

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤・リンパ管腫治療剤

ピシバニール[®]注射用0.2KE

ピシバニール[®]注射用0.5KE

ピシバニール[®]注射用1KE

ピシバニール[®]注射用5KE

PICIBANIL[®]

剤形	注射剤				
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）				
規格・含量	1バイアル中				
	ピシバニール注射用	0.2KE	0.5KE	1KE	5KE
	凍結乾燥粉末	0.56mg	1.4mg	2.8mg	14mg
	乾燥菌体として	0.02mg	0.05mg	0.1mg	0.5mg
	懸濁用溶解液 1アンプル中：日局生理食塩液 2mL				
一般名	和名：該当しない 洋名：該当しない				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日	
	0.2KE	2006年8月17日	2006年12月8日	1975年10月1日	
	0.5KE	2006年8月17日	2006年12月8日	1975年10月1日	
	1KE	2006年8月17日	2006年12月8日	1975年10月1日	
	5KE	2006年8月17日	2006年12月8日	1975年10月1日	
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/				

本 I F は 2018 年 6 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新 の 添付 文書 情報 は、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 ホーム ページ <http://www.pmda.go.jp/> にて ご 確認 ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[I Fの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I F の発行】

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておくなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1. 効能又は効果	8
1. 開発の経緯	2. 用法及び用量	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	3. 臨床成績	8
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 一般名	2. 薬理作用	12
3. 構造式又は示性式	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移・測定法	13
5. 化学名（命名法）	2. 薬物速度論的パラメータ	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3. 吸収	13
7. CAS登録番号	4. 分布	13
III. 有効成分に関する項目	5. 代謝	14
1. 物理化学的性質	6. 排泄	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7. トランスポーターに関する情報	15
3. 有効成分の確認試験法	8. 透析等による除去率	15
4. 有効成分の定量法	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目	1. 警告内容とその理由	16
1. 剤形	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	16
2. 製剤の組成	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
3. 注射剤の調製法	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5. 慎重投与内容とその理由	16
5. 製剤の各種条件下における安定性	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
6. 溶解後の安定性	7. 相互作用	16
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8. 副作用	17
8. 生物学的試験法	9. 高齢者への投与	21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
10. 製剤中の有効成分の定量法	11. 小児等への投与	21
11. 力価	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
12. 混入する可能性のある夾雑物	13. 過量投与	21
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報		
14. その他		
V. 治療に関する項目		

14. 適用上の注意	22
15. その他の注意	22
16. その他	22

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

X I. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

X III. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ピシバニールは、溶血性レンサ球菌ストレプトコックス・ピオゲネス（A群3型）Su株をベンジルペニシリンカリウムの存在下、一定条件で処理し、凍結乾燥した菌体制剤である。

ピシバニールは、金沢大学岡本ら¹⁾が溶血性レンサ球菌の抗腫瘍効果に着目して開発したもので、開発当初その作用は腫瘍に対する直接障害作用と考えられていたが、その後の研究から、宿主の抗腫瘍免疫能を賦活する作用が主体であることが認められた。

ピシバニールは、1975年1月に抗悪性腫瘍剤として製造承認を受けた。その後、1989年12月の再評価結果を受け、「胃癌（手術例）患者及び原発性肺癌患者における化学療法との併用による生存期間の延長」、「消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少」、「他剤無効の、頭頸部癌（上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌）及び甲状腺癌」と効能・効果が改定された。

1987年、荻田ら²⁾によってリンパ管腫に対する腫瘍消失効果が報告されて、1993年11月に希少疾病用医薬品の指定を受け、1995年1月に「リンパ管腫」の効能・効果が追加承認された。2008年10月には、「リンパ管腫」につき薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果が通知され、安全性及び有効性について再確認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 我が国で開発された、溶血性レンサ球菌ストレプトコックス・ピオゲネス（A群3型）Su株の凍結乾燥菌体制剤である。
2. 宿主の抗腫瘍免疫能を賦活する作用が報告され、Th1タイプサイトカイン（IL-12、IFN- γ ）やIL-1、IL-2、TNF- α の産生、Natural killer活性の増強が認められている（*in vitro*）。
（「VI-2（2）作用部位・作用機序」参照）
3. 化学療法と併用することにより、胃癌（手術例）患者、原発性肺癌患者の生存期間を延長させることが認められている。
（「V-3（2）臨床効果」参照）
4. 消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少効果が認められている。
（「V-3（2）臨床効果」参照）
5. 他剤無効の頭頸部癌（上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌）及び甲状腺癌に対する有効性が認められている。
（「V-3（2）臨床効果」参照）
6. リンパ管腫に対する腫瘍消失効果が認められ、希少疾病用医薬品の指定を受け承認された。
（「V-3（2）臨床効果」参照）
7. 悪性腫瘍に対する使用での副作用発現率は31.9%（26,027例中8,312例、13,092件）で、その主なものは発熱6,019件（23.1%）、注射部位疼痛2,893件（11.1%）、注射部位発赤（硬結、腫脹を含む）1,198件（4.6%）、全身けん怠感848件（3.3%）、食欲不振789件（3.0%）等であった。（副作用頻度報告終了時：1982.3）
リンパ管腫に対する使用での副作用発現率は94.6%（総症例352例中333例、1,049件）で、その主なものは発熱303件（86.1%）、注射部位腫脹279件（79.3%）、注射部位発赤210件（59.7%）、CRP上昇80件（22.7%）、白血球増加64件（18.2%）、注射部位疼痛18件（5.1%）等であった。（再審査終了時：2008.10）
また、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、急性腎障害が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ピシバニール®注射用 0.2KE

ピシバニール®注射用 0.5KE

ピシバニール®注射用 1KE

ピシバニール®注射用 5KE

(2) 洋名

PICIBANIL® Injection 0.2KE

PICIBANIL® Injection 0.5KE

PICIBANIL® Injection 1KE

PICIBANIL® Injection 5KE

(3) 名称の由来

開発略号 PC-B-45 より

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

該当しない

(2) 洋名(命名法)

該当しない

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名(命名法)

ストレプトコックス・ピオゲネス (A群3型) Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: OK-432

開発略号: PC-B-45

7. CAS登録番号

39325-01-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～類白色の凍結乾燥した粉末又は塊である。

