第 148 日目の本剤投与時にシプロフロキサシン 500 mg が単回投与された。第 151 日目に発熱及び戦慄により入院し、同日の尿培養検査及び血液培養検査で *Escherichia. coli* が検出され、Grade 3 の敗血症が認められた。

<sup>30)</sup> 7 歳男性。第 32 日目に発熱により入院した。同日の尿培養検査及び血液培養検査で *Klebsiella pneumonia* が検出され、Grade 3 の敗血症が認められた。

<sup>31)</sup> 7 歳男性。第 24 日目に低血圧、発熱、発汗、頻脈、頻呼吸及び腰痛により入院した。同日の尿検査で膿尿及び細菌尿が確認され、血液培養検査で *Escherichia. coli* が検出され、Grade 3 の大腸菌性菌血症が認められた。

<sup>32)</sup> MedDRA HLT の「膀胱および尿道症状」（MedDRA PT の「腹圧性尿失禁」、「膀胱痛」、「膀胱不快感」、「膀胱刺激症状」及び「尿道痛」を除く）並びに MedDRA PT の「尿路障害」及び「尿路閉塞」に該当する事象を集計した。

表 30 いずれかのコホートで 3%以上に認められた排尿障害の発現状況  
(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.27.0) | 例数 (%)         |            |                |            |
|-------------------------|----------------|------------|----------------|------------|
|                         | コホート 2<br>85 例 |            | コホート 4<br>52 例 |            |
|                         | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 排尿障害                    | 63 (74.1)      | 2 (2.4)    | 35 (67.3)      | 1 (1.9)    |
| 頻尿                      | 41 (48.2)      | 0          | 20 (38.5)      | 0          |
| 排尿困難                    | 36 (42.4)      | 0          | 22 (42.3)      | 0          |
| 尿意切迫                    | 25 (29.4)      | 0          | 16 (30.8)      | 0          |
| 膀胱痙攣                    | 10 (11.8)      | 0          | 4 (7.7)        | 0          |
| 尿失禁                     | 8 (9.4)        | 0          | 4 (7.7)        | 1 (1.9)    |
| 尿閉                      | 5 (5.9)        | 1 (1.2)    | 2 (3.8)        | 0          |
| 下部尿路症状                  | 3 (3.5)        | 0          | 2 (3.8)        | 0          |

表 31 重篤な排尿障害の発現状況\*  
(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.27.0) | 例数 (%)         |                |
|-------------------------|----------------|----------------|
|                         | コホート 2<br>85 例 | コホート 4<br>52 例 |
|                         |                |                |
| 死亡に至った排尿障害              | 0              | 0              |
| 重篤な排尿障害                 | 0              | 0              |
| 投与中止に至った排尿障害            | 1 (1.2)        | 4 (7.7)        |
| 頻尿                      | 1 (1.2)        | 2 (3.8)        |
| 排尿困難                    | 0              | 2 (3.8)        |
| 尿意切迫                    | 0              | 4 (7.7)        |
| 投与中断に至った排尿障害            | 12 (14.1)      | 8 (15.4)       |
| 頻尿                      | 5 (5.9)        | 4 (7.7)        |
| 尿意切迫                    | 4 (4.7)        | 3 (5.8)        |
| 排尿困難                    | 3 (3.5)        | 5 (9.6)        |

\*：個別事象はいずれかのコホートで 3%以上に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において、重篤な排尿障害は認められなかったものの、排尿障害が一定の発現割合で認められていること等を考慮すると、臨床試験における排尿障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 出血

申請者は、本剤投与による出血<sup>33)</sup>について、以下のように説明している。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 における出血の発現状況は表 32 及び表 33 のとおりであった。BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 における本剤投与時の出血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 132.5（2、591）及び 113.0（1、250）であった。なお、BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において、本剤、留置・抜去手技又は膀胱内挿入用カテーテルとの因果関係が否定できない重篤な出血は認められなかった。

<sup>33)</sup> MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 32 いずれかのコホートで3%以上に認められた出血の発現状況  
(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.27.0) | 例数 (%)         |            |                |            |
|-------------------------|----------------|------------|----------------|------------|
|                         | コホート 2<br>85 例 |            | コホート 4<br>52 例 |            |
|                         | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 出血                      | 24 (28.2)      | 2 (2.4)    | 11 (21.2)      | 2 (3.8)    |
| 血尿                      | 20 (23.5)      | 0          | 10 (19.2)      | 0          |

表 33 重篤な出血の発現状況\*  
(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.27.0) | 例数 (%)         |  |                |  |
|-------------------------|----------------|--|----------------|--|
|                         | コホート 2<br>85 例 |  | コホート 4<br>52 例 |  |
|                         |                |  |                |  |
| 死亡に至った出血                | 0              |  | 0              |  |
| 重篤な出血                   | 2 (2.4)        |  | 1 (1.9)        |  |
| 投与中止に至った出血              | 0              |  | 0              |  |
| 投与中断に至った出血              | 6 (7.1)        |  | 3 (5.8)        |  |
| 血尿                      | 5 (5.9)        |  | 3 (5.8)        |  |

\*：個別事象はいずれかのコホートで3%以上に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において、因果関係が否定できない重篤な出血は認められなかったものの、出血が一定の発現割合で認められていること等を考慮すると、臨床試験における出血の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.3.5 既承認の本薬静脈内投与製剤添付文書において重大な副作用に設定されている事象

