

再審査報告書

令和3年5月17日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① イムノブラダー膀胱注用80mg* ② イムノブラダー膀胱注用40mg
有効成分名	生きたカルメット・ゲラン菌（BCG）（含水量70%の湿菌として）
申請者名	日本ビーシージー製造株式会社
承 認 の 効能・効果	表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌
承 認 の 用法・用量	1. 薬剤の調製 [80mg製剤] 通常、本品1本（80mg）に添付の溶剤（日本薬局方生理食塩液）2mLを加え40mg/mLの懸濁液とする。これに日本薬局方生理食塩液39mLを更に加えて均等なBCG希釈液を調製する。 [40mg製剤] 通常、本品1本（40mg）に添付の溶剤（日本薬局方生理食塩液）1mLを加え40mg/mLの懸濁液とする。これに日本薬局方生理食塩液19.5mLを更に加えて均等なBCG希釈液を調製する。 2. 投与方法 尿道カテーテルを膀胱内に無菌条件下で挿入し、残尿を排出した後、通常80mgのBCGを含有している希釈液を同カテーテルより膀胱内にできるだけゆっくりと注入し、原則として2時間膀胱内に保持するようにつとめる。これを通常週1回8週間繰り返す。 なお、用量及び回数は症状に応じ適宜増減し、また、投与間隔も必要に応じ延長できることとする。
承認年月日	① 平成8年7月10日* ② 平成14年10月8日
再審査期間	① 10年 ② 残余期間（平成14年10月8日～平成18年7月9日）
承認条件	本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査を実施し、その結果を報告すること。また、経尿道的切除術（TUR-Bt）実施後の本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、本剤と他の適当な類似薬との比較臨床試験を行い、その結果を報告すること。
備 考	*：医療事故防止に係る対応として、販売名を「イムノブラダー膀胱注用」から「イムノブラダー膀胱注用80mg」に変更する代替新規承認申請を

	行い、平成14年10月8日に承認された。
--	----------------------

提出された資料から、本品目の再審査について、カテゴリー 1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イムノブラダー膀胱注用80mg及び同膀胱注用40mg（以下、「本剤」）は、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表1に示す使用成績調査、表2及び表3に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における安全性及び有効性を調査する。
調査方法	中央登録方式（全例調査方式）
対象患者	表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌の患者
実施期間	平成9年3月～平成13年3月
目標症例数	なし
観察期間	設定されず。
実施施設数	278施設
収集症例数	3,591例
安全性解析対象症例数	3,375例
有効性解析対象症例数	762例

表2 製造販売後臨床試験Ⅰ（TURBT実施後の表在性膀胱癌患者の補助療法比較試験）
の概要

経尿道的膀胱腫瘍切除術（以下、「TURBT」※1）実施後の表在性膀胱癌患者を対象とした術後補助療法に関する製造販売後臨床試験	
目的	TURBT実施後の表在性膀胱癌患者を対象に、術後補助療法における本剤とドキソルビシン塩酸塩（以下、「DXR」）の有効性及び安全性を比較する。
試験デザイン	非盲検無作為化比較試験
対象患者	TURBT実施後の表在性膀胱癌患者
実施期間	平成10年11月～平成16年3月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	本剤群：本剤80mgを週1回、6回膀胱内投与。なお、症状により1週間以上2週間程度まで投与間隔を延長することができる。 DXR群：DXR20mgを週1回、2回膀胱内投与後に、2週間毎に1回、7回膀胱内投与、さらに月1回、8回膀胱内に投与する。 なお、本剤及びDXRはTURBT後、創傷の治癒の状態を観察しながら、7～14日の間隔（症状等によりさらに1週間程度まで延長可とされた）をあけて開始する。
観察期間	設定されず。
予定症例数	各群60例
評価項目	TURBT実施後の非再発率、安全性
投与症例数	82例※2（本剤群：40例、DXR群：42例）
安全性解析対象症例数	82例（本剤群：40例、DXR群：42例）
有効性解析対象症例数	79例（本剤群：39例、DXR群：40例）
備考	※1：平成25年1月に実施された添付文書改訂から「経尿道的切除術（TUR-Bt）」を「経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）」に変更した。

	※2:77 例が登録された時点で、主要評価項目の非再発率において本剤群と DXR 群に差がみられ、効果安全性評価委員会の提言に従い、当初の計画通り 2002 年 3 月に登録を終了した。
--	---

表 3 製造販売後臨床試験Ⅱ（表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者の維持療法比較試験）
の概要