(2) 溶解性

生理食塩液を加えて振り混ぜるとき白濁ないしわずかに白濁する。

(3) 吸湿性

有り

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

無色バイアル中、密せん状態における各保存条件下での試験結果を下表に示す。

保存条件	保存期間	試験結果	
		外観	効力試験
-20℃	36 ヲ月	変化なし	活性低下を認めない。
40℃	6 ヲ月	変化なし	活性低下を認めない。
50℃	3 ヲ月	わずかに黄変	活性低下を認めない。
紫外線（室温）	1 ヲ月	変化なし	活性低下を認めない。

3. 有効成分の確認試験法

該当資料なし（「Ⅳ-9. 製剤中の有効成分の確認試験法」参照）

4. 有効成分の定量法

ストレプトコックス・ピオゲネス Su 株乾燥菌体

ストレプトコックス・ピオゲネス Su 株乾燥菌体に日局生理食塩液を加えて調製した懸濁液中の菌体量(0.02~0.08mg/mL)と 390nm における吸光度との間に直線関係が成立することに基づき、本品中のストレプトコックス・ピオゲネス Su 株乾燥菌体量を測定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区 別

用時懸濁溶解して用いる凍結乾燥注射剤

規 格

1 バイアル中

販売名		ピシバニール注射用			
		0.2KE	0.5KE	1KE	5KE
・有効成分含有量	凍結乾燥粉末(mg)	0.56	1.4	2.8	14
	乾燥菌体として(mg)	0.02 (0.2KEに相当)	0.05 (0.5KEに相当)	0.1 (1KEに相当)	0.5 (5KEに相当)

懸濁用溶解液 1 アンプル中：日局生理食塩液 2mL

性 状

白色～類白色凍結乾燥粉末又は塊

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

添付溶解液に懸濁溶解後

pH：6.0～7.5

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中

販売名		ピシバニール注射用			
		0.2KE	0.5KE	1KE	5KE
・有効成分含有量	凍結乾燥粉末 ^{注)} (mg)	0.56	1.4	2.8	14
	乾燥菌体として(mg)	0.02 (0.2KEに相当)	0.05 (0.5KEに相当)	0.1 (1KEに相当)	0.5 (5KEに相当)

注) ストレプトコックス・ピオゲネス (A 群 3 型) Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末。製造工程において、培地成分として Todd Hewitt Broth (ウシの心臓、骨格筋、骨髄、脂肪組織、結合組織及び乳、並びにブタ由来)、牛肉 (ウシの骨格筋由来)、ペプトン N 粉末 (ウシの乳をブタのパンクレアチン (ブタ由来酵素) で処理したもの) 及びスキムミルク (ウシの乳由来) を使用している。

(2) 添加物

1 バイアル中

販売名		ピシバニール注射用			
		0.2KE	0.5KE	1KE	5KE
添加物・含有量	硫酸マグネシウム水和物(mg)	0.02	0.05	0.10	0.48
	DL-メチオニン(mg)	0.04	0.10	0.20	1.00
	マルトース水和物(mg)	17.69	17.23	8.37	1.34
	ベンジルペニシリンカリウム(単位)	540	1,350	2,690	13,470
	リン酸二水素カリウム	含有			
	水酸化ナトリウム	含有			
	塩化ナトリウム	含有			

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

1 アンプル中：日局生理食塩液 2mL

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

添付の生理食塩液で適宜懸濁溶解する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

溶解後の注射液は速やかに使用すること。

5. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	保存製剤	試験結果	
				外観	効力試験
10℃以下（禁凍結）	24 ヶ月	最終包装	0.2KE 0.5KE 1KE 5KE	白色凍結乾燥粉末	活性低下を認めない。

6. 溶解後の安定性

添付懸濁用溶解液（日局生理食塩液）中における安定性については、5℃及び25℃では、48時間保存しても効力試験の活性の低下は認めないが、37℃では、48時間後、若干の活性低下を認める結果を得ている。

紙器、添付文書等に「注意：溶解後の注射液は速やかに使用すること」と表示している。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

品名	一般名	変化
アクラシノン	塩酸アクラルピシン	直後橙黄混濁
アドリアシン	塩酸ドキシソルピシン	3h 後沈殿 直後色調変化（赤→赤橙）
イノバン	塩酸ドパミン	3h 後微濁
イホマイド	イホスファミド	経時的に pH 低下
エクザール	硫酸ビンブラスチン	3h 後沈殿
エフオーワイ	メシル酸ガベキサート	直後微濁
エンドキサン	シクロホスファミド	3h 後沈殿 経時的に pH 低下
オムニカイン	塩酸プロカイン	1～3 日でベンジルペニシリンプロカインの結晶析出
オンコピン	硫酸ピンクリスチン	6h 後沈殿
カルボカイン	塩酸メピバカイン	8h 後沈殿
キシロカイン	塩酸リドカイン	24h 後沈殿
キロサイド	シタラピン	沈殿
コスメゲン	アクチノマイシン-D	6h 後沈殿 直後着色 24h 後色調変化（黄橙→黄）

品名	一般名	変化
サイメリン	ラニムスチン	直後着色 経時的に pH 低下
スルペラゾン	スルバクタムナトリウム、セフォペラゾンナトリウム	直後着色 経時的に pH 低下
ゾピラックス	アシクロビル	経時的に pH 低下
ソリタ・T4 号	塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、ブドウ糖	6h 後沈殿
ソルダクトン	カンレノ酸カリウム	2h 後沈殿
ダウノマイシン	塩酸ダウノルピシン	直後着色 3h 後沈殿
ダカルバジン	ダカルバジン	24h 後着色（白濁→淡褐白濁）
チエナム	イミペネム、シラスタチンナトリウム	直後着色 経時的に pH 低下
ノイロトロピン特号	ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液	白濁
5-FU	フルオロウラシル	1h 後沈殿
フィルデシン	硫酸ビンデシン	24h 後沈殿
フトラフル	テガフル	直後着色 6h 後沈殿
ブレオ	塩酸ブレオマイシン	6h 後沈殿
ベストコール	塩酸セフメノキシム	24h 後色調変化（淡黄微濁→橙黄微濁）
ボスミン	エピネフリン	懸濁状態の異常（微白濁→微浮遊物） 経時的に pH 低下
マイトマイシン協和 S	マイトマイシン C	直後着色 6h 後沈殿
メイセリン	セフミノクスナトリウム	3h 後着色（白濁→淡黄白濁） 経時的に pH 低下
メソトレキセート	メソトレキサート	直後着色 6h 後沈殿
メチロン	スルピリン	3h 後沈殿
モダシン	セフトジウム	直後着色 経時的に pH 上昇
ラストット	エトボシド	直後乳濁
レペタン	塩酸ブレノルフィン	6h 後沈殿
ロイナーゼ	L-アスパラギナーゼ	6h 後沈殿 経時的に pH 上昇
ロセフィン	セフトリアキソンナトリウム	直後着色 24h 後色調変化（黄白濁→黄褐白濁）