申請者は、本剤投与による既承認の本薬静脈内投与製剤の添付文書において重大な副作用に設定されている事象（骨髄抑制<sup>34)</sup>、間質性肺炎<sup>35)</sup>、アナフィラキシー<sup>36)</sup>、心筋梗塞<sup>37)</sup>、うっ血性心不全<sup>38)</sup>、肺水腫<sup>39)</sup>、気管支痙攣<sup>40)</sup>、成人呼吸促迫症候群（ARDS）<sup>41)</sup>、腎不全<sup>42)</sup>、溶血性尿毒症症候群<sup>43)</sup>、重度の皮膚障害<sup>44)</sup>、肝機能障害・黄疸<sup>45)</sup>、白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）<sup>46)</sup>）について、以下のように説明している。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において認められた、当該事象の発現状況は表 34 のとおりであった。

<sup>34)</sup> MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（狭域）」に該当する事象を集計した。

<sup>35)</sup> MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する事象を集計した。

<sup>36)</sup> MedDRA SMQ の「過敏症（狭域）」に該当する事象を集計した。

<sup>37)</sup> MedDRA SMQ の「心筋梗塞（狭域）」に該当する事象を集計した。

<sup>38)</sup> MedDRA HLGT の「心不全」に該当する事象を集計した。

<sup>39)</sup> MedDRA HLT の「肺水腫」に該当する事象を集計した。

<sup>40)</sup> MedDRA SMQ の「喘息／気管支痙攣（狭域）」に該当する事象を集計した。

<sup>41)</sup> MedDRA PT の「急性呼吸窮迫症候群」に該当する事象を集計した。

<sup>42)</sup> MedDRA HLGT の「腎症」及び「腎障害（腎症を除く）」並びに MedDRA HLT の「腎機能検査」に該当する事象（尿路感染に該当する事象（7.R.3.2 参照）を除く）を集計した。

<sup>43)</sup> MedDRA PT の「非定型溶血性尿毒症症候群」及び「溶血性尿毒症症候群」に該当する事象を集計した。

<sup>44)</sup> MedDRA SMQ の「重症皮膚副作用（広域及び狭域）」に該当する事象を集計した。

<sup>45)</sup> MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域及び狭域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（広域及び狭域）」、「非感染性肝炎（広域及び狭域）」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域及び狭域）」に該当する事象を集計した。

<sup>46)</sup> MedDRA PT の「可逆性後白質脳症症候群」及び「白質脳症」に該当する事象を集計した。

表 34 既承認の本薬静脈内投与製剤の添付文書において重大な副作用に設定されている事象の発現状況  
(BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4、2025 年 3 月 31 日データカットオフ)

| 事象名<br>PT<br>(MedDRA ver.27.0) | 例数 (%)         |            |                |            |
|--------------------------------|----------------|------------|----------------|------------|
|                                | コホート 2<br>85 例 |            | コホート 4<br>52 例 |            |
|                                | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 骨髄抑制                           | 1 (1.2)        | 1 (1.2)    | 1 (1.9)        | 0          |
| 赤芽球瘍                           | 1 (1.2)        | 1 (1.2)    | 0              | 0          |
| 血小板減少症                         | 0              | 0          | 1 (1.9)        | 0          |
| アナフィラキシー                       | 6 (7.1)        | 1 (1.2)    | 5 (9.6)        | 1 (1.9)    |
| 過敏症                            | 2 (2.4)        | 0          | 0              | 0          |
| 発疹                             | 2 (2.4)        | 0          | 1 (1.9)        | 0          |
| 結節性紅斑                          | 1 (1.2)        | 0          | 0              | 0          |
| アナフィラキシーショック                   | 1 (1.2)        | 1 (1.2)    | 1 (1.9)        | 1 (1.9)    |
| 薬物過敏症                          | 0              | 0          | 1 (1.9)        | 0          |
| 陰茎皮膚炎                          | 0              | 0          | 1 (1.9)        | 0          |
| 紅斑性皮疹                          | 0              | 0          | 1 (1.9)        | 0          |
| 蕁麻疹                            | 0              | 0          | 1 (1.9)        | 0          |
| うっ血性心不全                        | 0              | 0          | 2 (3.8)        | 1 (1.9)    |
| 心不全                            | 0              | 0          | 1 (1.9)        | 0          |
| 肺水腫                            | 0              | 0          | 1 (1.9)        | 1 (1.9)    |
| 腎不全                            | 7 (8.2)        | 2 (2.4)    | 3 (5.8)        | 1 (1.9)    |
| 水腎症                            | 4 (4.7)        | 0          | 0              | 0          |
| 血中尿素増加                         | 1 (1.2)        | 0          | 0              | 0          |
| 腎機能障害                          | 1 (1.2)        | 0          | 0              | 0          |
| 慢性腎臓病                          | 1 (1.2)        | 1 (1.2)    | 1 (1.9)        | 0          |
| 急性腎障害                          | 1 (1.2)        | 1 (1.2)    | 1 (1.9)        | 1 (1.9)    |
| 腎 CrCL 減少                      | 0              | 0          | 1 (1.9)        | 0          |
| 血中クレアチニン増加                     | 0              | 0          | 1 (1.9)        | 1 (1.9)    |
| 肝機能障害・黄疸                       | 1 (1.2)        | 0          | 0              | 0          |
| ALT 増加                         | 1 (1.2)        | 0          | 0              | 0          |
| AST 増加                         | 1 (1.2)        | 0          | 0              | 0          |
| 血中ビリルビン増加                      | 1 (1.2)        | 0          | 0              | 0          |

当該事象のうち、死亡に至った有害事象は急性腎障害 1 例であり、本剤、留置・抜去手技又は膀胱内挿入用カテーテルとの因果関係は否定された。重篤な有害事象はアナフィラキシーショック及び急性腎障害各 2 例、赤芽球瘍、肺水腫及び慢性腎障害各 1 例であり、本剤、留置・抜去手技又は膀胱内挿入用カテーテルとの因果関係が否定できない事象は急性腎障害 1 例であった。投与中止に至った有害事象は水腎症及び急性腎障害各 1 例、投与中断に至った有害事象はアナフィラキシーショック及び急性腎障害各 1 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