切除不能な表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者を対象とした維持療法に関する製造販売後臨床試験	
目的	切除不能な表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者を対象に、①本剤の有用性評価を行うこと、及び②維持療法における本剤の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検無作為化比較試験（①において本剤を 6 回以上投与（以下、「治療投与」）された完全寛解（以下、「CR」）例は治療投与終了後 3 カ月以内に②に移行し、維持療法群と維持療法なし群に割付けられた）
対象患者	切除不能な表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者
実施期間	平成 15 年 4 月～平成 19 年 3 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	①では、本剤 80mg を週 1 回、8 回膀胱内投与する。なお、症状により 3 週間程度まで投与間隔を延長することができる。 ②の維持療法群では本剤 80mg を 3 カ月毎に 4 回膀胱内投与する。 ②の維持療法なし群では薬剤を使用しない。
観察期間	①治療投与終了後 4 週間後、②設定されず
予定症例数	90 例
評価項目	①投与終了 4 週後の有効率、安全性、②非再発率等、安全性
投与症例数	90 例
安全性解析対象症例数	①：90 例、②：51 例（維持治療群 24 例、維持治療なし群 27 例）
有効性解析対象症例数	①：84 例、②：51 例（維持治療群 24 例、維持治療なし群 27 例）

3. 追加のリスク最少化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

使用成績調査における副作用発現割合は 65.6%（2,214/3,375 例）であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 78.3%（155/198 例）と比較して高くはなかった。発現した主な副作用（発現割合 5%以上）を表 4 に示す。承認時までの国内臨床試験と発現した副作用の種類に明らかな差異は認められなかった。

表 4 使用成績調査における主な副作用の発現状況

項目	承認時までの国内臨床試験	使用成績調査
調査症例数	198	3,375
副作用発現症例数	155	2,214
副作用発現件数	486	4,292
副作用発現割合	78.3%	65.6%

副作用の種類 (MedDRA SOC/PT)	副作用発現件数 ^{*1} (発現割合 ^{*2})	
腎及び尿路障害	152 (76.8%)	1,915 (56.7%)
排尿困難	144 (72.7%)	1,121 (33.2%)
頻尿	112 (56.6%)	953 (28.2%)
血尿	58 (29.3%)	519 (15.4%)
緊張性膀胱	—	177 (5.2%)
全身障害及び投与局所様態	69 (34.8%)	762 (22.6%)
発熱	67 (33.8%)	726 (21.5%)

MedDRA/J Version 9.0

*1：SOC は例数、*2：いずれも安全性解析対象症例における割合

4.2 製造販売後臨床試験 I（TURBT 実施後の表在性膀胱癌患者の補助療法比較試験）

本剤群及び DXR 群の安全性解析対象症例にそれぞれ 37 例 139 件及び 24 例 59 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 92.5% (37/40 例) 及び 57.1% (24/42 例) であった。本剤群と DXR 群のいずれかの副作用発現割合が 10%以上であった副作用は、表 5 のとおりであった。両群で発現した副作用は全て非重篤であった。本剤群では DRX 群と比較して膀胱刺激症状を主とする自覚症状及び発熱の発現割合が高く、膀胱刺激症状は膀胱内に投与された BCG が腫瘍細胞に接着し炎症反応を惹起することによると考えられる。これらの副作用は軽微かつ一過性であるものがほとんどであった。

表 5 製造販売後臨床試験 I における主な副作用の発現状況

副作用の種類 (MedDRA SOC/PT)	副作用発現件数 ^{*1} (発現割合 ^{*2})	
	本剤群	DXR 群
腎及び尿路障害	36 (90.0%)	21 (50.0%)
血尿	20 (50.0%)	6 (14.3%)
尿異常	14 (35.0%)	4 (9.5%)
尿閉	6 (15.0%)	3 (7.1%)
排尿困難	7 (17.5%)	8 (19.0%)
排尿困難 (排尿痛)	27 (67.5%)	13 (31.0%)
頻尿	28 (70.0%)	6 (14.3%)
全身障害及び投与局所様態	16 例 (40.0%)	8 例 (19.0%)
発熱	13 (32.5%)	8 (19.0%)

MedDRA/J Version 9.0

*1：SOC は例数、*2：いずれも安全性解析対象症例における割合

本剤群及び承認時までの国内臨床試験¹の主な副作用は膀胱刺激症状に関連する副作用及び発熱であり、発現した副作用の種類は類似していた。一方、膀胱刺激症状に関連する副作用の発現割合は、本剤群の方が高い傾向を示している。これは本剤群では TURBT により除去した後に本剤を膀胱内注入する症例を対象とし、手術の影響が加わった可能性が考えら

