

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

抗腫瘍性抗生物質

劇薬
処方箋医薬品

ブレオ[®]注射用5mg

ブレオ[®]注射用15mg

ブレオマイシン塩酸塩製剤

Bleo for Inj. 5mg・15mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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	ブレオ注射用5mg、15mg は、1 バイアル中ブレオマイシン塩酸塩を5mg (力価)、15mg (力価) 含有
一般名	和名：ブレオマイシン塩酸塩 洋名：Bleomycin Hydrochloride
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：2006年2月3日 薬価基準収載年月日：2006年6月9日 発売年月日：1969年2月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 (フリーダイヤル) FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト http://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2015 年 8 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.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 を掲載する医薬品情報提供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 A 4 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】

- ①I 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。
- ②I 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の医薬品医療機器情報提供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情報提供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かなければならない。

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. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名（命名法）……………3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………3
7. CAS登録番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………4
4. 有効成分の定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 注射剤の調製法……………5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………5
5. 製剤の各種条件下における安定性……………6
6. 溶解後の安定性……………7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………7
8. 生物学的試験法……………8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………8
10. 製剤中の有効成分の定量法……………8
11. 力価……………8
12. 混入する可能性のある夾雑物……………8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………8
14. その他……………8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
2. 用法及び用量……………9
3. 臨床成績……………10

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……………13
2. 薬理作用……………13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………15
2. 薬物速度論的パラメータ……………15
3. 吸収……………16
4. 分布……………17
5. 代謝……………19
6. 排泄……………20
7. トランスポーターに関する情報……………20
8. 透析等による除去率……………20

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……………21
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………21
5. 慎重投与内容とその理由……………22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………22
7. 相互作用……………23
8. 副作用……………24
9. 高齢者への投与……………28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………28
11. 小児等への投与……………28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………28
13. 過量投与……………28
14. 適用上の注意……………28

15. その他の注意	29	XI. 文献	
16. その他	29	1. 引用文献	36
		2. その他の参考文献	37
IX. 非臨床試験に関する項目		XII. 参考資料	
1. 薬理試験	30	1. 主な外国での発売状況	38
2. 毒性試験	31	2. 海外における臨床支援情報	39
X. 管理的事項に関する項目		XIII. 備考	
1. 規制区分	34	その他の関連資料	40
2. 有効期間又は使用期限	34		
3. 貯法・保存条件	34		
4. 薬剤取扱い上の注意点	34		
5. 承認条件等	34		
6. 包装	34		
7. 容器の材質	34		
8. 同一成分・同効薬	34		
9. 国際誕生年月日	35		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35		
11. 薬価基準収載年月日	35		
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	35		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	35		
14. 再審査期間	35		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35		
16. 各種コード	35		
17. 保険給付上の注意	35		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯^{1~3)}

ブレオマイシンは、梅沢浜夫らによって発見された抗腫瘍性抗生物質で、福岡県嘉穂郡の土壌から分離された放線菌 *Streptomyces verticillus* の培養液中に生産される^{2,3)}。1965年に発表²⁾されたが、その発見は1956年の類似物質フレオマイシンの発見⁴⁾を基礎としている。フレオマイシンは動物の実験腫瘍に対して優れた治療効果を示し、毒性も低く有望視されたが、イヌに連続静注するとき不可逆的な腎毒性が認められたため臨床応用は断念された。その後、フレオマイシンに類似する物質で腎毒性の低い新規物質の探索が続けられ、ブレオマイシンが発見された。培養液から抽出されたブレオマイシンは銅を含んだ青色であるが、脱銅により白色～帯黄色の粉末が得られ、側鎖のアミンが相異なるA成分7種とB成分6種から成る混合物である。主成分はA₂であり、製剤中には通常A₂が55～70%、副成分のB₂が25～32%含有されている。

また2004年5月31日付けで胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）の効能・効果及び用法・用量が追加承認された。

その後、2000年9月19日付医薬発第935号厚生省医薬安全局長(当時)通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に剤形と含量の表示を含めることとし、2006年2月3日に「ブレオ注射用5mg」、「同15mg」、「同30mg」*として承認された。

*30mg製剤は、2012年3月31日をもって経過措置期間が終了致しました

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

製剤上の特徴

- (1) 凍結乾燥製剤のため安定性がよい。
- (2) 主薬のみ含有し、賦形剤、添加剤などは含まない。

治療的特徴

- (1) 皮膚癌、頭頸部癌、肺癌、食道癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、神経膠腫、甲状腺癌、胚細胞腫瘍等に対して抗腫瘍効果を示す。
- (2) 免疫抑制や白血球減少などの副作用が比較的少ない。
- (3) 重篤な肺障害を呈する事があるため、総投与量は腫瘍の消失を目標とし、300mg（力価）以下とする。

ただし、胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法にあつては360mg（力価）以下とする。

安全性の特徴

総症例1,613例（承認時374例、市販後調査1,239例）における主な副作用は間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状10.2%、皮膚の硬化・色素沈着40.6%、発熱・悪寒39.8%、脱毛29.5%、食欲不振・体重減少28.7%、全身倦怠感16.0%、悪心・嘔吐14.6%、口内炎13.3%、爪の変化11.2%などであった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名
- (2) 洋名
- (3) 名称の由来