既承認の本薬静脈内投与製剤の添付文書において重大な副作用に設定されている事象について、BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において、因果関係が否定できない重篤な急性腎障害が 1 例<sup>47)</sup>認められたものの、尿路感染に伴う事象と考えられること、それ以外の事象については、因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められていないこと、本剤投与時のゲムシタビンの血漿中濃度は極めて低いこと (6.2 参照) 等を踏まえると、現時点において当該事象に関する特段の注意喚起は必要ないと判断した。

<sup>47)</sup> 71 歳男性。第 460 日目に全身状態悪化、発熱、失神、浮動性めまいにより入院し、同日に Grade 3 の急性腎障害が認められ、翌日に Grade 3 の尿路性敗血症が認められた。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

| 効能・効果                                            | 効能・効果に関連する注意                                                                                                             |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BCG 療法後に再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（乳頭状病変の併発は問わない） | <ul style="list-style-type: none"> <li>BCG 治療歴及び再発時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul> |

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

| 効能・効果                                     | 効能・効果に関連する注意                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌 | <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験に組み入れられた患者の背景、前治療歴、腫瘍の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>BCG 膀胱内注入療法の再導入の適応となる患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>膀胱全摘除術が可能な場合には、本剤の投与の必要性について慎重に判断すること。</li> </ul> |

##### 7.R.4.1 本剤の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン<sup>48)</sup>における、BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC に係る本剤又は本薬膀胱内注入療法に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v.3.2025）
  - BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者に対する治療として本剤が考慮される（Category 2A<sup>49)</sup>）。

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者を対象とした BLC2001 試験コホート 2 において、本剤の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本剤は当該患者に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

一方で、医療現場においては、BCG の重度の有害事象により十分な BCG 膀胱内注入療法<sup>50)</sup>が受けられない患者がいるものの（BMC Cancer 2021; 21: 266）、当該患者のうち NMIBC が残存・再発した患者に対する標準的治療は確立していない。また、国内診療ガイドライン（2019 年版増補版）において、十分な BCG 膀胱内注入療法を行い BCG 最終投与後 12 カ月以降に CIS が再発した患者に対しては、BCG

<sup>48)</sup> NCCN ガイドライン（v.3.2025）、NCI-PDQ（2025 年 5 月 2 日版）、EAU ガイドライン（2025 年 3 月版）及び国内診療ガイドライン（2019 年版増補版）

<sup>49)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>50)</sup> 導入療法としての BCG 膀胱内注入療法を 6 回のうち 5 回以上行った後、維持療法としての BCG 膀胱内注入療法を 3 回のうち 2 回以上又は再導入療法としての BCG 膀胱内注入療法を 6 回のうち 2 回以上行ったもの

膀胱内注入療法の再導入が推奨されているものの、有害事象により BCG 膀胱内注入療法の再導入の適応がない又は再導入が選択されなかった患者に対する標準的治療は確立していない。

①有害事象により十分な BCG 膀胱内注入療法が受けられなかった CIS を有する高リスク NMIBC 患者及び②十分な BCG 膀胱内注入療法を行い BCG 最終投与後 12 カ月以降に CIS が認められたものの、有害事象により BCG 膀胱内注入療法の再導入の適応がない又は再導入が選択されなかった CIS を有する高リスク NMIBC 患者は、BLC2001 試験コホート 2 の対象とされなかったことから、当該患者に対する本剤投与の有効性は不明であるものの、以上の状況に加えて、下記の点を考慮すると、本剤投与を治療選択肢とすることは許容可能と考える。

- BCG 膀胱内注入療法後に再発した高リスク NMIBC 患者を対象に、ゲムシタビン膀胱内投与の有効性を検討したレトロスペクティブ研究において、維持療法又は再導入療法としての BCG の初回投与後 6 カ月以内に NMIBC が残存又は再発した患者と十分な BCG 膀胱内注入療法が受けられなかった患者を含めたそれ以外の患者との間で有効性に明確な差異は認められなかったこと (J Urol 2013; 190: 1686-91)
- BCG 最終投与後 12 カ月以降に再発した CIS を有する膀胱癌患者に対するゲムシタビン膀胱内投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験の結果は得られていないものの、BCG 膀胱内注入療法後に再発した高リスク NMIBC 患者を対象に、ゲムシタビン膀胱内投与の有効性を検討したレトロスペクティブ研究において、NMIBC の再発時期によって有効性の結果に明確な差異は認められなかったこと (Urol Oncol 2025; 43: 520.e19-28)

また、本剤の適切な投与対象の選択に際しては、本剤投与が推奨される BLC2001 試験コホート 2 の対象患者、患者の治療歴及び CIS の再発時期の情報が重要と考えるため、効能・効果に関連する注意の項において、その旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、本剤の効能・効果を BCG 不応性に限定せずに、「BCG 療法後に再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（乳頭状病変の併発は問わない）」と設定し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起することとした。

- BCG 治療歴及び再発時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

なお、膀胱全摘除術の適応がある患者に対しては、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で本剤投与の可否が慎重に検討され、膀胱全摘除術が選択されない場合には本剤投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本剤は、BLC2001 試験コホート 2 の対象とされた膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者において新たな治療選択肢の一つである旨の申請者の説明は受入れ可能である。

①有害事象により十分な BCG 膀胱内注入療法が受けられなかった患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、当該患者に対する本剤の臨床的有用性は不明である。しかしながら、当該患者に対する既存治療が限られていること等を踏まえると、当該患者を本剤の投与対象から除外せず、有害事象により十分な BCG 膀胱内注入療法の適用が適当ではないと医師に判断された場合に本剤を投与可能とすることは許容可能と考える。なお、有害事象により十分な BCG 膀胱内注入療法が受け