8. 生物学的試験法

効力試験としてラット肉腫細胞の試験管内培養法を行う。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) グラム染色
- 2) 生物基準一般試験法の無菌試験法（直接法）

10. 製剤中の有効成分の定量法

- 1) ストレプトコックス・ピオゲネス Su 株乾燥菌体
 ストレプトコックス・ピオゲネス Su 株乾燥菌体に日局生理食塩液を加えて調製した懸濁液中の菌体量 (0.02~0.08mg/mL) と 390nm における吸光度との間に直線関係が成立することに基づき、本品中のストレプトコックス・ピオゲネス Su 株乾燥菌体量を測定する。
- 2) ベンジルペニシリンカリウム

局外規第四部その2 ベンジルペニシリンカリウムの力価試験(1)円筒平板法を準用する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 胃癌（手術例）患者及び原発性肺癌患者における化学療法との併用による生存期間の延長
- 消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少
- 他剤無効の、頭頸部癌（上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌）及び甲状腺癌
- リンパ管腫

2. 用法及び用量

- 胃癌（手術例）患者及び原発性肺癌患者における化学療法との併用による生存期間の延長の場合
化学療法に併用し、各投与量（KE）を添付の生理食塩液で適宜懸濁溶解して、筋肉内、皮下又は皮内投与する。通常、初回 0.2～0.5KE より開始し、患者の状態を観察しつつ、連日又は隔日 1 回の投与で 2～3 週間かけて 2～5KE まで漸増する。維持量は 1 回 2～5KE、週 1～2 回とする。
- 消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少の場合
通常、1 回 5～10KE を添付の生理食塩液で適宜懸濁溶解して、週に 1～2 回漿膜腔内投与する。
- 他剤無効の、頭頸部癌（上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌）及び甲状腺癌の場合
通常、1 回 5～10KE を添付の生理食塩液で適宜懸濁溶解して、毎日又は数日に 1 回、腫瘍内又は腫瘍辺縁部に注入する。

ただし、同日内に同一患者に対し、2 経路による投与は行わない。

○リンパ管腫の場合

本剤の投与に際しては、生理食塩液で適宜懸濁溶解して、0.05～0.1KE/mL 濃度の懸濁溶解液を調製する。通常、吸引リンパ管腫液量と同量の懸濁溶解液を局所に注入する。1 回総投与量 2KE を上限として、年齢、症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

患者によって本剤に対する発熱などの感受性が異なるため、「消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少の場合」、「他剤無効の、頭頸部癌（上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌）及び甲状腺癌の場合」についても少量投与から始め、患者の状態を観察しつつ漸増することが望ましい。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない。

（2）臨床効果

1) 化学療法との併用による生存期間の延長

①胃癌（手術例）

非治癒切除胃癌 46 例を解析対象とした無作為比較試験で、化学療法と本剤筋肉内投与(0.2KE より開始し、4 週間かけて 2KE まで漸増、以後 2KE を週 1 回投与) の併用により、化学療法単独群に比較して生存期間の延長が認められた³⁾。

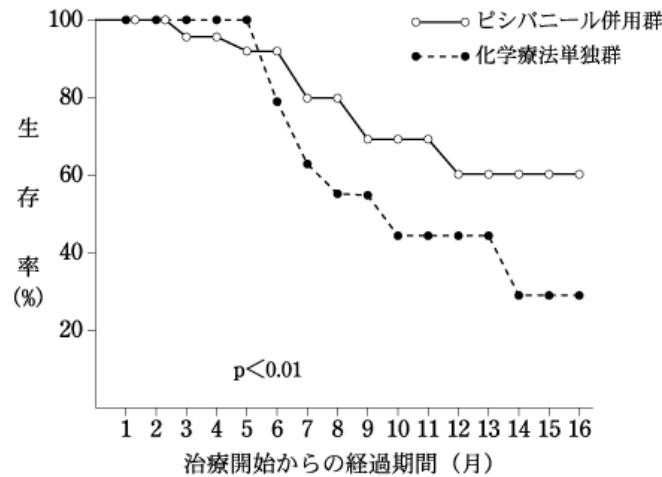


図 1：非治癒切除胃癌症例における生存曲線

3) 東海胃癌術後免疫化学療法共同研究班：癌と化学療法，3(4)：715，1976

②原発性肺癌

手術可能肺癌 311 例を対象とした無作為比較試験で、化学療法と本剤筋肉内投与（0.2KE より開始し 2.0KE まで漸増。維持量は 2.0KE を週 1 回）の併用により、化学療法単独群に比較し、生存期間の延長が認められた⁴⁾。また、非切除肺癌 73 例を解析対象とした無作為比較試験で、化学療法と本剤（筋肉内投与又は皮下投与、0.2KE より投与を開始し漸増。維持量 2.0KE）の併用により、化学療法単独群に比較し、生存期間の延長が認められた⁵⁾。

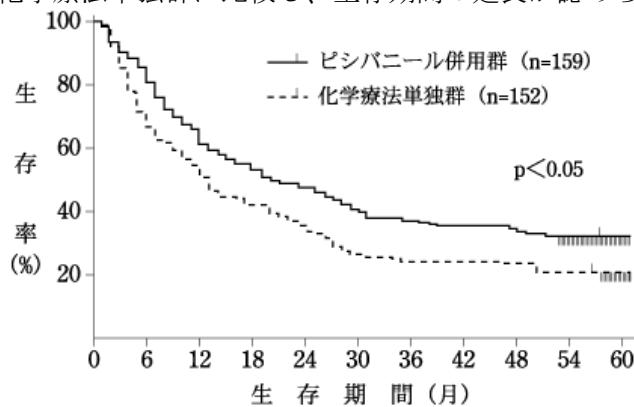


図 2：手術可能肺癌症例における生存曲線

4) Watanabe, Y., et al. : J. Biol. Response Mod., 6(2) : 169, 1987

5) 能美一政，他：広島医学，38(4)：405，1985

2) 癌性胸・腹水の減少

①消化器癌の進展、再発により腹水の貯留を来した症例 134 例に本剤を腹腔内投与したところ、76 例（56.7%）で腹水の消失が、8 例（6.0%）で腹水の減少が認められた⁶⁾。