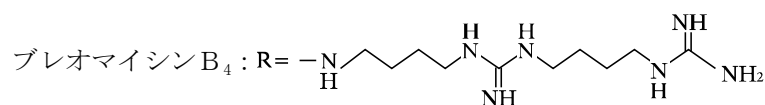
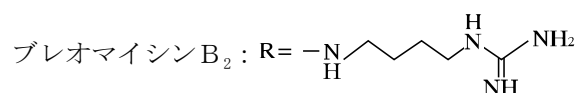
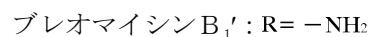
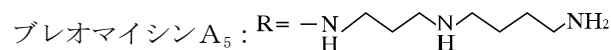
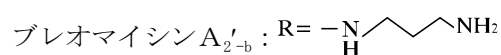
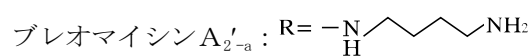
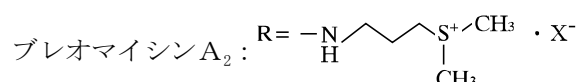
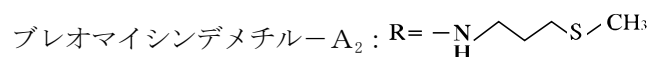
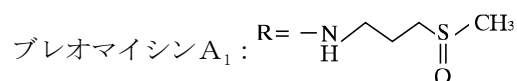
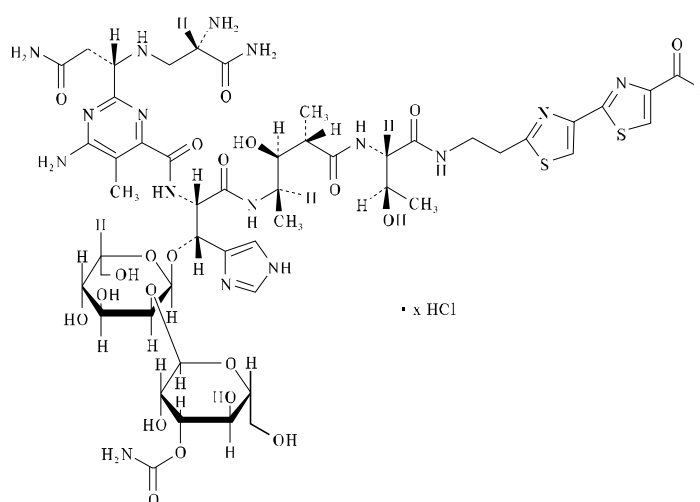
ブレオ[®]注射用 5 mg・15mg
 Bleo for Inj. 5 mg・15mg
 原薬の一般名「ブレオマイシン塩酸塩」に由来する。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)
- (2) 洋名 (命名法)
- (3) ステム

ブレオマイシン塩酸塩 (JAN)
 Bleomycin Hydrochloride
 ストレプトマイセス属の産生する抗生物質：-mycin

3. 構造式又は示性式



ブレオマイシンには、側鎖の異なるA₁～A₆、B₁～B₆、デメチルA₂、A_{2'}-a、A_{2'}-b、B_{1'}の16種類がある。そのうち主なものの構造式を塩酸塩としてp.2に示した。ブレオマイシン塩酸塩はこれらの混合物であるが、主成分はA₂であり、製剤中には通常A₂が55～70%、副成分のB₂が25～32%含有されている。

- | | |
|-----------------------|--|
| 4. 分子式及び分子量 | 分子式：C ₅₅ H ₈₄ ClN ₁₇ O ₂₁ S ₃ ·HCl (BLM-A ₂)
分子量：1487.49 (BLM-A ₂) |
| 5. 化学名 (命名法) | N ¹ -[3-(dimethylsulfonio)propyl] bleomycinamide chloride hydrochloride (IUPAC)
(ブレオマイシン塩酸塩A ₂) |
| 6. 慣用名、別名、
略号、記号番号 | 略号：BLM |
| 7. CAS登録番号 | 67763-87-5 (ブレオマイシン塩酸塩)
11056-06-7 (ブレオマイシン) |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状⁵⁾

白色ないし黄白色の粉末である。

(2) 溶解性⁵⁾

水に溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

臨界相対湿度：55%RH (30℃)

(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

一定の融点を示さない。

(5) 酸塩基解離定数⁶⁾

pKa=2.7, 4.7, 7.4, >11.5 (ブレオマイシンB₂)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：4.5～6.0 (5 mg/mL 溶液)⁵⁾

共晶点：-2℃

紫外外部吸収スペクトル：40μg/mL 溶液 (硫酸銅試液添加) で、240～243nm 及び 288～293nm において吸収の極大を示し、267～270nm において吸収の極小を示す⁵⁾。

赤外部吸収スペクトル：臭化カリ錠で、3380～3220, 2940, 1715(sh), 1650, 1635～1605, 1560～1540, 1510, 1450～1440, 1380～1365, 1250, 1090～1045, 1010(sh) cm⁻¹ に吸収の極大を示す²⁾。

2. 有効成分の各種 条件下における 安定性^{7,8)}

ブレオマイシン塩酸塩は安定な物質で、室温 (1～35℃) で2年間は力価の低下がみられない。また水溶液中でも安定で、生理食塩液中常温 (15～25℃) で少なくとも1ヵ月はほとんど力価の低下をみない。

なお、ブレオマイシンは遊離塩基の形では不安定であり単離されていない。(したがって、以下の記述において、単に「ブレオマイシン」、「ブレオマイシンA₂」等とある場合も、各種試験に使用しているのはそれらの塩酸塩である。)

3. 有効成分の確認 試験法

局外規第四部その2「ブレオマイシン塩酸塩」⁵⁾ の確認試験1及び2による。

(1) 硝酸銀試液による沈殿反応並びに生成した沈殿の希硝酸とアンモニア試液に対する溶解性試験

(2) 紫外外部吸収スペクトルの測定 (極大吸収波長：240～243nm, 288～293nm ; 極小吸収波長：267～270nm)