られなかった患者は、BCG 膀胱内注入療法後に再発した CIS であることや治療選択肢が BCG 不応性の患者と同様であること、現時点では BCG の投与回数により有効性に明確な差異はないと考えられること等を考慮すると、当該患者を対象とした製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと考える。一方で、②十分な BCG 膀胱内注入療法を行い BCG 最終投与後 12 カ月以降に CIS が再発した患者に対しては、国内診療ガイドライン（2019 年版増補版）で BCG 膀胱内注入療法の再導入が推奨されていること等も考慮すると、BCG 膀胱内注入療法の再導入の適応となる患者に対する本剤投与は推奨されないと考えることから、BCG 膀胱内注入療法の再導入の適応となる患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と考える。

また、BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者に対する国内診療ガイドライン（2019 年版増補版）における標準的治療である膀胱全摘除術と本剤投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、膀胱全摘除術が可能な場合には、膀胱全摘除術の実施についても検討し、本剤の投与の必要性を慎重に判断することが適切と考える。

さらに、BLC2001 試験コホート 2 の対象は、膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった患者であったこと、十分な BCG 膀胱内注入療法を受けていたこと及び BCG 不応性の CIS を有していたことを踏まえ、BLC2001 試験コホート 2 に組み入れられた患者の背景、前治療歴及び腫瘍の状態等について「臨床成績」の項に記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を行うよう注意喚起することが適切と考える。

以上より、本剤の効能・効果を「BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌」と整備して設定した上で、効能・効果に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起することが適切と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の背景、前治療歴、腫瘍の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- BCG 膀胱内注入療法の再導入の適応となる患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 膀胱全摘除術が可能な場合には、本剤の投与の必要性について慎重に判断すること。

## 7.R.5 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は下表のように設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項は、本申請後に申請者により、下表のように設定された。

| 用法・用量                                                   | 用法・用量に関連する注意                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 通常、成人には本剤 1 ユニット（ゲムシタビンとして 225 mg）を 3 週間膀胱内に留置した後、抜去する。 | <ul style="list-style-type: none"> <li>開始後 6 カ月は 3 週間毎に交換し、8 回留置する。その後 12 週間毎に 3 週間の膀胱内留置を行い、最長 18 カ月（6 回留置）、若しくは原疾患の持続又は再発、疾患進行又は忍容できない毒性が認められるまで本剤による治療を継続する。</li> <li>本剤を膀胱に挿入する際は、同梱の膀胱内挿入用カテーテルのみを使用すること。</li> <li>本剤を交換する際は、挿入の前に膀胱内の本剤を抜去すること。</li> <li>尿路上皮に臨床的に重大な外傷をもたらす処置を受けた場合は、尿路上皮が治癒するまで本剤挿入の延期を検討すること。</li> <li>薬剤放出のための十分な尿産生を確保し、忍容性を改善するため、本剤による治療中は十分な水分（約 1,500 mL/日）を摂取するよう患者に指導すること。</li> </ul> |

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

| 用法・用量                                                                                       | 用法・用量に関連する注意                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 通常、成人には本剤1ユニット（ゲムシタビンとして 225 mg）の3週間の膀胱内留置を、最初の6カ月間は3週間間隔で最大8回まで、その後の18カ月間は12週間間隔で最大6回まで行う。 | <ul style="list-style-type: none"> <li>他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>本剤を膀胱に挿入する際は、同梱の膀胱内挿入用カテーテルを使用すること。</li> <li>薬剤放出に十分な尿産生を確保するため、本剤による治療中は十分な水分を摂取するよう患者に指導すること。</li> <li>副作用発現時の投与中断又は投与中止基準について（7.R.5.2 参照）</li> </ul> |

### 7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

BLC2001 試験コホート2における本剤の用法・用量は、下記の点等を考慮して設定した。

- 尿中ゲムシタビン濃度の平均値を、ヒト腫瘍細胞株の増殖を80%抑制する濃度の3倍である10 µg/mLで1週間維持するために、本剤のゲムシタビン含有量を225 mgとした。
- TAR-200-101 試験において、本剤を1週間膀胱内留置した際のゲムシタビンの放出量の割合は、本剤のゲムシタビン含有量の約70%であったため、ゲムシタビンの放出量の割合を増加させる目的で本剤の留置期間を1週間から3週間に延長することとした。
- TAR-200-103 試験において、本剤をQ3W及びQ12Wで3週間膀胱内留置したときの安全性及び忍容性が確認された（7.2.2.4 参照）。
- 投与開始後の投与間隔は、TAR-200-103 試験において忍容性が確認されたQ3Wとした上で、投与回数は、十分なBCG膀胱内注入療法における導入療法の回数（7.R.4.1 参照）を参考に、より高い効果が期待できる8回とした。本剤を8回投与した後の投与間隔は、高リスクNMIBC患者を対象とした臨床試験（Eur Urol 2020; 78; 690-8）における維持療法としてのBCG膀胱内注入療法の実施間隔を参考にQ12Wとした。BCG膀胱内注入療法における維持療法は投与回数が多いほど治療効果が高いと考えられているものの、BCG膀胱内注入療法の継続割合は2年時点及び3年時点でそれぞれ30%及び16%であったとの報告があること（Oncology NEWS International 1997; 6 及び J Urol 2000; 163: 1124-9）を踏まえ、治療完遂の実現性も考慮して、最大6回（本剤の総投与期間は最大2年間）と設定した。

BLC2001 試験コホート2において、膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかったBCG不応性のCISを有する高リスクNMIBC患者に対する本剤の臨床的有用性が示されたことから、BLC2001 試験コホート2における設定に基づき、本剤の申請用法・用量を設定した。

また、本剤の具体的な投与間隔、投与手順等については、用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが必要と考えた。