6) Torisu, M., et al. : Surgery, 93(3) : 357, 1983

②肺癌の進展により胸水の貯留を来した症例 25 例に本剤を単独又は化学療法と併用し胸腔内投与したところ、17 例（68.0%）で胸水の消失が、6 例（24.0%）で胸水の減少が認められた⁷⁾。

7) 長尾啓一，他：癌と化学療法，6(5)：1161，1979

3) 他剤無効の頭頸部癌、甲状腺癌

各種頭頸部癌 52 例、甲状腺癌 10 例に対し、本剤を初回 5KE、以後 10KE を維持量として週 2～3 回、腫瘍内及び腫瘍辺縁部に投与し有効性が認められた⁸⁾。

癌種	評価対象例数	奏効率
頭頸部癌	52	17.3%
甲状腺癌	10	20.0%

8) 澤木修二：耳鼻咽喉科展望，32(S-6)：455，1989

4) リンパ管腫

リンパ管腫症例に対し本剤 0.5KE/10mL 又は、1.0KE/10mL を 20mL を上限として管腫内へ

局所投与し、有効性が認められた⁹⁾。

評価時期	評価対象例数	有効率
投与2ヵ月後	53	75.5%
投与6ヵ月後	48	85.4%

9) 荻田修平, 他: 日本小児外科学会雑誌, 31(1): 29, 1995

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

リンパ管腫¹⁰⁾

リンパ管腫患者 31 例を対象に、囊胞液をできるだけ廃液し、採取した囊胞液と同量の本剤 0.2KE/10mL、0.5KE/10mL、1.0KE/10mL、2.0KE/10mL のいずれかを 20mL を限度として(ただし、2.0KE/10mL は 10mL を限度とする)、原則、1~4 週以内に 2 回リンパ管腫局所に投与した。その結果、有効性は 0.5KE/10mL 群及び 1.0KE/10mL 群が他の 2 群に比較して高率であり、副作用及び臨床検査値異常の主なものの発現頻度は 4 投与群間に大きな差はなく、有用性は 0.5KE/10mL 群及び 1.0KE/10mL 群が高く評価されたことから、投与濃度 0.5KE/10mL 及び 1.0KE/10mL が推奨された。

10) 荻田修平, 他: Ther. Res., 15(8): 3285, 1994

注) 承認用法・用量(リンパ管腫の場合):

本剤の投与に際しては、生理食塩液で適宜懸濁溶解して、0.05~0.1KE/mL 濃度の懸濁溶解液を調製する。通常、吸引リンパ管腫液量と同量の懸濁溶解液を局所に注入する。1 回総投与量 2KE を上限として、年齢、症状により適宜増減する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

「V-3 (2) 臨床効果」参照

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

使用成績調査(リンパ管腫)

1995 年 2 月から 2003 年 1 月までリンパ管腫を対象とした使用成績調査を実施した。

有効性について、主治医による全般改善度「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分により評価したところ、有効性集計対象症例 252 例における有効率は 68.7% (173/252 例)、無効率は 14.3% (36/252 例)であった。患者背景が異なるため絶対的な比較は困難であるが、使用成績調査における原疾患の組織分類別の有効率及び無効率は、効能追加時までの試験の有効率及び無効率と比較して有意差は認められなかった。安全性については、「VIII-8. 副作用」参照のこと。

原疾患の組織分類	効能追加時までの試験(第Ⅲ相試験)		使用成績調査	
	有効率(症例数)	無効率(症例数)	有効率(症例数)	無効率(症例数)
囊胞状リンパ管腫	88.9% (32/36 例)	2.8% (1/36 例)	85.8% (127/148 例)	5.4% (8/148 例)
混在型リンパ管腫	75.0% (9/12 例)	16.7% (2/12 例)	45.7% (37/81 例)	21.0% (17/81 例)
海綿状リンパ管腫	—	—	33.3% (7/21 例)	52.4% (11/21 例)

有効率 = (「著明改善」 + 「改善」) / (「著明改善」 + 「改善」 + 「やや改善」 + 「不変」 + 「悪化」) × 100

無効率 = (「不変」 + 「悪化」) / (「著明改善」 + 「改善」 + 「やや改善」 + 「不変」 + 「悪化」) × 100
- : 試験対象外

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 腫瘍細胞に対する作用¹⁾

本剤は腫瘍細胞に対する直接的増殖抑制作用が認められている。

2) 生体防御反応に対する作用

本剤の投与により好中球、マクロファージ、リンパ球数の増加(ヒト¹¹⁾、好中球(ラット¹²⁾、マクロファージ(ヒト¹¹⁾、NK細胞(ヒト¹³⁾)の活性化及びCTL細胞の誘導(ラット¹⁴⁾)が認められた。更にこれら細胞の増殖、活性化に関与するIL-1、IL-2(マウス¹⁵⁾)、IL-8(ヒト¹⁶⁾)、IL-12(マウス¹⁷⁾)、IFN- γ (マウス¹⁸⁾)、TNF- α (ヒト¹⁶⁾)、G-CSF(ヒト¹⁶⁾)、GM-CSF(ヒト¹⁶⁾)等のサイトカインの産生が認められることから、主に本剤の投与によって賦活された種々の宿主の生体防御反応を介して、抗腫瘍効果を発現するものと考えられている。

3) リンパ管腫に対する作用機序^{19,20)}

本剤をリンパ管腫の局所に投与することにより炎症反応が惹起され、続いて炎症に関わるマクロファージ等の誘導や内皮細胞の透過性亢進作用を有するTNF等のサイトカインの産生が認められ、これらによりリンパ液の排出が促進され、管腔が縮小するものと考えられる(ヒト)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

実験腫瘍に対する効果

1) 自家誘発腫瘍に対する効果

マウスの自然発生腫瘍²¹⁾及びメチルコラントレン誘発腫瘍²²⁾を用いた実験で、本剤を各々腫瘍内、筋肉内に投与することにより、腫瘍増殖の抑制効果が認められた。

2) 同系腫瘍に対する効果

マウス²³⁾及びラット²⁴⁾の同系腫瘍を用いた実験で、本剤を腹腔内に投与し、それぞれ延命効果、腫瘍縮小効果が認められた。更にモルモット²⁵⁾の同系腫瘍に本剤を腫瘍内投与し、腫瘍縮小効果が認められた。