4. 有効成分の定量法

定量法：局外規第四部その2「ブレオマイシン塩酸塩」⁵⁾ の力価試験による。

円筒平板法 試験菌：*Mycobacterium smegmatis* ATCC607

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- | | |
|-----------------------------------|--|
| (1) 剤形の区別、外観及び性状 | 凍結乾燥法により製した用時溶解して使用する注射剤で、1バイアル中に、ブレオマイシン塩酸塩の白色ないし黄白色粉末を5mg（力価）、15mg（力価）含有する。 |
| (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 | pH：4.5～6.5（5mg（力価）/mL注射用蒸留水溶液）
浸透圧比：約1（生理食塩液5mLに1バイアルを溶解した液の生理食塩液に対する比）
安定なpH域：5付近 |
| (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 | 窒素 |

2. 製剤の組成

- | | |
|-------------------|--|
| (1) 有効成分（活性成分）の含量 | 1バイアル中に、ブレオマイシン塩酸塩5mg（力価）、15mg（力価）を含有する。 |
| (2) 添加物 | 使用していない |
| (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 | 該当しない |
| (5) その他 | 該当資料なし |

3. 注射剤の調製法

注射筒に適量（V-2.用法・用量の項参照）の生理食塩液又はブドウ糖液等の適当な注射液をとり、バイアル内に注入溶解し、これを再び注射筒内に吸引して使用する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

加速安定性試験

ブレオ注射用 15 mg (力価) /V

保存条件：25±2℃ 75±5%RH

保存期間：開始時、2、4、6 箇月

保存形態：最終包装形態

(3ロット平均)

測定実施項目		判定基準	開始時	2箇月	4箇月	6箇月
性状		白色～帯黄白色の粉末又は小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質
力価	円筒平板	90～120%	105	105	105	106
pH	5mg (力価) /mL	4.5～6.5	5.0	4.9	4.9	4.9
無菌試験		陰性	陰性	—	—	陰性
エンドトキシン(ゲル化法)		陰性	陰性	—	—	陰性
乾燥減量		9.0%以下	1.0	1.2	1.4	1.3
成分比率 HPLC法	ブレオマインA2	55～70%	63	60	59	58
	ブレオマインB2	25～32%	30	30	30	30
	ブレオマインデメチル-A2	5.5%以下	1.9	3.6	4.6	5.5
	ブレオマインA2+B2	85%以上	93	90	90	88
	その他のピーク合計	9.5%以下	5.2	6.0	5.8	6.3

IV. 製剤に関する項目

長期安定性試験

ブレオ注射用 15 mg (力価) /V

保存条件：5 ± 1℃

保存期間：3、6、9、12、18、24、30、36 箇月

保存形態：最終包装形態

(3ロット平均)

測定実施項目		判定基準	開始時	3箇月	6箇月	9箇月	12箇月
性状		白色～帯黄白色の粉末又は小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質
力価	円筒平板	90～120%	102	102	103	103	103
pH	5mg (力価) /mL	4.5～6.5	4.9	5.0	4.9	4.9	4.9
無菌試験		陰性	陰性	—	—	—	陰性
エンドトキシン(ゲル化法)		陰性	陰性	—	—	—	陰性
乾燥減量		9.0%以下	0.9	1.3	1.6	1.2	1.2
成分比率 HPLC法	ブレオマイシンA2	55～70%	64	64	64	64	63
	ブレオマイシンB2	25～32%	29	29	29	29	29
	ブレオマイシンデメタル-A2	5.5%以下	2.0	1.9	1.9	2.1	2.7
	ブレオマイシンA2+B2	85%以上	93	93	93	93	92
	その他のピーク合計	9.5%以下	5.0	4.8	5.0	4.8	4.9

測定実施項目		判定基準	18箇月	24箇月	30箇月	36箇月
性状		白色～帯黄白色の粉末又は小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質	白色で小円柱状に形成された海綿状物質
力価	円筒平板	90～120%	104	104	105	105
pH	5mg (力価) /mL	4.5～6.5	5.0	5.0	4.9	4.9
無菌試験		陰性	—	陰性	—	陰性
エンドトキシン(ゲル化法)		陰性	—	陰性	—	陰性
乾燥減量		9.0%以下	1.1	1.5	1.7	1.5
成分比率 HPLC法	ブレオマイシンA2	55～70%	63	63	63	62
	ブレオマイシンB2	25～32%	29	29	29	29
	ブレオマイシンデメタル-A2	5.5%以下	2.4	2.5	2.8	3.3
	ブレオマイシンA2+B2	85%以上	93	93	92	92
	その他のピーク合計	9.5%以下	4.9	4.8	4.8	4.9

6. 溶解後の安定性

溶解液が注射用蒸留水及び生理食塩液の場合安定であり、1カ月間は力価の低下をみない⁸⁾が、溶解後はできるだけ速やかに使用する。

7. 他剤との配合変化
(物理化学的変化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

8. 生物学的試験法	力価試験 局外規第四部その2「ブレオマイシン塩酸塩」 ⁵⁾ の力価試験を準用して、 <i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607 を試験菌とする円筒平板法により力価を測定する。
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法を準用する。
10. 製剤中の有効成分の定量法	Ⅲ-5. 有効成分の定量法の力価試験を準用する。
11. 力価	ブレオマイシン A ₂ (X ⁻ =Cl ⁻ : C ₅₅ H ₈₄ ClN ₁₇ O ₂₁ S ₃) としての量を重量 (力価) で示す ⁹⁾ 。
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