以上より、本剤の用法・用量を「通常、成人には本剤1ユニット（ゲムシタビンとして225 mg）を3週間膀胱内に留置した後、抜去する。」とした上で、下記の内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することとした。

- 開始後6カ月は3週間毎に交換し、8回留置する。その後12週間毎に3週間の膀胱内留置を行い、最長18カ月（6回留置）、若しくは原疾患の持続又は再発、疾患進行又は忍容できない毒性が認められるまで本剤による治療を継続する。

- 本剤を膀胱に挿入する際は、同梱の膀胱内挿入用カテーテルのみを使用すること。
- 本剤を交換する際は、挿入の前に膀胱内の本剤を抜去すること。
- 尿路上皮に臨床的に重大な外傷をもたらす処置を受けた場合は、尿路上皮が治癒するまで本剤挿入の延期を検討すること。
- 薬剤放出のための十分な尿産生を確保し、忍容性を改善するため、本剤による治療中は十分な水分（約 1,500 mL/日）を摂取するよう患者に指導すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本剤の用法・用量の設定について、申請者の説明を概ね了承した。ただし、用法・用量に関連する注意の項に設定された注意喚起のうち、本剤の投与間隔及び投与回数は用法・用量に明記することが適切と判断した。また、尿路上皮における外傷に係る注意喚起については「特定の背景を有する患者に関連する注意」の項に記載すること、本剤の交換に係る注意喚起については資料等を用いて情報提供することがそれぞれ適切と判断した。

さらに、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用した臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上より、本剤の用法・用量を「通常、成人には本剤 1 ユニット（ゲムシタビンとして 225 mg）の 3 週間の膀胱内留置を、最初の 6 カ月間は 3 週間間隔で最大 8 回まで、その後の 18 カ月間は 12 週間間隔で最大 6 回まで行う。」とした上で、下記の内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切と判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤を膀胱に挿入する際は、同梱の膀胱内挿入用カテーテルを使用すること。
- 薬剤放出に十分な尿産生を確保するため、本剤による治療中は十分な水分を摂取するよう患者に指導すること。

#### 7.R.5.2 本剤の投与中断・中止基準の目安について

申請者は、本剤の投与中断・中止基準の目安について、以下のように説明している。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において、本剤と関連がある有害事象が発現した際の本剤の投与中断・中止基準は以下のとおり設定されていた。

- 投与中断基準：
  - Grade 2 以上の血尿
  - 臨床評価及び膀胱鏡検査に基づく Grade 2 以上の無菌性膀胱炎の徴候
  - 治験担当医師によって臨床的に重要である又は本剤に起因すると判断された不完全又は完全な尿閉
  - ゲムシタビンの全身毒性の徴候（血液学的毒性：好中球数  $1,000/\text{mm}^3$  未満、血小板数  $50,000/\text{mm}^3$  未満）
  - 入院又は入院期間の延長を必要とし、重度又は医学的に重要であるが、直ちに生命を脅かすものではない日和見感染
  - 治験担当医師によって臨床的に重要であると判断された Grade 2 以上の活動性尿路感染
- 投与中止基準：

- 本剤に対する Grade 2 以上のアレルギー反応（息切れ、全身性浮腫等）
- 上記の事象以外で、本剤と関連があると判断された Grade 4 の事象

一方、下記の点を踏まえると、添付文書において、本剤の投与中断・中止基準の目安を設定する必要はないと考える。

- BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 において、本剤の投与中断・中止基準に設定されていなかった事象を含め、治験担当医師によって本剤の投与中断又は中止が適切に判断されたことから、添付文書において本剤の投与中断・中止基準を設定しなくても適切な対応がなされることが考えられること
- 添付文書の副作用の項において、副作用発現時に適切な処置を行う旨を注意喚起していること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BLC2001 試験コホート 2 において設定された本剤の投与中断・中止基準に従うことにより、本剤の臨床的有用性が示されたことを踏まえると、用法・用量に関連する注意の項において、BLC2001 試験コホート 2 における基準等を参考に、副作用発現時における本剤の投与中断又は投与中止基準を下表のように設定することが適切と判断した。

- 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を膀胱内留置している場合には抜き、投与中断又は投与中止すること。

副作用発現時における本剤の投与中断又は投与中止の目安

| 副作用               | 程度*        | 処置                        |
|-------------------|------------|---------------------------|
| 血尿、尿閉、尿路感染、無菌性膀胱炎 | Grade 2 以上 | Grade 1 以下に回復するまで投与を中断する。 |
| 上記以外の副作用          | Grade 4    | 投与を中止する。                  |

\*：Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

#### 7.R.6 RMP（案）について

本剤は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「5.2 生殖発生毒性試験」、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本剤の RMP（案）において、表 35 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 35 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項     |           |         |
|-------------|-----------|---------|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| • 尿路感染      | • 生殖発生毒性  | なし      |
| 有効性に関する検討事項 |           |         |
| なし          |           |         |

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

BLC2001 試験コホート 2 及びコホート 4 における安全性情報等に基づき、現時点では製造販売後においてさらに検討が必要と考える懸念事項は認められていない。このため、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動で情報収集し、新たな懸念事項が認められた場合には、追加の医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本剤投与時に特に注意を要する事象に関する医療現場への情報提供、本剤に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した CIS を有する高リスク NMIBC を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

- 本剤投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）である尿路感染については、現時点で得られている臨床試験成績から本剤投与との関連について一定の検討がなされていると考えること
- 本薬の静脈内投与については製造販売後の一定の使用実績があり<sup>51)</sup>、日本人患者に対する安全性プロファイルは明らかになっていると考えること

ただし、本剤の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国際共同第Ⅱb 相試験（BLC2001 試験）

