



\*\*2012年10月改訂（第11版）  
\*2012年1月改訂

|            |               |
|------------|---------------|
| 日本標準商品分類番号 |               |
| 876391     |               |
| 承認番号       | 21900AMX01798 |
| 薬価収載       | 2002年12月      |
| 販売開始       | 2003年10月      |
| 用法追加       | 2010年8月       |
| 国際誕生       | 1988年3月       |

1012-03103 D0329603

貯法：2～8℃に遮光して保存

有効期間：検定合格日から2年（最終有効年月日はバイアル及び外箱に表示）

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

## その他の生物学的製剤

### 抗悪性腫瘍剤

# イムシスト<sup>®</sup>膀胱用81mg

## IMMUCYST<sup>®</sup>

乾燥BCG膀胱内用（コンノート株）

SANOFI

### 【警告】

1. 本剤は弱毒化した牛型結核菌生菌であり、感染の可能性がある。米国で実施された本剤の膀胱内投与による臨床試験で、播種性BCG感染による死亡例が報告されている。したがって、**経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）、生検、又はカテーテル挿入により外傷を生じた場合は回復状況を観察し、少なくとも14日間の間隔をあけて投与すること。**また、本剤の投与は緊急時に十分措置できる医療施設及び膀胱癌の治療に十分な経験を持つ医師のもと、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ使用すること。
2. 海外市販後報告及び類薬でアナフィラキシーショック又はアナフィラキシー様症状に起因したと考えられる死亡例が報告されている。このような症状があらわれた場合は本剤の投与を中止し、直ちに抗ヒスタミン剤又はステロイド剤の投与とともに抗結核剤による治療を行うこと。〔「4. 副作用」の項参照〕
3. 本剤は生菌製剤であり、海外において、院内感染が報告されているため、十分注意し適切に取扱うこと。〔「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「8. 適用上の注意」の項参照〕

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. AIDS、白血病、悪性リンパ腫等併発疾患又は抗腫瘍療法（例えば細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤、放射線療法）により、免疫抑制状態にある患者、先天性又は後天性免疫不全の患者〔免疫応答の低下により本剤の効果を減弱させる可能性があり、さらに播種性BCG感染を招くおそれがある。〕
2. HIVキャリア及び免疫抑制量のステロイド剤又は他の免疫抑制剤を投与している患者〔免疫応答の低下により本剤の効果を減弱させる可能性があり、さらに播種性BCG感染を招くおそれがある。〕
3. 活動性の結核症が明らかな患者〔重篤な副作用又は病状の悪化を招くおそれがある。〕
4. 原因が特定されていない熱性疾患、細菌性尿路感染症、肉眼的血尿のある患者〔重篤な副作用又は上記症状の悪化を招くおそれがある。〕
5. BCG全身性過敏症反応の既往がある患者〔重篤な副作用を招くおそれがある。〕
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

##### (1) イムシスト膀胱用81mg

| 成分   |                                      | 1バイアル中の分量 |
|------|--------------------------------------|-----------|
| 有効成分 | 生きたカルメット・ゲラン菌（BCG）・コンノート株（乾燥菌体重量として） | 81mg      |
| 添加物  | L-グルタミン酸ナトリウム水和物                     | 166mg     |

##### (2) 添付溶解液

| 成分  |                                  | 1バイアル(3mL)中の分量 |
|-----|----------------------------------|----------------|
| 添加物 | 塩化ナトリウム<br>pH調節剤2成分<br>ポリソルベート80 | 0.75mg         |