皮膚癌、頭頸部癌（上顎癌、舌癌、口唇癌、咽頭癌、喉頭癌、口腔癌等）、肺癌（特に原発性及び転移性扁平上皮癌）、食道癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、神経膠腫、甲状腺癌、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

2. 用法及び用量

1. 静脈内注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として15mg～30mg（力価）を生理食塩液又は、ブドウ糖液等の適当な静脈用注射液約5～20mLに溶解し、緩徐に静注する。発熱の著しい場合は1回量を5mg（力価）又はそれ以下とする。

2. 筋肉内注射、皮下注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として15mg～30mg（力価）を生理食塩液等の適当な溶解液約5mLに溶解し、筋注又は皮下注する。患部の周辺に皮下注射する場合はブレオマイシン塩酸塩として1mg（力価）/1mL以下の濃度とする。

3. 動脈注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として5mg～15mg（力価）を生理食塩液又はブドウ糖液等の適当な注射液に溶解し、シングルショット又は連続的に注射する。

4. 注射の頻度

1週2回を原則とし、症状に応じて1日1回（連日）ないし1週間1回に適宜増減する。

5. 総投与量

ブレオマイシン塩酸塩の総投与量は腫瘍の消失を目標とし、300mg（力価）以下とする。

ただし、胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法にあつては360mg（力価）以下とする。

6. 小児への投与

小児の胚細胞腫瘍、悪性リンパ腫に対しては、下記の用法・用量で投与する。

ブレオマイシン塩酸塩として、1回10mg～20mg（力価）/m²（体表面積）を1～4週間ごとに静脈内投与する。ただし、1回量として成人の最大用量（30mg）を超えないこと。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法における本剤の投与頻度は、原則として週1回とすること。
- (2) 本剤は副作用発現の個人差が著しく、比較的少量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分留意すること。
なお、投与にあたっては、患者の状態・症状に応じて低用量から開始すること。

V. 治療に関する項目

- (3) 総投与量は 300mg（力価）を超えないようにすること。
 なお、経路を重複して投与した場合、結果的に投与量が増加することに留意すること。
 [再評価時の結果では、間質性肺炎又は肺線維症等の肺症状は、総投与量 150mg（力価）以下 6.5%、総投与量 151～300mg（力価）10.2%、総投与量 301mg（力価）以上 18.8%と総投与量の増加に伴い発現率の増加が認められた。]
- (4) 胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を適用することにより、やむを得ず 300mg（力価）を超える場合には、間質性肺炎又は肺線維症等の肺症状の発現率が高まる可能性があるため注意すること。
- (5) 胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法（BEP 療法（ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。
- (6) ペプロマイシンを投与された患者に対するブレオマイシンの投与量は、原則として投与されたペプロマイシン量とブレオマイシン量の和をもって総投与量とすること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験成績

疾患別の有効率は以下のとおりであった。

疾 患	有 効 率
皮 膚 癌	57.4% (58/101)
頭 頸 部 癌	55.6% (69/124)
肺 扁 平 上 皮 癌	50.0% (11/ 22)
食 道 癌	70.6% (36/ 51)
悪 性 リ ン パ 腫	73.8% (31/ 42)
子 宮 頸 癌	57.1% (52/ 91)
神 経 膠 腫	41.0% (16/ 39)
甲 状 腺 癌	71.1% (32/ 45)
胚 細 胞 腫 瘍*	53.3% (32/ 60)

*小児を含む精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍の文献データによる^{10~14)}

2) 海外臨床成績

精巣腫瘍、精巣腫瘍以外の胚細胞腫瘍（卵巣、性腺外）及び悪性リンパ腫に対して本剤を含む併用化学療法（BEP療法、ABVD療法等）が汎用されており、これら併用化学療法における有効率は次のとおりである。

疾 患	有 効 率
精 巣 腫 瘍 ^{注1)}	67.6% (382/565)
卵 巣 腫 瘍 ^{注2)}	100.0% (6/ 6)
性 腺 外 腫 瘍 ^{注3)}	76.6% (36/ 47)
悪 性 リ ン パ 腫 ^{注4)}	89.9% (161/179)

注 1) 小児を含む精巣腫瘍の文献データによる^{15~20)}

注 2) 小児卵巣腫瘍の文献データによる¹⁹⁾

注 3) 小児を含む性腺外腫瘍の文献データによる^{19~21)}

注 4) 小児悪性リンパ腫の文献データによる²²⁾

3) 再評価結果（1989年）

疾患別の有効率は以下のとおりであった。皮膚癌で承認時に比し有効率は高かったが、承認後は他剤併用が主であったことが一因と考えられた。甲状腺癌では効果判定が行われたのはわずか3例であった。その他の疾患に対しては承認時とほぼ同等な成績であった。

疾 患	有 効 率
皮 膚 癌	75.5% (37/ 49)
頭 頸 部 癌	60.4% (217/359)
肺 癌	34.0% (48/141)
食 道 癌	60.0% (24/ 40)
悪 性 リ ン パ 腫	78.2% (68/ 87)
子 宮 頸 癌	54.4% (62/114)
神 経 膠 腫	61.5% (8/ 13)
甲 状 腺 癌	33.3% (1/ 3)

従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

比較臨床試験は行っていない。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

V. 治療に関する項目

2) 比較試験	該当資料なし
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)	該当資料なし
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	該当資料なし