有害事象は、①コホート 2 で 83/85 例（97.6%）、②コホート 4 で 46/52 例（88.5%）に認められ、本剤、留置・抜去手技又は膀胱内挿入用カテーテルとの因果関係が否定できない有害事象は、①71/85 例（83.5%）、②42/52 例（80.8%）、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、①63/85 例（74.1%）、②38/52 例（73.1%）に認められた（一定以上の発現割合で認められた有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル及び安全性の国内外差について」参照）。

#### 7.3.2 海外第Ⅰ相試験（TAR-100-101 試験）

有害事象は、①本剤プラセボ群で 7/7 例（100%）、②シャム手技群で 3/3 例（100%）に認められ、①本剤プラセボ又は膀胱鏡検査との因果関係が否定できない有害事象は、7/7 例（100%）、②膀胱鏡検査との因果関係が否定できない有害事象は、3/3 例（100%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、①排尿困難及び血尿各 6 例（85.7%）、腹痛 3 例（42.9%）、尿道痛 2 例（28.6%）、②排尿困難及び血尿各 2 例（66.7%）、頻尿及び頭痛各 1 例（33.3%）であった。

<sup>51)</sup> 1999 年 3 月に非小細胞肺癌に係る効能・効果で承認され、2008 年 10 月に再審査結果が通知された。

重篤な有害事象及び本剤プラセボの投与又はシャム手技の中断に至った有害事象は認められなかった。シャム手技の中止に至った有害事象は、②1/3 例 (33.3%) に認められた血尿/尿流量減少/排尿困難であった。

### 7.3.3 海外第 I b 相試験 (TAR-200-101 試験)

有害事象は、①Arm 1 で 4/11 例 (36.4%)、②Arm 2 で 6/12 例 (50.0%) に認められ、本剤、膀胱内挿入用カテーテル又は膀胱鏡検査との因果関係が否定できない有害事象は、①1/11 例 (9.1%)、②3/12 例 (25.0%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、②尿意切迫 3 例 (25.0%)、頻尿及び尿路感染各 2 例 (16.7%) であった。

重篤な有害事象は、①1/11 例 (9.1%)、②1/12 例 (8.3%) に認められ、認められた重篤な有害事象は、①ウイルス性胃腸炎 1 例 (9.1%)、②悪性新生物進行 1 例 (8.3%) であり、いずれも本剤、膀胱内挿入用カテーテル又は膀胱鏡検査との因果関係は否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は、②1/12 例 (8.3%) に認められた悪性新生物進行であった。本剤の投与中断に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.4 海外第 I b 相試験 (TAR-200-102 試験)

有害事象は、①Arm 1 で 10/11 例 (90.9%)、②Arm 2 で 1/1 例 (100%) に認められ、本剤、膀胱内挿入用カテーテル又は膀胱鏡検査との因果関係が否定できない有害事象は、①8/11 例 (72.7%)、②1/1 例 (100%) に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、①頻尿 6 例 (54.5%)、排尿困難、血尿及び便秘各 4 例 (36.4%)、②口内乾燥/不快感/排尿困難/血尿/頻尿 1 例 (100%) であった。

重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び本剤の投与中断に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.5 海外第 I b 相試験 (TAR-200-103 試験)

有害事象は、34/35 例 (97.1%) に認められ、本剤、膀胱内挿入用カテーテル又は膀胱鏡検査との因果関係が否定できない有害事象は 14/35 例 (40.0%) に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、排尿困難 20 例 (57.1%)、頻尿 16 例 (45.7%)、尿路感染 15 例 (42.9%)、血尿及び夜間頻尿各 11 例 (31.4%) であった。

重篤な有害事象は、21/35 例 (60.0%) に認められ、発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、尿路感染 6 例 (17.1%)、水腎症及び急性腎障害各 3 例 (8.6%)、敗血症及び尿閉各 2 例 (5.7%) であり、本剤、膀胱内挿入用カテーテル又は膀胱鏡検査との因果関係が否定できない有害事象は尿路感染、急性腎障害及び尿路性敗血症各 1 例であった。

試験中止に至った有害事象は 6/35 例 (17.1%) に認められ、発現割合が 5%以上の試験中止に至った有害事象はなかった。本剤抜去に至った有害事象は 3/35 例 (8.6%) に認められ、発現割合が 5%以上の本剤抜去に至った有害事象は、排尿困難 2 例 (5.7%) であった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した CIS を有する高リスク NMIBC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は、膀胱内留置により尿中にゲムシタビンが持続的に放出される膀胱内システムであり、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した CIS を有する高リスク NMIBC における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、効能・効果、用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 13 日

### 申請品目

|         |                      |
|---------|----------------------|
| [販 売 名] | イネレクスゾ膀胱内システム 225 mg |
| [一 般 名] | ゲムシタビン塩酸塩            |
| [申 請 者] | ヤンセンファーマ株式会社         |
| [申請年月日] | 令和 7 年 9 月 8 日       |

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者を対象に、本剤投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II b 相試験 (BLC2001 試験) において、中間解析の結果に基づいて試験途中に設定した仮説検定の結果による本試験の有効性評価には限界があると考えたものの、以下の点等を考慮すると、当該患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

- 本薬の静脈内投与は膀胱癌に対して既承認であり、本薬の膀胱内持続投与によって、本薬の膀胱組織への移行及び腫瘍増殖抑制作用が示されていること
- BLC2001 試験コホート 2 の対象は膀胱全摘除術の適応がない又は膀胱全摘除術が選択されなかった BCG 不応性の CIS を有する高リスク NMIBC 患者であり、当該患者には標準的な治療選択肢がないことも踏まえると、当該患者において奏効が得られ、その状態が維持されることには一定の臨床的意義があると考えること
- BLC2001 試験コホート 2 の CR 率の結果から、本剤により一定の奏効が認められたこと及び 12 カ月時点における CR 率等を踏まえると、一定の奏効が持続していると考えられること