3) 化学療法との併用効果²⁶⁾

マウスのL1210腫瘍に対し、本剤を抗悪性腫瘍剤であるフルオロウラシルと併用することにより、化学療法単独群に比較して延命効果が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし

(4) 中毒域
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし

(4) 消失速度定数
該当資料なし

(5) クリアランス
該当資料なし

(6) 分布容積
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

<参考：マウス 27)>

担癌マウスに ^{14}C -ピシバニールを静脈内投与または腹腔内投与したとき、脳への放射能分布は以下のとおりであった。

投与方法	各投与後経過時間における放射能分布 (%)				
	10min	30min	2hr	4hr	24hr
i.v.	0.04	0.05	0.09	—	0.11
i.p.	—	0.02	—	0.02	0.03

Mean (n=3)

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性²⁸⁾

本剤を $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識し、患者に静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与し、シンチグラムで放射能活性を調べ、以下の結果を得た。

Patient	diagnosis	route	Organs of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ accumulation
1 K.S.	MFH*	i.v.	Liver>Lung>Spleen
2 M.Y.	lung ca.	i.v.	Liver>Lung>Spleen
3 K.T.	lymphoma	i.v.	Lung>Liver>Spleen
4 S.W.	lymphoma	i.v.	Lung>Liver>Spleen
5 K.S.	MFH*	s.c.	Local>Stomach>Kidney
6 M.Y.	lung ca.	i.m.	Local>Kidney

*malignant fibrohistiocytoma

症例 1 では、肺への集積は 1.5 分目が最高で、漸減している。肝への集積は、2.5 分目より漸増し、5 分目より一定量で安定化している。症例 3 では、肺への集積は、1 分目より多く、4.5 分目で最高となり、その後安定し、ゆっくりと漸減している。肝への集積は、5 分目で最高となり安定化している。症例 5 と 6 では、ピシバニールは、臀部に注射され、局所に留まっていた。3 時間後のシンチグラムでは、ピシバニールより遊離した free の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と考えられる放射能活性が、腎と胃に排泄されているのがみられた。

注) 静脈内投与は承認外用法である。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考：マウス²⁷⁾、ラット²⁹⁾>

非担癌マウスに¹⁴C-ピシバニールを静脈内投与したとき、投与3日目における累積放射能は、呼気46.10%、尿6.00%、糞1.32%であった。

非担癌成熟ラットに¹⁴C-ピシバニールを皮下投与したとき、尿中へは、投与24時間後までに投与放射能の約3%が排泄され、以後漸減し14日後までの放射能の累積排泄率は約12%であった。同様に糞中へは、投与24時間後までに約2%が、14日後まででは約12%が排泄された。呼気中へは、投与24時間後までに約3%が、14日後まででは約9%が排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤によるショックの既往歴のある患者
2. ベンジルペニシリンによるショックの既往歴のある患者[本剤はベンジルペニシリンを含有している。]

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

本剤又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者[本剤はベンジルペニシリンを含有している。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心疾患・腎疾患のある患者 [動物による毒性実験において、大量長期投与した場合に溶連菌感染症類似の所見（心障害、腎障害、アミロイドーシス等）がみられている。]
- (2) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、本剤はベンジルペニシリンを含有しているので抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
 - 4) 休薬期間を置いた後、投与を再開する場合には少量から慎重に投与すること。
- (2) 本剤は培地に増殖不能の生菌で、全菌体を生体に連続して投与する薬剤であるので、副作用等に十分注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

悪性腫瘍：総症例 26,027 例中 8,312 例 (31.9%) 13,092 件に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 6,019 件 (23.1%)、注射部位疼痛 2,893 件 (11.1%)、注射部位発赤 (硬結・腫脹を含む) 1,198 件 (4.6%)、全身けん怠感 848 件 (3.3%)、食欲不振 789 件 (3.0%) 等であった。(副作用頻度報告終了時：1982.3)

リンパ管腫：総症例 352 例中 333 例 (94.6%) 1,049 件に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 303 件 (86.1%)、注射部位腫脹 279 件 (79.3%)、注射部位発赤 210 件 (59.7%)、CRP 上昇 80 件 (22.7%)、白血球増加 64 件 (18.2%)、注射部位疼痛 18 件 (5.1%) 等であった。(再審査終了時：2008.10)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) **間質性肺炎**：間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 3) **急性腎障害**：急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、クレアチニンの上昇、尿量の減少等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明	5%以上	5%未満
過敏症 ^{注1)}	紫斑		そう痒感、発疹
局所反応		腫脹 ^{注3)} 、発赤 ^{注4)} 、疼痛	硬結、熱感
血液		白血球増加 ^{注5)}	血小板増加、貧血
肝臓 ^{注2)}			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇
消化器			食欲不振、悪心・嘔吐、下痢
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿量減少		蛋白尿
その他		発熱 ^{注6)} 、CRP 上昇 ^{注7)}	全身けん怠、頭痛、CK(CPK) 上昇、関節痛

注1) 副作用があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 79.3% (リンパ管腫)

注4) 59.7% (リンパ管腫)

注5) 18.2% (リンパ管腫)

注6) 23.1% (悪性腫瘍)、86.1% (リンパ管腫)