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

ブレオマイシン硫酸塩
ペプロマイシン硫酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ブレオマイシンの作用機序は、DNA 合成阻害及び DNA 鎖切断作用である。ブレオマイシンの DNA 鎖切断作用は、鉄イオンの添加により促進され、反応系からの酸素の除去により阻害される。現在までのところ、ブレオマイシンの DNA 鎖切断作用の機序は次のように考えられている²³⁾。ブレオマイシンと二価鉄イオンとがキレートし、二価鉄ブレオマイシン錯体となる。この二価鉄ブレオマイシン錯体は、DNA と結合した状態で酸素を活性化し、活性化された酸素によって DNA が切断される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 培養癌細胞に対する作用²⁴⁾

ヒラ細胞に対する作用

HeLa S₃細胞培養のチミジン取込阻害によるブレオマイシンの DNA 合成阻止効果

	濃度 $\mu\text{g(w)}/\text{mL}$	DNA 合成%	阻止率%	実験方法
ブレオマイシン (Cu 2.8%)	0.5	90.5	9.5	ブレオマイシンの各濃度を ³ H-チミジンとともに0時間に加え、培養は9時間で終了した。
	1	62.9	37.1	
	10	33.0	67.0	
	100	10.2	89.8	

注) 数値は複数実験値の平均値及びブレオマイシン無添加の対照に対する%で表示した。

細胞分裂への影響と DNA 合成への成果とを区別するために、DNA 合成の各時期に含銅ブレオマイシン (Cu 2.8%) を添加したところ、次表から明らかなように、各時期ともに DNA 合成よりも細胞分裂に対してより強力な効果を現した。

同調培養の各時間に添加したブレオマイシンによる DNA 合成及び細胞増殖阻害

ブレオマイシン濃度 $\mu\text{g(w)}/\text{mL}$	添加時間 hours	DNA 合成		細胞分裂	
		合成%	阻害%	効果%	阻害%
ブレオマイシン (Cu2.8%) 0.5 $\mu\text{g(w)}/\text{mL}$	0	90.4	9.6	14.4	85.6
	3	91.8	8.2	32.2	67.8
	6	97.7	2.3	51.1	48.9
	9	100.0	0	74.5	25.5
実験方法	ブレオマイシンは同調培養開始後、上の各時間に添加した。DNA 合成定量のため、培養液は ³ H-チミジン (0.2 $\mu\text{C}/\text{mL}$, $4 \times 10^{-8}\text{M}$) で0時間から9時間に標識し、細胞数は培養24時間目に算定し、対照培養の成長 (0時間における管あたり 1.1×10^5 細胞 → 24時間における管あたり 2.2×10^5 細胞) を100%とした。				

注) 数値は複数実験値の平均値及びブレオマイシン無添加の対照に対する%で示した。

上記の試験結果から明らかなように、ブレオマイシンはヒラ細胞の DNA 合成を阻止し、更に低濃度でその細胞分裂を阻止する。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・ 持続時間

2) イヌの自然腫瘍に対する作用²⁵⁾

腔粘膜上にリンパ肉腫を有するイヌ（体重 10kg、5～7 歳）の 1 例に含銅ブレオマイシン A を 6 mg (w)/kg 週 2 回、総計 19 回静脈注射したところ、第 10 回注射後から腫瘍は縮小し始め、第 19 回注射時に消失した。その後 2 年間観察したが再発はみられなかった。

副作用として第 10 回注射後から、耳及び手掌の皮膚の硬化と軽度の炎症及び軽度の脱毛がみられ、第 19 回注射までこれらは進行したが、注射終了後、2 週間で回復した。

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 ²⁶⁾	静注：投与直後 筋注：投与後1時間以内
(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	癌患者8例に23～30mg（力価）を静脈内投与したときの血中濃度曲線は二相性を示し、 α 相及び β 相における半減期はそれぞれ24分及び242分であった ²⁷⁾ 。
(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

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

注射部位より

<参考>²⁸⁾

1) ウサギ

ウサギに含銅ブレオマイシン (Cu 2.8%) 2, 4 及び 10mg(w)/kg を静脈内投与したときの血清中濃度を下表に示す。含銅ブレオマイシンは、2mg(w)/kg 投与では 0.4 ~ 0.6 μ g(w)/mL 程度が 2 時間まで血清中に認められた。4 mg(w)/kg 投与では、投与後 15 分に 9.2 μ g(w)/mL でピークを示し、以後急速に減少、2 時間半で 0.9 μ g(w)/mL となった。10mg(w)/kg 投与では、投与後 30 分に 22.5 μ g(w)/mL でピークを示し、以後急速に減少、3 時間後には 2.0 μ g(w)/mL 以下となった。

ウサギに含銅ブレオマイシン (Cu 2.8%) 2~10mg(w)/kg を静脈内投与したときの血清中ブレオマイシン濃度 (μ g(w)/mL)

時 間 \ 投与量	2 mg(w)/kg	4 mg(w)/kg	10mg(w)/kg
15 分		9.2	
30 "	0.4	3.6	22.5
45 "		4.0	
1.0 時間	0.6	3.0	17.0
1.5 "	0.6	2.2	
2.0 "	0.5	2.2	2.5
2.5 "		0.9	
3.0 "			<2.0

2) イヌ

雑系成犬 (10kg) に含銅ブレオマイシン (Cu 2.8%) 10mg(w)/kg を静脈内投与したときの血清内濃度を次表に示す。第 1 回の投与によって投与 2~5 時間後に 4 ~ 5 μ g(w)/mL が認められ、21 時間後も 2.0 μ g(w)/mL 存在したが、48 時間後には証明し得なかった。第 1 回の 3 日後に第 2 回のブレオマイシン 10mg(w)/kg の静脈内投与を行うと、ピークは投与 30 分後であり、10 μ g(w)/mL が認められ、以後減少して 5 時間まで持続した。