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 尿量が少ない患者においては尿中ゲムシタビン濃度及び本剤の有効性が保たれていた一方で、尿量が多い患者又は尿糖が増加する等により尿浸透圧が高い患者においては尿中ゲムシタビン濃度が低下し有効性に影響を及ぼす可能性があることから、当該患者における尿中ゲムシタビン濃度及び有効性については引き続き検討する必要があると考える。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、尿量が多いこと、尿浸透圧が高いこと等が本剤投与時の尿中ゲムシタビン濃度、本剤投与の有効性等に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

BLC2001 試験のコホート 1 又はコホート 2 において本剤が 3 週間膀胱内留置された患者のうち、尿量が 1,000 mL/日未満の患者及び 3,000 mL/日以上との間で、コホート 1 及びコホート 2 における留置後 7 日間の尿中ゲムシタビン濃度、並びにコホート 2 における本剤投与の有効性に明確な差異は認められなかった。また、尿浸透圧が高い場合の本剤の薬剤放出プロファイルに関する非臨床及び臨床試験成績は得られていないが、*in vitro* 試験において、精製水中及び尿中での本剤からのゲムシタビン放出プロファイルは同様であり、浸透圧の影響はみられなかった。以上を踏まえると、本剤投与時の尿中ゲムシタビン濃度及び本剤投与の有効性に対して尿浸透圧が影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、尿量及び尿浸透圧の条件が尿中ゲムシタビン濃度、本剤投与の有効性等に及ぼす影響に関して現時点で得られているデータは限られていることから、今後も情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、得られた知見に基づく対応の必要性を検討し、対応が必要な際には遅滞なく対応するとともに、医療従事者向け資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、尿路感染であると判断した。また、本剤投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、膀胱癌の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本剤の抜去を含む投与中断等の適切な対応がなされるのであれば、本剤投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

| 効能・効果                                     | 効能・効果に関連する注意                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌 | <ul style="list-style-type: none"><li>臨床試験に組み入れられた患者の背景、前治療歴、腫瘍の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li><li>BCG 膀胱内注入療法の再導入の適応となる患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。</li><li>膀胱全摘除術が可能な場合には、本剤の投与の必要性について慎重に判断すること。</li></ul> |

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

| 用法・用量                                                                                                       | 用法・用量に関連する注意                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 通常、成人には本剤 1 ユニット（ゲムシタビンとして 225 mg）の 3 週間の膀胱内留置を、最初の 6 カ月間は 3 週間間隔で最大 8 回まで、その後の 18 カ月間は 12 週間間隔で最大 6 回まで行う。 | <ul style="list-style-type: none"><li>他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li><li>本剤を膀胱に挿入する際は、同梱の膀胱内挿入用カテーテルを使用すること。</li><li>薬剤放出に十分な尿産生を確保するため、本剤による治療中は十分な水分を摂取するよう患者に指導すること。</li><li>副作用発現時の投与中断又は投与中止基準について（7.R.5.2 参照）</li></ul> |

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本剤の投与期間中に投与間隔が変更されること等を踏まえると、投与スケジュールを確認できる患者向け資材等が必要と考える。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、投与スケジュールを確認できる患者向け資材等の提供を検討するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本剤の RMP（案）について、表 36 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 36 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項     |           |         |
|-------------|-----------|---------|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| ・ 尿路感染      | ・ 生殖発生毒性  | なし      |
| 有効性に関する検討事項 |           |         |
| なし          |           |         |

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本剤投与時に特に注意を要する事象に関する医療現場への情報提供、本剤に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した CIS を有する高リスク NMIBC 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本剤の RMP（案）において、表 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 37 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動                                            | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> </ul> | なし           | <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul> |

## 2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行  | 修正前                                             | 修正後                                                                 |
|---|----|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 9 | 26 | 定量は液体シンチレーションカウンター法により行われた（定量下限：2.525 µg Eq./g） | 定量は定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた（定量下限：2.525 µg Eq./g） <u>。</u><br>(下線部変更) |

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、膀胱癌の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

### [効能・効果]

BCG 膀胱内注入療法後に残存・再発した上皮内癌を有する高リスク筋層非浸潤性膀胱癌

### [用法・用量]

通常、成人には本剤 1 ユニット（ゲムシタビンとして 225 mg）の 3 週間の膀胱内留置を、最初の 6 カ月間は 3 週間間隔で最大 8 回まで、その後の 18 カ月間は 12 週間間隔で最大 6 回まで行う。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### [警告]

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、膀胱癌の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

### [禁忌]

1. 膀胱穿孔のある患者〔ゲムシタビンの全身曝露のリスクの増大及び本剤の膀胱壁内又は膀胱壁外への誤留置のおそれがある。〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔効能・効果に関連する注意〕

1. 臨床試験に組み入れられた患者の背景、前治療歴、腫瘍の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. BCG 膀胱内注入療法の再導入の適応となる患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 膀胱全摘除術が可能な場合には、本剤の投与の必要性について慎重に判断すること。

〔用法・用量に関連する注意〕

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤を膀胱に挿入する際は、同梱の膀胱内挿入用カテーテルを使用すること。
3. 薬剤放出に十分な尿産生を確保するため、本剤による治療中は十分な水分を摂取するよう患者に指導すること。
4. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を膀胱内留置している場合には抜去し、投与中断又は投与中止すること。

副作用発現時における本剤の投与中断又は投与中止の目安

| 副作用               | 程度*        | 処置                        |
|-------------------|------------|---------------------------|
| 血尿、尿閉、尿路感染、無菌性膀胱炎 | Grade 2 以上 | Grade 1 以下に回復するまで投与を中断する。 |
| 上記以外の副作用          | Grade 4    | 投与を中止する。                  |