#### 2. 製剤の性状

イムシスト膀胱用81mgは、白色～微黄白色の凍結乾燥製剤（無菌製剤）である。添付溶解液を加えるとき、白色～淡黄色の混濁した液剤となる。

|      |         |
|------|---------|
| pH   | 6.8～7.2 |
| 浸透圧比 | 1.0～1.2 |

（浸透圧比：日局生理食塩液に対する比）

### 【効能又は効果】

表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌

#### 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

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

### 【用法及び用量】

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

表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌

尿道カテーテルを膀胱に無菌条件下に挿入し、残尿を排

出後にBCG希釈液を緩徐に注入し、可能な限り2時間膀胱内に保持するよう努める。これを通常週1回8週間繰り返す。

#### 表在性膀胱癌

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

#### 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤を3mLの添付溶解液で懸濁し、細かく均一な懸濁液になるまで、バイアルを静かに10~20回振盪する。泡立っていると正確な用量の吸引ができなくなるため、泡立ちは避けること。菌が均一に分散するよう、本剤の懸濁は必ず添付溶解液で行うこと。バイアルから懸濁液の全量を注射筒に吸引し、日局生理食塩液40mLで更に希釈し、再度静かに振り混ぜ均一なBCG希釈液を調製する。これを1回投与量とする。
2. 本剤は膀胱内注入にのみ使用し、経皮接種又はいかなる経路（皮内、皮下、筋肉内、静脈内等）にも投与しないこと。
3. 他の疾患のため抗菌剤療法を行っている患者は、その療法が終わるまで本剤の投与を延期すること。
4. 投与時：本剤の投与に際しては、尿路粘膜を損傷しないように、また、尿路感染に十分注意すること。
5. 投与速度：本剤の注入は急速には行わず、ゆっくりと行うこと。
6. 投与直後：薬剤を膀胱全体に接触させるため、最初の15分間は患者に伏臥させること。その後は起き上がってもよい。
7. 排尿時：生菌製剤であり、尿の飛散を防ぐため、座位で行うことが望ましい。
8. 排尿処理：本剤注入後の最初の排尿は、適当な容器（蓄尿容器等）に採り、BCG感染のおそれがないよう消毒した後、廃棄すること。消毒の方法としては、排尿に半量の10%次亜塩素酸ナトリウム液（ハイポライト等）を加えて15分間置いておく方法などがある。
9. BCGの排出を促進するため、投与後は適当な飲水等を指導することが望ましい。

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)結核既往歴のある患者又はツベルクリン反応強陽性の患者〔本剤に対する応答が激しくあらわれるおそれがある。〕
- (2)薬剤アレルギーを起こしたことのある患者
- (3)膀胱容量の少ない患者〔強度の膀胱炎症状、萎縮膀胱があらわれるおそれがある。〕
- (4)動脈瘤等の血管手術既往歴のある患者〔海外におい

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

- (5)膀胱尿管逆流現象（VUR）を有する患者〔全身性副作用や上行性の播種性感染のリスクが高まるおそれがある。〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、症状、使用方法及び投与期間、予想される副作用の内容並びに問題のある副作用発生時の担当医師への報告の必要性等についてよく説明し、理解を得た後に使用すること。
- (2)本剤の投与に先立つ尿道カテーテルの挿入は尿路系に損傷を与えないよう、十分に注意して行うこと。もし、誤って損傷が生じた場合、本剤の注入は、少なくとも14日間の間隔をあけて行うこと。肉眼的血尿が認められる場合も投与を延期し、回復を確認してから投与すること。また、尿路感染に十分注意すること。
- (3)本剤の使用によりツベルクリン反応が陽転又は増強されることがある。ツベルクリン反応は結核症の診断補助となるため、本剤の使用開始に先立ちツベルクリン反応試験を実施しておくことが望ましい。
- (4)毎回の注入前後に副作用症状の有無と程度を確認すること。
- (5)患者に対して、発熱（体温とその持続時間）、悪寒、倦怠感、インフルエンザ様症状や関節痛、咳嗽、皮疹などに注意し、もしこれらの症状及び重篤な泌尿器における副作用、例えば強度の排尿痛、頻尿、排尿困難があらわれた場合には直ちに医師に報告するよう指導すること。
- (6)本剤の繰り返し投与により、頻尿、排尿痛などの膀胱刺激症状や発熱などの全身症状が増強することがあるので、特にTURBT後の補助療法において本剤を長期間投与する際は十分注意すること。また、これらの症状が認められた場合は必要に応じて休薬するなど適切な処置を行うこと。

#### 3. 相互作用

##### (1)併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法                             | 機序・危険因子  |
|--|---------------------------------------|--|
| 免疫抑制剤<br>免疫抑制量のステロイド剤<br>抗癌療法（細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等） | 播種性BCG感染を招くおそれがある。また、本剤の効果が減弱することがある。 | 免疫抑制的治療によりBCG生菌に対する患者の免疫機能が低下し、播種性BCG感染の危険性が高まるおそれがある。また、免疫応答の低下により効果を減弱させる可能性がある。 |

##### (2)併用注意（併用に注意すること）

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

#### 4. 副作用

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

##### (1) 重大な副作用

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

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

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

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

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

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

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

と。また、必要に応じてステロイド剤の投与を行うこと。

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

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

注1) 外国での市販後等の報告であり頻度不明

##### (2) その他の副作用

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

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

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

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

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



## 5. 高齢者への投与

高齢者での副作用については、特に高率に発現する傾向はみられていない。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には本剤による治療中は避妊させること。[本剤の動物における生殖試験は実施されておらず、妊娠の継続にも問題があり、胎児への影響も不明である。]

(2)授乳中の婦人には投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[本剤が乳汁中に排泄されるかは不明であるが、多くの薬剤がヒトの乳汁中に排泄される。また本剤は乳児に重大な有害反応を起こす可能性がある。]

## 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

## 8. 適用上の注意

(1)海外において医療従事者の針刺し事故等によるBCG感染が報告されている。また、BCGと同じ安全キャビネット内で調製された抗悪性腫瘍注射剤の全身化学療法を受けた免疫抑制状態の患者に対し、院内感染が起こった事例が報告されている。

(2)本剤は生菌製剤であるので無菌的技法で使用すべきであり、本剤の取扱い時にはゴム手袋及びマスクをつけること。

(3)調製時に誤って手指等の外傷に本剤が接触したときは、受傷後直ちに血液を押し出し、大量の水で洗浄する。接触部を直ちにアルコール又は0.2～1%次亜塩素酸ナトリウム液等で消毒すること。万一、感染を示すような所見が認められた場合は、抗結核剤療法を行うなど適切な処置を行うこと。