イヌに含銅ブレオマイシン (Cu 2.8%) 10mg(w)/kg を静脈内投与したときの血清中ブレオマイシン濃度 (μ g(w)/mL)

	30分	1 時間	2 時間	5 時間	21時間	48時間
第 1 回投与			5.0	4.0	2.0	0
第 2 回 (第 1 回の 3 日後)	10	4.8	3.8	4.2		

4. 分布²⁹⁾

癌患者におけるブレオマイシンの組織内分布

陰茎癌及び子宮頸癌患者計8名にブレオマイシン 15mg (力価) を静脈内投与したとき、30 分後にはこれらの腫瘍及びその周辺正常組織中に 0.08~0.5 μ g(力価)/g の比較的高濃度に分布した。

投与後1~2時間経過すると、腫瘍内濃度はかなり低下した。いずれの患者群においても、隣接の正常組織中にはブレオマイシンを証明できなかった。

癌患者にブレオマイシン 15mg (力価) を静脈内投与したときの組織内ブレオマイシン濃度

癌の種類	投与後時間	組織内濃度		
		腫瘍内 (μ g(力価)/g)	正常組織	血中 (μ g(力価)/g)
陰茎癌	37分	0.49		0.69
陰茎癌	37分	0.25		0.86
陰茎癌*	30分	0.08		0.94
陰茎癌	24時間			
子宮癌	30分	0.50	— (子宮体部)	
子宮癌	60分	0.08	— (")	
子宮癌	120分	0.09	— (")	0.19
子宮癌	120分	—	— (")	

(1) 血液—脳関門通過性

ヒトの静脈内に投与されたブレオマイシンは、正常脳組織にはほとんど分布しない³⁰⁾。したがって、本剤は血液—脳関門を通過しないと考えられる。

<参考>³¹⁾

ブレオマイシンは、マウスにおいて、皮膚、肺に次いで脳腫瘍組織に多く取り込まれるが、正常脳組織にはほとんど取り込まれない。(脳腫瘍の場合は血液—脳関門が正常でないと考えられる。)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>²⁸⁾

妊娠 14 日齢のマウス (ICR-JCL) に含銅ブレオマイシン (Cu 2.8%) 100mg (w)/kg を腹腔内投与したときの臓器内分布を下表に示す。含銅ブレオマイシンは投与後 2 時間の羊水に 130 μ g (w)/mL、胎盤に 98 μ g (w)/g の高濃度に認められた。胎仔には 2.4 μ g (w)/g が認められた。

妊娠マウスに含銅ブレオマイシン (Cu 2.8%) 100mg (w)/kg を腹腔内投与したときの臓器内分布 (2 時間後)

		ブレオマイシン (2 匹プール)	
羊	水	130	μ g (w)/mL
胎	盤	97.6	μ g (w)/g
胎	仔	2.4	//

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

ヒトに静脈内投与されたブレオマイシンの髄液への移行はほとんどみられない³⁰⁾。

(5) その他の組織への
移行性

該当資料なし

<参考>

雄性ウサギ(2.5~3.0kg)の大腿筋肉内にブレオマイシン 15mg(力価)/kg を投与³²⁾し、1、2、3、5時間後、摘出した主要組織臓器内のブレオマイシン濃度を測定した。

投与後1時間では、腎、皮膚、軟骨の順に高濃度に分布し、次いで肺、リンパ節、脾に高値を示し、脳、肝、胃では検出されなかった。

ウサギにブレオマイシン 15mg(力価)/kg を筋肉内投与したときのブレオマイシンの組織・臓器内濃度 (μg/g)

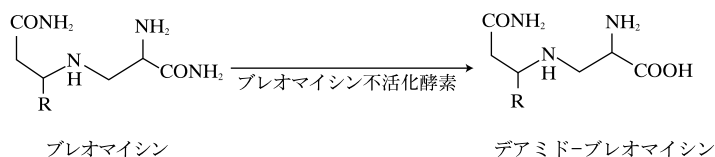
臓器		時間	1	2	3	5
脳			(-)	(-)	(-)	(-)
肺			1.56	1.67	1.98	1.53
肝			(-)	(-)	(-)	(-)
腎			10.70	9.40	4.47	1.82
脾			0.88	1.36	1.61	1.20
胃			(-)	(-)	(-)	(-)
皮	膚		10.20	6.25	1.57	(0.54)
軟	骨		3.18	3.82	3.18	2.56
頸部	リンパ節		1.18	1.02	(-)	(-)
小腸間膜	リンパ節		1.20	0.72	(-)	(-)
血	清		26.50	18.10	9.55	1.01

注) 数字は1群3羽の平均値、() 数字は1羽のみに検出された濃度

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝
経路

ブレオマイシンはほとんど代謝を受けることなく尿中に排泄されるが、一部は生体内に広く分布するアミノペプチダーゼの一種であるブレオマイシン不活化酵素により加水分解を受けてデアミド体に代謝されることが認められている^{33,34)}。



(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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

デアミドブレオマイシンの DNA 切断能はブレオマイシンの約 1% で、活性はほとんど無い³⁵⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される。

<参考>

ウサギに含銅ブレオマイシン (Cu 2.8%) 10mg(w)/kg を静脈内投与²⁸⁾したときの尿中濃度を下表に示す。投与 1 時間半後がピークで 1500 μ g(w)/mL の高濃度を示し、以後徐々に減少して 24 時間後では 5 μ g(w)/mL であった。また 24 時間までの累積排泄率は 87% であった。