\*：Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                   | 英語                                                                                                  | 日本語                        |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Ae <sub>0-168h</sub> | cumulative urinary recovery from time 0 to 168 hours                                                | 留置 0 から 168 時間後までの尿中排泄量    |
| AJCC                 | American Joint Committee on Cancer                                                                  |                            |
| ALT                  | alanine aminotransferase                                                                            | アラニンアミノトランスフェラーゼ           |
| AST                  | aspartate aminotransferase                                                                          | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ        |
| AUC                  | area under concentration-time curve                                                                 | 濃度－時間曲線下面積                 |
| AUC <sub>1-28d</sub> | AUC from day 1 to day 28                                                                            | 投与 1 日目から 28 日目までの AUC     |
| BCG                  | Bacillus Calmette-Guérin                                                                            | カルメット・ゲラン菌                 |
| CIS                  | carcinoma in situ                                                                                   | 上皮内癌                       |
| C <sub>max</sub>     | maximum concentration                                                                               | 最高濃度                       |
| COVID-19             | coronavirus disease                                                                                 | 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症 |
| CPP                  | critical process parameter                                                                          | 重要工程パラメータ                  |
| CQA                  | critical quality attribute                                                                          | 重要品質特性                     |
| CR                   | complete response                                                                                   | 完全奏効                       |
| CrCL                 |                                                                                                     | クレアチニンクリアランス               |
| dFdU                 | 2', 2'-difluoro-2'-deoxyuridine                                                                     | 2', 2'-ジフルオロ-2'-デオキシウリジン   |
| DNA                  | deoxyribonucleic acid                                                                               | デオキシリボ核酸                   |
| EAU ガイドライン           | European Association of Urology Guidelines                                                          |                            |
| FAS                  | full analysis set                                                                                   | 最大の解析対象集団                  |
| FDA                  | Food and Drug Administration                                                                        | 米国食品医薬品局                   |
| GC                   | gas chromatography                                                                                  | ガスクロマトグラフィー                |
| GRC                  | gemcitabine related components                                                                      | ゲムシタビン関連物質                 |
| HBV                  | hepatitis B virus                                                                                   | B 型肝炎ウイルス                  |
| HCV                  | hepatitis C virus                                                                                   | C 型肝炎ウイルス                  |
| HIV                  | human immunodeficiency virus                                                                        | ヒト免疫不全ウイルス                 |
| HLGT                 | high level group term                                                                               | 高位グループ語                    |
| HLT                  | high level term                                                                                     | 高位語                        |
| HPLC                 | high performance liquid chromatography                                                              | 高速液体クロマトグラフィー              |
| ICH                  | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議                |
| IBCG                 | International Bladder cancer Group                                                                  |                            |

|                     |                                                                                                |                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| IR                  | infrared absorption spectrum                                                                   | 赤外吸収スペクトル                  |
| LC-MS/MS            | liquid chromatography-tandem mass spectrometry                                                 | 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析       |
| MedDRA              | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                   | ICH 国際医薬用語集                |
| MF                  | master file                                                                                    | 原薬等登録原簿                    |
| MIBC                | muscle invasive bladder cancer                                                                 | 筋層浸潤性膀胱癌                   |
| MR                  | magnetic resonance                                                                             | 磁気共鳴                       |
| MS                  | mass spectrum                                                                                  | 質量スペクトル                    |
| NCCN                | National Comprehensive Cancer Network                                                          |                            |
| NCCN ガイドライン         | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer |                            |
| NCI-PDQ             | National Cancer Institute Physician Data Query                                                 |                            |
| NE                  | not evaluable                                                                                  | 評価不能                       |
| NMIBC               | non-muscle invasive bladder cancer                                                             | 筋層非浸潤性膀胱癌                  |
| NMR                 | nuclear magnetic resonance spectrum                                                            | 核磁気共鳴スペクトル                 |
| pH                  | potential hydrogen                                                                             | 水素イオン濃度指数                  |
| PK                  | pharmacokinetics                                                                               | 薬物動態                       |
| PPK                 | population pharmacokinetics                                                                    | 母集団薬物動態                    |
| PT                  | preferred term                                                                                 | 基本語                        |
| Q12W                | quaque 12 weeks                                                                                | 12 週間間隔                    |
| Q3W                 | quaque 3 weeks                                                                                 | 3 週間間隔                     |
| SMQ                 | standardised MedDRA queries                                                                    | MedDRA 標準検索式               |
| SOC                 | system organ class                                                                             | 器官別大分類                     |
| TGI                 | tumor growth inhibitory ratio                                                                  | 腫瘍増殖抑制率                    |
| t <sub>max</sub>    | time to reach maximum concentration                                                            | 最高濃度到達時間                   |
| TURBT               | transurethral resection of bladder tumor                                                       | 経尿道的膀胱腫瘍切除術                |
| UHPLC               | ultra high performance liquid chromatography                                                   | 超高速液体クロマトグラフィー             |
| UV                  | ultraviolet spectrum                                                                           | 紫外吸収スペクトル                  |
| 機構                  |                                                                                                | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構         |
| 国内診療ガイドライン          |                                                                                                | 膀胱癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編      |
| 申請                  |                                                                                                | 製造販売承認申請                   |
| BLC2001 試験          |                                                                                                | 17000139BLC2001 試験         |
| <sup>14</sup> C 標識体 |                                                                                                | <sup>14</sup> C 標識したゲムシタビン |
| 本剤                  |                                                                                                | ゲムシタビン膀胱内システム              |
| 本剤プラセボ              |                                                                                                | 薬物を含まない膀胱内システム             |
| 本薬                  |                                                                                                | ゲムシタビン塩酸塩                  |