(4)本剤と接触したすべての容器、器具等は高圧蒸気滅菌又は、煮沸消毒か適切な消毒液等に浸し、消毒した後廃棄すること。

(5)バイアルからゴム栓を外さないこと。

(6)希釈した溶液は速やかに使用すること。なお、調製後保存する必要がある場合は、冷暗所(2～8℃)に遮光保存し、懸濁から2時間以内に投与すること。

## 【薬物動態】

本剤を膀胱内注入した場合、正常な膀胱粘膜にはほとんど付着せず、尿中に排泄される。

## 【臨床成績】

国内で行われた臨床成績の概要は次のとおりである。

〈第Ⅰ-Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験〉

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

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

CR：(表在性膀胱癌)腫瘍の完全消失  
(膀胱上皮内癌)膀胱鏡所見陰性、尿細胞診3回連続陰性

PR：腫瘍の50%以上の縮小又は60%以上の減少

## 〈第Ⅲ相試験〉

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

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

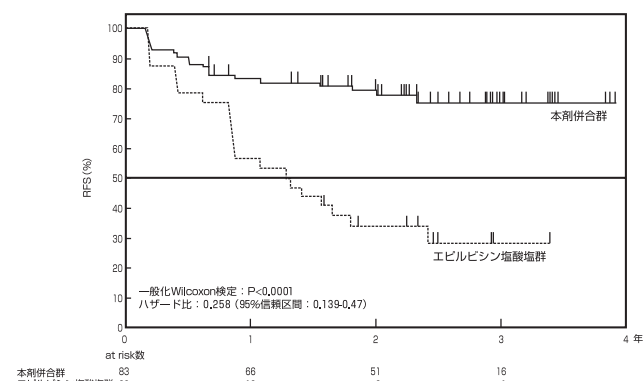


図1 無再発生存曲線(本剤併合群対エピルピシン塩酸塩群：2回目の中間解析結果)

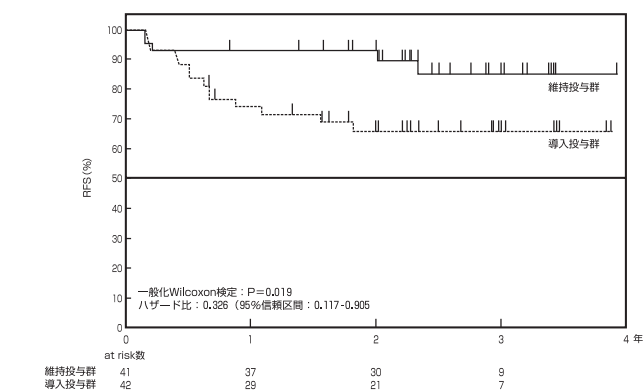


図2 無再発生存曲線(維持投与群対導入投与群：2回目の中間解析結果)

## 【薬効薬理】

### 1. 抗腫瘍作用

(1)マウス膀胱移行上皮癌細胞株MB49あるいはMBT-2を本剤と混合して皮下移植することにより、腫瘍の増殖及び生着が抑制された。

(2)マウスの膀胱内壁を塩酸で処理しMB49細胞を膀胱内に注入して作製したマウス膀胱癌モデルにおいて、本剤を癌細胞移植2日後に膀胱内に注入することによって生存期間の有意な延長が認められた。



## 2. 作用機序

明確な作用機序は解明されていないが、本剤は細胞外基質蛋白質フィブロネクチンとの接着<sup>1)</sup>を介して腫瘍細胞やマクロファージなどに取り込まれ、マクロファージやTリンパ球などの免疫担当細胞を活性化する<sup>2)</sup>。これら活性化した免疫担当細胞は直接的に癌細胞を傷害するとともに抗腫瘍性サイトカイン（腫瘍壊死因子、インターフェロン- $\gamma$  など）を分泌して癌細胞を傷害する。本剤は、ヒト膀胱癌細胞に直接的に殺細胞作用を示さないことから、上記の様な免疫反応の誘導によって、膀胱癌細胞に抗腫瘍効果を示すと推測されている。

### 【有効成分に関する生物学的知見】

一般名：BCG・コンノート株

Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)・  
Connaught strain

性状：弱毒化した牛型結核菌生菌であり、抗酸性桿菌で、コード形成を示す。

### 【承認条件】

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

### 【包装】

1バイアル（添付溶解液付）

### 【主要文献】

- 1) Hudson, M. A., et al. : Cancer Res., **50**, 3843, 1990  
[IMU0589]
- 2) 藤井秀二 他 : Biotherapy, **17**(2), 167, 2003  
[IMU0234]

### \*\*【文献請求先】

サノフィ株式会社  
コールセンター くすり相談室  
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号  
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

\*\*製造販売：

**サノフィ株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

提携：

**SANOFI PASTEUR** 