ウサギに含銅ブレオマイシン (Cu 2.8%) 10mg(w)/kg を静脈内投与したときの尿中ブレオマイシン濃度

時間	尿中濃度 (μ g(w)/mL)
15 分	
30 "	800
45 "	
1 時間	790
1.5 "	1,500
2.0 "	
2.5 "	
3.0 "	
4.0 "	1,200
5.0 "	950
7.0 "	200
10.0 "	10
24 "	5

累積排泄率 87%

(2) 排泄率²⁶⁾

前記 (2) 排泄率の項参照

(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

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

【警告】

- (1) 本剤の投与により間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を呈することがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、投与中及び投与終了後の一定期間（およそ2ヵ月位）は患者を医師の監督下におくこと。

特に60歳以上の高齢者及び肺に基礎疾患を有する患者への投与に際しては、使用上の注意に十分留意すること。

労作性呼吸困難、発熱、咳、捻髪音（ラ音）、胸部レントゲン異常陰影、 $A-a\text{D}\text{o}_2$ ・ Pao_2 ・ DLco の異常などの初期症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (2) 本剤を含む抗癌剤併用療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法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、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

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) 重篤な肺機能障害、胸部レントゲン写真上びまん性の線維化病変及び著明な病変を呈する患者

[肺機能障害、線維化病変等が増悪することがある。]

- (2) 本剤の成分及び類似化合物（ペプロマイシン）に対する過敏症の既往歴のある患者

- (3) 重篤な腎機能障害のある患者

[排泄機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]

- (4) 重篤な心疾患のある患者

[循環機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]

- (5) 胸部及びその周辺部への放射線照射を受けている患者

[「7. 相互作用」の項参照]

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与 (次の患者には十分に観察を行いながら、投与量を減量するかあるいは投与間隔を延長するなど慎重に投与すること)

- (1) 肺障害の既往歴又は合併症がある患者
[間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- (2) 60 歳以上の高齢者
[間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- (3) 腎障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4) 心疾患のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (5) 胸部に放射線照射を受けた患者
[間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- (6) 肝障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (7) 水痘患者
[致命的な全身障害を起こすおそれがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(1) 間質性肺炎又は肺線維症

患者の状態の十分な観察を行い(下記 2) 参照)、捻髪音(ラ音)が初期指標となることがあるので、その発生に十分注意すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、特発性肺線維症の治療及び処置に準じ、副腎皮質ホルモンの投与と二次感染防止のために適当な抗生物質の投与を行うこと。

- 1) 間質性肺炎又は肺線維症の発現は、肺に基礎疾患を有する患者や 60 歳以上の高齢者の場合には、総投与量 150mg (力価) 以下でも発現頻度が高いので十分な注意を要する。
- 2) 本剤の投与にあたっては、発熱、咳、労作性呼吸困難等の臨床症状の観察を十分に行い、胸部レントゲン検査異常及び捻髪音(ラ音)の有無を検討し、可能な施設においては肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDo₂)、動脈血酸素分圧(Pao₂)、一酸化炭素拡散能(DLco)などの検査を行い、投与中及び投与後およそ 2 ヶ月位までについてもこれらの検査を定期的に行うこと。
- 3) A-aDo₂、Pao₂などの検査は可能な限り 1 週に 1 度測定し、A-aDo₂、Pao₂がそれぞれ 2 週連続して拡大又は低下したときには投与を中止する。具体的には A-aDo₂、Pao₂が投与前値より 10Torr 以上悪化したときは、他の臨床症状とあわせて十分な観察を行い、副作用の疑いのある場合には、直ちに投与を中止し、ステロイド等の投与を開始すること。また、DLco については投与前値の 15%以上の低下をみたときは同様の処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

なお、投与前に肺機能検査値に低下のみられる患者にやむを得ず投与を必要とする場合には、慎重に経過を観察するとともに、検査値の低下がみられたときは直ちに本剤の投与を中止すること。

- (2) 使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (3) ペプロマイシン及び他のブレオマイシン製剤の投与を受けた患者に本剤を投与した場合、毒性が相加することが考えられるので、慎重に投与すること。
- (4) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

理由：(1) の 1) については、本剤の投与により間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を呈することがあり、ときに致命的な経過をたどることがある³⁶⁾。

(3) については、本剤の同種同効品であるペプロマイシン硫酸塩でも重篤な肺症状を呈することが知られている³⁷⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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
胸部及びその周辺部への放射線照射	臨床症状： 間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。 措置方法： 「6. 重要な基本的注意」の項参照	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。

(2) 併用注意とその理由

(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
抗悪性腫瘍剤放射線照射	臨床症状： 間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状等を起こすことがある。 措置方法： 「6. 重要な基本的注意」の項参照	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。
頭頸部放射線照射	口内炎、口角炎が増悪することがある。また、咽喉頭粘膜に炎症を起こし、嚥声があらわれることがある。	ともに粘膜の炎症を誘発する作用を有する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要³⁶⁾