¹ TURBT を実施していない表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者を対象とした。

れる。本剤群の膀胱刺激症状及び発熱の多くは、本剤投与後 1 日から数日後に無処置あるいは解熱鎮痛消炎剤投与で消失しており、承認時までの国内臨床試験と本剤群との副作用発現状況には特記すべき変化は見られないと考える。

4.3 製造販売後臨床試験Ⅱ（表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者の維持療法比較試験）

治療投与における副作用発現割合は 100.0% (90/90 例) であり、主な副作用は、頻尿及び排尿痛各 82.2% (74/90 例)、肉眼的血尿 72.2% (65/90 例)、尿混濁 57.8% (52/90 例)、発熱 54.4% (49/90 例) 及び排尿困難 52.2% (47/90 例) であった。「臨床症状（自覚症状・発熱）」以外の副作用発現割合は 27.8% (25/90 例) であり、主な副作用は、倦怠感 4 件及び腰痛 3 件であった。重篤な副作用は関節炎 1 件であった。

治療投与に引き続き実施された維持療法比較試験における「臨床症状（自覚症状・発熱）」以外の副作用発現割合は、維持療法群で 8.3% (2/24 例)、維持療法なし群で 3.7% (1/27 例) であり、維持療法群では排尿痛、頻尿及び嘔気各 1 件（重複あり）、維持療法なし群では関節炎 1 件であった。重篤な副作用はなかった。

これら副作用の発現割合については、承認時までの国内臨床試験に比べ高い傾向であった。これは本試験の対象患者が膀胱上皮内癌患者又は表在性膀胱癌の場合は TURBT 切除不能患者とし、承認時までの試験と比べより重度の膀胱癌患者であったためと考えられた。副作用は、承認時までの国内臨床試験と同様に大部分が軽度であって、膀胱刺激症状を主体とする自覚症状と発熱を主体としたものであり、承認時までの国内臨床試験と本試験との間の副作用発現状況に特に異なるものではなかった。

4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、515 例 868 件であった。このうち重篤な副作用は 413 例 674 件であった。主な重篤な副作用（5 件以上）は、発熱 89 件、排尿困難 57 件、頻尿 55 件、ライター症候群 47 件、萎縮膀胱 42 件、緊張性膀胱及びウシ結核各 24 件、間質性肺疾患 23 件、血尿 22 件、精巣上体結核 21 件、関節炎 20 件、関節痛及び腎結核各 19 件、膀胱タンポナーデ 16 件、結膜炎 13 件、肝機能異常及び膀胱結核各 11 件、結核性前立腺炎 10 件、下腹部痛 9 件、膿尿、膀胱痛及び腎機能障害各 8 件、倦怠感及び腎不全各 5 件あり、これらはいずれも、当該副作用名又は膀胱刺激症状として、使用上の注意の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起を行っている。

また、「使用上の注意」から予測できない（未知）重篤な副作用は 23 例 25 件であった。このうち 2 件以上報告された副作用は、間質性膀胱炎、水腎症、筋力低下、頸部痛各 2 件で

あったが、いずれも得られた情報が乏しい等、本剤との関連性は明確ではないと判断し、「使用上の注意」の改訂を行わず、今後も同様の情報の収集・評価に努めることとした。

感染症症例報告はなかった。

再審査期間終了時から令和 3 年 3 月 8 日までの期間に、機構に報告した未知・重篤の副作用報告は 74 例 89 件で、主な副作用は水腎症、尿管狭窄、膀胱破裂、尿細管間質性腎炎、膀胱腺腫、播種性血管内凝固、貧血等であった。

再審査期間中を含めた副作用名別の累積報告件数が 3 件以上となる未知の副作用は、表 6 のとおりであった。

表 6 本剤販売開始以降の累積報告件数が 3 件以上となる未知の副作用

副作用名	再審査期間終了後	再審査期間中	累積報告件数 (販売開始以降)
水腎症	9	2	11
膀胱腺腫	4	4	8
尿管狭窄	6	—	6
膀胱破裂	6	—	6
末梢性浮腫	2	4	6
播種性血管内凝固	3	2	5
会陰痛	1	4	5
頸部痛	1	4	5
尿細管間質性腎炎	4	—	4
貧血	3	—	3

MedDRA/J Version 24.0

水腎症として報告された症例のうち、多くは既知の副作用である萎縮膀胱、肉芽腫性膀胱炎を伴っており、水腎症はこれらに引き続き二次的に発現する症状と考えられること、その他の症例においても膀胱刺激症状存在下での頻回の本剤投与や併用療法（手術や放射線治療）及び膀胱尿管逆流の影響が疑われる症例であった。その他の副作用も情報不足や本剤以外の要因による発症が考えられるものが多く、本剤との因果関係の評価が困難なものであった。