注7) 22.7% (リンパ管腫)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

悪性腫瘍（副作用頻度報告終了時までの調査）³⁰⁾

	承認時までの調査	承認時以降の調査 (1982年3月12日まで)	合計
調査症例数	1,326例	24,701例	26,027例
副作用発現症例数	740例	7,572例	8,312例
副作用発現件数	1,094件	11,998件	13,092件
副作用発現症例率	55.8%	30.7%	31.9%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
感覚器系	663(50.0)	5,725(23.2)	6,388(24.5)
発熱	621(46.8)	5,398(21.9)	6,019(23.1)
悪寒（戦慄を含まず）	38(2.9)	35(0.1)	73(0.3)
全身けん怠感	35(2.6)	813(3.3)	848(3.3)
頭痛	17(1.3)	331(1.3)	348(1.3)
関節痛	6(0.5)	7(0.03)	13(0.05)
局所反応	129(9.7)	3,093(12.5)	3,222(12.4)
注射部位の疼痛	122(9.2)	2,771(11.2)	2,893(11.1)
注射部位の発赤（硬結・腫張を含む）	41(3.1)	1,157(4.7)	1,198(4.6)
局所 Arthus の減少（+）	0	2(0.01)	2(0.01)
消化器系	138(10.4)	1,021(4.1)	1,159(4.5)
食欲不振	99(7.5)	690(2.8)	789(3.0)
悪心	25(1.9)	315(1.3)	340(1.3)
嘔吐	21(1.6)	192(0.8)	213(0.8)
下痢	17(1.3)	120(0.5)	137(0.5)
腹痛	0	74(0.3)	74(0.3)
血液	39(2.9)	34(0.1)	73(0.3)
貧血	6(0.5)	33(0.1)	39(0.1)
白血球増多	33(2.5)	1(0.004)	34(0.1)
過敏症	7(0.5)	28(0.1)	35(0.1)
発疹	4(0.3)	27(0.1)	31(0.1)
口内炎	3(0.2)	0	3(0.01)
そう痒感	0	1(0.004)	1(0.004)
肝臓	1(0.06)	18(0.07)	19(0.07)
AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	0	18(0.07)	18(0.07)
黄疸増強	1(0.06)	0	1(0.004)
その他	5(0.4)	13(0.05)	18(0.07)
ショック	2(0.2)	12(0.05)	14(0.05)
出血（潰瘍表層より）	2(0.2)	0	2(0.01)
色素沈着	0	1(0.004)	1(0.004)
乏尿	1(0.06)	0	1(0.004)

リンパ管腫（再審査終了時までの調査）

	効能追加時までの調査	使用成績調査 (1995年2月～2003年1月)	合計
調査施設数	31施設	53施設	70施設
調査症例数	94例	258例	352例
副作用等の発現症例数	93例	240例	333例
副作用等の発現件数	424件	625件	1,049件
副作用等の発現症例率	98.9%	93.0%	94.6%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
血液およびリンパ系障害	0	2(0.8)	2(0.6)
貧血	0	2(0.8)	2(0.6)
胃腸障害	3(3.2)	4(1.6)	7(2.0)
上腹部痛	0	1(0.4)	1(0.3)
下痢	1(1.1)	2(0.8)	3(0.9)
嘔吐	1(1.1)	2(0.8)	3(0.9)
流涎過多	1(1.1)	0	1(0.3)
悪心	1(1.1)	0	1(0.3)

	効能追加時までの調査	使用成績調査 (1995年2月～2003年1月)	合計
口腔内潰瘍形成	1(1.1)	0	1(0.3)
全身障害および投与局所様態	93(98.9)	238(92.2)	331(94.0)
投与部位浮腫	0	1(0.4)	1(0.3)
注射部位紅斑（注射部位発赤）	81(86.2)	129(50.0)	210(59.7)
注射部位硬結	4(4.3)	3(1.2)	7(2.0)
注射部位疼痛	14(14.9)	4(1.6)	18(5.1)
発熱	79(84.0)	224(86.8)	303(86.1)
注射部位腫脹	86(91.5)	193(74.8)	279(79.3)
けん怠感	1(1.1)	0	1(0.3)
注射部位腫瘍	1(1.1)	0	1(0.3)
圧痛	10(10.6)	0	10(2.8)
熱感	2(2.1)	0	2(0.6)
臨床検査	77(81.9)	29(11.2)	106(30.1)
アミノ・アミトランスフェラーゼ増加	1(1.1)	5(1.9)	6(1.7)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	3(3.2)	5(1.9)	8(2.3)
血中アマラーゼ増加	0	1(0.4)	1(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.1)	3(1.2)	4(1.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.4)	1(0.3)
C-反応性蛋白増加	56(59.6)	24(9.3)	80(22.7)
白血球数増加	57(60.6)	7(2.7)	64(18.2)
血小板数増加	7(7.4)	1(0.4)	8(2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	5(5.3)	0	5(1.4)
赤血球数減少	2(2.1)	0	2(0.6)
尿中蛋白陽性	3(3.2)	0	3(0.9)
代謝および栄養障害	1(1.1)	6(2.3)	7(2.0)
食欲不振	1(1.1)	5(1.9)	6(1.7)
食欲減退	0	2(0.8)	2(0.6)
神経系障害	0	2(0.8)	2(0.6)
よだれ	0	1(0.4)	1(0.3)
熱性痙攣	0	1(0.4)	1(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.1)	5(1.9)	6(1.7)
咳嗽	0	1(0.4)	1(0.3)
鼻出血	0	1(0.4)	1(0.3)
呼吸不全	0	1(0.4)	1(0.3)
喘鳴	1(1.1)	1(0.4)	2(0.6)
気管支分泌増加	0	1(0.4)	1(0.3)
皮膚および皮下組織障害	2(2.1)	2(0.8)	4(1.1)
多毛症	0	1(0.4)	1(0.3)
そう痒症	1(1.1)	1(0.4)	2(0.6)
色素沈着障害	1(1.1)	1(0.4)	2(0.6)
肝胆道系障害	1(1.1)	0	1(0.3)
肝機能異常	1(1.1)	0	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1(1.1)	0	1(0.3)
開口障害	1(1.1)	0	1(0.3)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
リンパ管腫（使用成績調査）

背景要因		総症例	副作用発現	
			症例数	症例率(%)
全体		258	240	93.0
性別	男	155	143	92.3
	女	103	97	94.2
年齢	0歳	100	94	94.0
	1～6歳	122	113	92.6
	7～14歳	30	28	93.3
	15歳以上	6	5	83.3
受診区分	入院	114	105	92.1
	外来	51	48	94.1
	入院外来	93	87	93.5
既往歴	無	231	215	93.1
	有	27	25	92.6
特異体質	無	248	230	92.7
	有	7	7	100.0
	不明	3	3	100.0
合併症	無	240	223	92.9
	有	18	17	94.4
合併症 (心肺機能)	無	247	230	93.1
	有	11	10	90.9
初発・再発	初発	249	232	93.2
	再発	9	8	88.9
罹病期間 (初発)	1ヵ月以内	39	36	92.3
	6ヵ月以内	85	80	94.1
	12ヵ月以内	31	29	93.5
	12ヵ月より長期	91	85	93.4
	期間不明	3	2	66.7
罹病期間 (再発)	1ヵ月以内	1	1	100.0
	6ヵ月以内	6	5	83.3
	12ヵ月以内	2	2	100.0
原疾患の組織分類	嚢胞状	150	142	94.7
	混在型	82	76	92.7
	海綿状	24	21	87.5
	不明	2	1	50.0
併用薬	無	145	130	89.7
	有	113	110	97.3
投与回数	1回	132	121	91.7
	2回	72	69	95.8
	3回	28	26	92.9
	4回	13	13	100.0
	5回以上	13	11	84.6
1回平均投与濃度	≤ 0.05 KE/mL	55	50	90.9
	0.05 KE/mL < ≤ 0.1 KE/mL	155	143	92.3
	0.1 KE/mL <	42	41	97.6
	不明	6	6	100.0
1回平均投与量	≤ 0.25 KE	41	36	87.8
	0.25 KE < ≤ 0.5 KE	63	58	92.1
	0.5 KE < ≤ 1.0 KE	124	116	93.5
	1.0 KE < ≤ 2.0 KE	27	27	100.0
	不明	3	3	100.0