このため、現時点では添付文書等の改訂等の必要性はないと評価し、今後同様の情報の収集、評価に努めることとする。

再審査期間終了時から令和 3 年 3 月 8 日までの期間に、機構に報告した感染症報告はなかった。

なお、本剤はウシ胆汁を製造工程で使用している生物由来製品であることから感染症定期報告を行っているが、承認時から令和 3 年 3 月 8 日までの期間に、添付文書等で注意喚

起している BCG 感染以外の本剤の原材料に起因する感染症の懸念、本剤又は同じ原材料を使用した医薬品による感染症の発生に関する研究報告はなかった。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

表在性膀胱癌は、CR、Partial Response（以下、「PR」）、No Change（以下、「NC」）、又は Progressive Disease（以下、「PD」）の 4 段階、膀胱上皮内癌は CR、NC、PD の 3 段階で抗腫瘍効果判定²が行われた。表在性膀胱癌では CR 及び PR、膀胱上皮内癌では CR、表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌の合併例では表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌のいずれも CR 又は PR となった症例を有効例とした有効率は、表 7 のとおりであった。

表 7 使用成績調査の有効率

	有効例		無効例		計	判定 不能 ³	総計
	CR	PR	NC	PD			
表在性膀胱癌 症例数（%）	113 (59.8%)	40 (21.2%)	30 (15.9%)	6 (3.2%)	189	55	244
	153 (81.0%)		36 (19.0%)				
膀胱上皮内癌 症例数（%）	324 (80.8%)	—	74 (18.7%)	3 (0.7%)	401	99	500
	324 (80.8%)		77 (19.2%)				
合併例 症例数（%）	5 (55.6%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	9	9	18
	6 (66.7%)		3 (33.3%)				

承認時までの国内臨床試験の有効率の結果⁴と比較し、症例選択や評価方法に違いがあるが、表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌ともに有効率に大きな差はなかった。

5.2 製造販売後臨床試験 I（TURBT 実施後の表在性膀胱癌患者の補助療法比較試験）

主要評価項目とされた TURBT 後の腫瘍の非再発率⁵において、事前に計画されていない中間解析が行われた結果、本剤群で 71.8% (95%信頼区間：55.1%、85.0%)、DXR 群で 42.5% (95%信頼区間：27.0%、59.1%) であった（カットオフ日：2003 年 3 月 31 日）。

² 効果判定は「泌尿器科・病理 膀胱癌取扱い規約改訂第 2 版 日本泌尿器科学会・日本病理学会編」（金原出版株式会社、1993 年）に基づいた。

³ 効果判定時期及び評価方法が膀胱癌取扱い規約における治療効果判定基準に合致しないとの理由により判定不能とした症例が多く、国内臨床試験と同じく有効性判定から除外した。

⁴ 表在性膀胱癌 88.7% (133/150 例) 及び膀胱上皮内癌（合併例を含む）90.7% (39/43 例)

⁵ 再発・進展の有無は、TURBT 施行日を起点として 3 カ月毎（4 年目からは 6 カ月毎）に膀胱鏡検査、尿

5.3 製造販売後臨床試験Ⅱ（表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者の維持療法比較試験）

主要評価項目とされた治療投与の有効率⁶の結果は、表 8 のとおりであった。

表 8 治療投与終了 4 週間後における有効率

	有効例		無効例		計
	CR	PR	NC	PD	
表在性膀胱癌 症例数（％）	6 (60.0%)	3 (30.0%)	1 (10.0%)	0	10
	9 (90.0%)		1 (10.0%)		
膀胱上皮内癌 症例数（％）	55 (78.6%)	—	13 (18.6%)	2 (2.8%)	70
	55 (78.6%)		15 (21.4%)		
合併例 症例数（％）	2 (50.0%)	0	2 (50.0%)	0	4
	2 (50.0%)		2 (50.0%)		

治療投与終了 4 週間後の CR 例の維持療法比較試験移行群について、無再発生存率、非増悪生存率及び全生存率の結果⁷を解析した。その結果、無再発生存率は、維持療法群 95.8% (23/24 例)、維持療法なし群 74.1% (20/27 例) ($p=0.078$)、非増悪生存率は、維持療法群 100% (24/24 例)、維持療法なし群 96.3% (26/27 例) ($p=0.383$)、全生存率は、維持療法群 91.7% (22/24 例)、維持療法なし群 92.6% (25/27 例) であり ($p=0.885$)、いずれも維持療法なし群と比較して維持療法群で有意な差は認められなかった。

承認時までの国内臨床試験の有効率の結果⁴は、本試験の治療投与の結果と比較して高い有効率であった。当該理由として、膀胱上皮内癌における「膀胱癌取扱い規約」の評価基準の変更⁸等によるものと考えられた。CR 率については、承認時までの臨床試験での 68.9% (133/193 例) に対し、本試験では 75.0% (63/84 例) であり、同程度であった。

細胞診を行って判定する。

⁶ 治療投与終了 4 週間後において、表在性膀胱癌では CR 又は PR の症例の割合、膀胱上皮内癌では CR となった症例の割合、並びに合併例では表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌のいずれも CR 又は PR となった症例の割合とされた。

⁷ 無再発生存期間（割り付け日から最初に膀胱鏡検査、尿細胞診等により再発が確認された日までの期間）、非増悪生存期間（割り付け日から最初に骨盤部コンピュータ断層撮影（CT）等により増悪が確認された日までの期間）及び全生存期間（本剤の投与開始日から試験終了時点での生存期間）に基づき Kaplan-Meier 法により、それぞれ非再発生存率、非増悪生存率及び全生存率を推定することとされた。なお、群間比較においてログランク検定が主要解析と設定された。

⁸ 膀胱上皮内癌について「泌尿器科・病理 膀胱癌取扱い規約改訂第 3 版」から PR 判定は NC 判定となった。

本維持療法比較試験において、無再発生存率は、維持療法なし群と比較して維持療法群で高い傾向であったものの、有意に高い結果ではなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の安全性に関する重大な措置に該当する報告はなかった。研究報告は31件報告され、これらのうち、21件は海外文献、10件は国内文献に基づく報告であり、ウシ結核に関する報告が10件と最も多く、他はライター症候群、局所性のBCG感染、萎縮膀胱、関節炎等に関する報告であった。これらウシ結核、ライター症候群、結核性前立腺炎、萎縮膀胱、関節炎等は、添付文書の「使用上の注意」の項で注意喚起を行っている。研究報告された事象のうち、「使用上の注意」の項から予測できない未知の事象は、播種性血管内凝固、横紋筋融解、膀胱腺腫、シェーグレン症候群、ぶどう膜炎、精子形成異常、ヘノッホ・シェライン紫斑病であったが、報告件数が少なく本剤との因果関係を特定することが困難であること等から、注意喚起不要と判断した。

有効性に関する措置報告及び研究報告はなかった。

再審査期間終了時から令和3年3月8日までの期間に、国内において安全性及び有効性に関する重大な措置に関する報告はなかった。

また、再審査期間終了時から令和3年3月8日までの期間に、機構へ報告した外国措置報告は1件、研究報告は8件であり、表9のとおりであった。外国措置報告については本剤では既知の副作用であった。また、研究報告については同一の問題点に関して複数の研究報告を入手した事例はなく、添付文書の改訂等の明確な根拠とはなりえる報告もなかった。このため、現時点では添付文書の改訂等の必要はないと評価し、今後同様の情報の収集、評価に努めることとする。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	BCG-medacにおいて、BCG治療終了後何年にもわたって再発する可能性があることを確実に伝えるため、患者情報カードを製品に添付（ドイツ及びフランス）
研究報告	① 未知の副作用報告3件（国内、デンマーク及びアメリカ各1件） ② BCG膀胱内注入療法の生殖器への影響2件（イタリア及びインド各1件） ③ スタチン系薬剤との相互作用1件（ベルギー） ④ 2型糖尿病を合併する患者における有効性1件（イタリア） ⑤ BCG膀胱内注射療法の有効性・安全性における年齢の影響1件（国内）

7. 承認条件

承認条件について、申請者は以下のように説明した。

承認時に以下が承認条件とされた。

- ・本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査を実施し、その結果を報告すること。
- また、TURBT 実施後の本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、本剤と他の適当な類似薬との比較臨床試験を行い、その結果を報告すること。

承認条件に基づき、①TURBT 実施後の表在性膀胱癌患者の補助療法比較試験、及び②表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者の維持療法比較試験を適切に実施し、本剤の効能・効果、用法・用量を含めて、特に対応が必要と考えることはなく、承認内容のとおり、市販後においても本剤の有効性及び安全性が確認された。

8. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。また、承認条件の実施状況について、①TURBT 実施後の表在性膀胱癌患者の補助療法比較試験、及び②表在性膀胱癌患者及び膀胱上皮内癌患者の維持療法比較試験において、本剤の有効性及び安全性が検討され、結果が報告されたことから、承認条件については対応されていると判断した。

以上