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤によるショックの既往歴のある患者
2. ペンジルペニシリンによるショックの既往歴のある患者 [本剤はベンジルペニシリンを含有している。]

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

本剤又はペニシリン系抗生物質に対し過敏性の既往歴のある患者 [本剤はベンジルペニシリンを含有している。]

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (2) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

重要な基本的注意

- (1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、本剤はベンジルペニシリンを含有しているため抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
 - 4) 休薬期間を置いた後、投与を再開する場合には少量から慎重に投与すること。
- (2) 本剤は培地に増殖不能の生菌で、全菌体を生体に連続して投与する薬剤であるので、副作用等に十分注意すること。

重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

その他の注意

本剤の局所又は漿膜腔内への大量投与により遅延性ショック（1～数時間後）があらわれたとの報告がある。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1) 調製時

懸濁用溶解液は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。

(2) 投与時

1) 筋肉内又は皮下投与により注射部位に疼痛、発赤、硬結をみることがある。繰り返し注射する場合には、同一部位の反復注射は避けること。

2) **リンパ管腫への投与**にあたっては下記の点に注意すること。

①腫脹等の局所反応、発熱、白血球増加等の発現が高頻度のため、投与後は患者状態を十分観察すること。

②投与後の腫脹により、投与部位（特に頸部）によっては気管圧迫、喘鳴の可能性があるため、投与量は必要最小限度にとどめ経過観察を十分行うこと。

(3) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

3) 乳幼小児に適用する場合は必要最小限度にとどめること。

15. その他の注意

本剤の局所又は漿膜腔内への大量投与により遅発性ショック（1～数時間後）があらわれたとの報告がある³¹⁾。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

自発運動、中枢作用、脳波、呼吸、循環系への影響、内臓血管透過性、尿量、尿中電解質量、lysosome enzyme の release、腸管運動、子宮運動などに変化はなく、皮膚、腹腔内壁、眼粘膜に対する刺激作用もほとんど認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (KE/kg)

動物	性別	静脈内	腹腔内	皮下
マウス ³²⁾	♂	245	1250	2380
	♀	255	1400	1970
ラット ³²⁾	♂	250	1750	4310
	♀	260	1600	4050
幼若ラット	♂	—	—	250~1000*
	♀	—	—	250~1000*
幼若イヌ	♀	—	—	100~500*

*概略致死量

(2) 反復投与毒性試験

ラットに1ヵ月間各投与量を連日投与する試験で、死亡例は静脈内 225KE/kg、腹腔内 600KE/kg でみられたが、皮下 1000KE/kg ではみられなかった。3 投与経路とも大量投与群に赤血球数、血色素量の減少及び白血球増多が顕著であった。

また、幼若ラット (7~8 日齢) 及び幼若イヌ (25~27 日齢) に 0.5、5、50KE/kg を週 1 回、4 週間皮下投与したとき、投与部位の炎症性変化を主体とした種々の変化が認められた。その結果、無毒性量は、幼若ラットにおいて 0.5KE/kg、幼若イヌにおいて 0.5KE/kg 未満と結論した。イヌ³³⁾における 12.5KE/kg 以下の 6 ヶ月間連続皮下投与では死亡例はなかった。2.5KE/kg 以上における異常は、体重増加抑制、摂餌量減少、発熱、貧血、白血球数増加のほか、投与部位に炎症性変化と疼痛を訴える動作が認められた。また、12.5KE/kg 投与で、試験後半に、尿中へ赤血球の混入がみられた。

(3) 生殖発生毒性試験

本剤を妊娠ウサギ (3KE/kg まで静脈内、13KE/kg まで皮下)、妊娠ラット (160KE/kg まで腹腔内及び皮下) に投与³⁴⁾した結果、胎児に対する催奇性、胚致死作用及び妊娠母体に対する影響はみられず、またラット繁殖試験³⁵⁾でも、妊娠、分娩、哺育に対し、次々世代まで影響はみられなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性³⁶⁾

ウサギに本剤を筋肉内投与した場合、組織学的には、5~24 時間後に多核白血球浸潤、充出血、浮腫等の炎症反応を伴うのが特徴的で、1KE/匹では限局的に、5KE/匹ではやや拡大してみられた。3~7 日後には組織球の著明な浸潤、血管新生、筋繊維の再生が、12~14 日後には

修復が進展し、組織球、リンパ球、形質細胞浸潤と瘢痕肉芽織の形成等が観察された。

2) 発熱性³⁷⁾

ウサギに本剤 0.3KE/kg の静脈内投与を行った場合、3~5 時間後にピークを示す著しい発熱がみられた。同量の筋肉内投与では、発熱はほとんどなく、1.5KE/kg 以上では軽度に認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年（包装に表示の有効期間内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

10℃以下、凍結を避けて保存する。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ－1 4. 適用上の注意」参照

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調、デザイン等に注意し、取り違えないこと。

5. 承認条件等

<希少疾病用医薬品に指定について>

効能・効果のうち、「リンパ管腫」について希少疾病用医薬品に指定されている。

（平成5年11月15日付厚生省薬務局長通知 薬発第968の2号）

6. 包装

0.2KE 5バイアル

0.5KE 5バイアル

1 KE 1、5バイアル

5 KE 1、5バイアル

7. 容器の材質

本体の容器（無色透明バイアル）：

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム ゴム栓：ゴム バイアル：ガラス

添付懸濁用溶解液の容器（無色透明アンプル）：

アンプル：ガラス

8. 同一成分・同効薬

なし

9. 国際誕生年月日

1975年1月20日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ピシバニール注射用 0.2KE	2006年8月17日	21800AMX10780
ピシバニール注射用 0.5KE	2006年8月17日	21800AMX10781
ピシバニール注射用 1KE	2006年8月17日	21800AMX10782
ピシバニール注射用 5KE	2006年8月17日	21800AMX10783

<参考：旧販売名>

旧販売名	承認年月日	承認番号
ピシバニール 0.2KE	1975年1月20日	15000EZZ00718
ピシバニール 0.5KE	1975年1月20日	15000EZZ00719
ピシバニール 1KE	1975年1月20日	15000EZZ00720
ピシバニール 5KE	1975年1月20日	15000EZZ00721

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	参考：旧販売名薬価基準収載年月日
ピシバニール注射用 0.2KE	2006年12月8日	1975年9月22日（ピシバニール 0.2KE）
ピシバニール注射用 0.5KE	2006年12月8日	1975年9月22日（ピシバニール 0.5KE）
ピシバニール注射用 1KE	2006年12月8日	1975年9月22日（ピシバニール 1KE）
ピシバニール注射用 5KE	2006年12月8日	1975年9月22日（ピシバニール 5KE）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

変更年月日	変更内容
1979年3月13日	投与方法の追加（筋肉内または皮下投与）
1990年2月1日	効能・効果ならびに用法・用量の変更（再評価結果に基づく変更） <変更後の効能・効果> 「胃癌（手術例）患者及び原発性肺癌患者における化学療法との併用による生存期間の延長」 「消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少」 「他剤無効の、頭頸部癌（上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌）及び甲状腺癌」
1995年1月20日	効能・効果ならびに用法・用量の追加（リンパ管腫）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果（リンパ管腫以外）

再評価結果通知年月日：1989年12月20日

製造承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

再審査結果（リンパ管腫）

再審査結果通知年月日：2008年10月3日

薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

14. 再審査期間

リンパ管腫：1995年1月20日～2005年1月19日（希少疾病用医薬品）

リンパ管腫以外の効能効果：該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ピシバニール注射用 0.2KE	109262201	4299400D1038	620004740
ピシバニール注射用 0.5KE	109263901	4299400D2034	620004741
ピシバニール注射用 1KE	109264601	4299400D3030	620004742
ピシバニール注射用 5KE	109265301	4299400D4037	620004743

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Okamoto, H., et al. : Jpn. J. Microbiol., 11(4) : 323(1967)
- 2) Ogita, S., et al. : Br. J. Surg., 74(8) : 690(1987)
- 3) 東海胃癌術後免疫化学療法共同研究班 : 癌と化学療法, 3(4) : 715(1976)
- 4) Watanabe, Y., et al. : J. Biol. Response Mod., 6(2) : 169(1987)
- 5) 能美一政, 他 : 広島医学, 38(4) : 405(1985)
- 6) Torisu, M., et al. : Surgery, 93(3) : 357(1983)
- 7) 長尾啓一, 他 : 癌と化学療法, 6(5) : 1161(1979)
- 8) 澤木修二 : 耳鼻咽喉科展望, 32(S-6) : 455(1989)
- 9) 荻田修平, 他 : 日本小児外科学会雑誌, 31(1) : 29(1995)
- 10) 荻田修平, 他 : Ther. Res., 15(8) : 3285(1994)
- 11) Katano, M., et al. : Surgery, 93(3) : 365(1983)
- 12) Watabe, S., et al. : J. Natl. Cancer Inst., 72(6) : 1365(1984)
- 13) Uchida, A., et al. : Int. J. Cancer, 31 : 1(1983)
- 14) Hojo, H., et al. : Gann, 72(5) : 692(1981)
- 15) Ichimura, O., et al. : Int. J. Immunopharmacol., 7(2) : 263(1985)
- 16) Tsuchiya, I., et al. : Cytokine, 5(6) : 595(1993)
- 17) Fujimoto, T., et al. : J Immunol., 158(12) : 5619(1997)
- 18) Saito, M., et al. : Cell. Immunol., 78 : 379(1983)
- 19) 荻田修平, 他 : 診療と新薬, 31(11) : 1971(1994)
- 20) 土橋康成, 他 : 京都府立医科大学雑誌, 102(9) : 1055(1993)
- 21) 社内資料 : 鈴木成生, 他 : マウス自然発生乳癌に対する OK-432 の抗腫瘍効果(1969)
- 22) 社内資料 : 光井碩樹, 他 : マウスにおけるメチルコラントレン発癌に及ぼす OK-432 筋肉内投与の影響(1975)
- 23) 石田名香雄, 他 : Biotherapy, 4(2) : 155(1990)
- 24) 北川恒代 : 癌と化学療法, 2(6) : 985(1975)
- 25) 本庄三知夫 : 日本癌治療学会誌, 17(5) : 1284(1982)
- 26) Koshimura, S., et al. : Cancer Treat. Rep., 61(1) : 17(1977)
- 27) 中野英樹, 他 : 日本薬学会第3回薬物代謝と薬効毒性シンポジウム (南江堂), p.111(1971)
- 28) 土岐信博, 他 : 癌と化学療法, 9(12) : 2201(1982)
- 29) 神山 博, 他 : 診療と新薬, 31(11) : 1977(1994)
- 30) 医薬品副作用情報, No.55(昭和57年6月)
- 31) 医薬品副作用情報, No.97(平成元年7月)
- 32) 社内資料 : 野口午郎, 他 : OK-432 のマウス及びラットにおける急性毒性試験(1971)
- 33) 社内資料 : 内山智晴, 他 : イヌにおける OK-432 の慢性毒性試験—静脈内投与及び皮下投与—(1971)
- 34) 社内資料 : 杉山 修, 他 : OK-432 のウサギ及びラット胎仔に及ぼす影響について(1971)
- 35) 社内資料 : 岡本道生, 他 : OK-432 の繁殖試験(1976)
- 36) 社内資料 : 二木力夫, 他 : ピシバニール (OK-432) の局所刺激性—ウサギ筋肉内投与による検討—(1976)
- 37) 社内資料 : 内山智晴, 他 : ピシバニール (OK-432) 筋肉内投与による発熱性—ウサギにおける静脈内投与との比較実験—(1975)

2. その他の参考文献

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

PICIBANIL (台湾中外、台湾、1978 年発売)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

その他の関連資料