副作用

<概要>

総症例 1,613 例（承認時 374 例、市販後調査 1,239 例）における主な副作用は間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状 10.2%、皮膚の硬化・色素沈着 40.6%、発熱・悪寒 39.8%、脱毛 29.5%、食欲不振・体重減少 28.7%、全身倦怠感 16.0%、悪心・嘔吐 14.6%、口内炎 13.3%、爪の変化 11.2%などであった。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺炎・肺線維症** (10%) : 重篤な間質性肺炎・肺線維症を起こすことがあるので観察を十分に行い、肺泡気動脈血酸素分圧較差 ($A-aD_{O_2}$)、動脈血酸素分圧 (P_{aO_2})、一酸化炭素拡散能 (DL_{CO})、又は胸部レントゲン写真などの検査で異常が認められた場合(重要な基本的注意:(1)-3) 参照)、あるいは咳嗽、労作性呼吸困難、捻髪音(ラ音)等の肺症状があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモンの投与と適切な抗生物質等による治療を行うこと。
- 2) **ショック** (0.1%未満) : ショックを起こすことがあるので、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。(悪性リンパ腫の患者に対する1~2回目の投与時に発現することが多いので、初回及び2回目の投与量を5mg(力価)以下の量で開始し、急性反応が起こらないことを確かめた後に通常用量に増量すること。)
- 3) **出血** (2%) : 癌病巣が急速な壊死を起こし、そのために出血することがあるので注意すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用

	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹、蕁麻疹、発熱を伴う紅皮症	
皮膚	脱毛、皮膚肥厚、色素沈着、爪の変形・変色、皮膚の強皮症様変化、scratch dermatitis		
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎	口角炎	下痢
肝臓			肝障害
泌尿器			乏尿、排尿痛、頻尿、残尿感
血液	貧血、血小板減少		白血球減少
精神・神経系		頭痛	めまい
投与部位	静注		静脈壁の肥厚・狭窄 ^{注2)}
	筋注 局注		硬結
その他	発熱 ^{注3)} 、倦怠感		腫瘍部位の疼痛

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) このような場合は投与部位を変更するか、筋肉内注射すること。

注3) 発熱は投与後4~5時間あるいはさらに遅れて発現することがある。発熱と1回投与量との間には用量反応性があるので、発熱が強い場合は投与量を減量し、投与間隔を短縮するか、本剤投与前後に抗ヒスタミン剤、解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1613 例について副作用を調査した。

本剤の副作用中最も重篤とされる肺症状は 10.2% に認められた。

また、皮膚、爪及び粘膜の変化としては脱毛 (29.5%)、皮膚の硬化・色素沈着 (40.6%)、爪の変化 (11.2%) 及び口内炎 (13.3%) が、消化器系では食欲不振・体重減少 (28.7%) 及び悪心・嘔吐 (14.6%) が、その他では発熱・悪寒 (39.8%) 及び全身けん怠感 (16.0%) が高頻度に認められた。

時期		承認時	市販後調査 (昭和48年 10月15日まで)	計
副作用の種類		副作用発現件数 (%)		
肺 症 状		14 (3.7)	151 (12.2)	165 (10.2)
皮膚・ 爪及び 粘膜の 変化	脱 毛 ・ 白 髪 化	72 (19.3)	404 (32.6)	476 (29.5)
	皮 膚 硬 化 ・ 肥 厚 ・ 角 化	65 (17.4)	293 (23.6)	358 (22.2)
	皮 膚 の 色 素 沈 着	25 (6.7)	272 (22.0)	297 (18.4)
	爪 の 変 化	37 (9.9)	143 (11.5)	180 (11.2)
	発 疹、湿 疹 発 赤、紅 斑	12 (3.2)	97 (7.8)	109 (6.8)
	知 覚 異 常、そ う 痒 感、疼 痛	19 (5.1)	220 (17.8)	239 (14.8)
	口 内 炎	28 (7.5)	187 (15.1)	215 (13.3)
	口 角 炎	0	20 (1.6)	20 (1.2)
そ の 他		17 (4.5)	46 (3.7)	63 (3.9)
発 熱 ・ 悪 寒		96 (25.7)	546 (44.1)	642 (39.8)
全 身 症 状	食 欲 不 振、体 重 減 少	74 (19.8)	389 (31.4)	463 (28.7)
	全 身 け ん 怠 感	16 (4.3)	242 (19.5)	258 (16.0)
	衰 弱 ・ そ の 他	6 (1.6)	48 (3.9)	54 (3.3)
急 性 症 状	悪 心 ・ 嘔 吐	24 (6.4)	212 (17.1)	236 (14.6)
	頭 痛 ・ 頭 重	12 (3.2)	52 (4.2)	64 (4.0)
	注 射 部 位 疼 痛	2 (0.5)	19 (1.5)	21 (1.3)
	そ の 他	3 (0.8)	8 (0.6)	11 (0.7)
血 管 の 変 化 (硬 結、静 脈 炎 等)		35 (9.4)	73 (5.9)	108 (6.7)
出 血 (腫 瘍 部 壊 死 出 血 等)		4 (1.1)	28 (2.3)	32 (2.0)
排 尿 痛、頻 尿、残 尿 感		5 (1.3)	9 (0.7)	14 (0.9)
そ の 他	下 痢	0	15 (1.2)	15 (0.9)
	白 血 球 減 少 ・ 顆 粒 球 減 少	0	3 (0.2)	3 (0.2)
	赤 血 球 障 害	0	2 (0.2)	2 (0.1)
	肝 機 能 障 害	0	3 (0.2)	3 (0.2)
	そ の 他	13 (3.5)	38 (3.1)	51 (3.2)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

		再評価時 (昭和43年12月16日～昭和58年3月13日)
調 査 症 例 数		434
副 作 用 の 種 類		副作用発現件数 (%)
肺 症 状		77 (17.7)
皮膚・爪及び粘膜の変化	脱 毛 ・ 白 髪 化	88 (20.3)
	皮 膚 硬 化 ・ 肥 厚 ・ 角 化	50 (11.5)
	皮 膚 の 色 素 沈 着	34 (7.8)
	爪 の 変 化	14 (3.2)
	発 疹、湿 疹、発 赤、紅 斑	16 (3.7)
	知 覚 異 常、そ う 痒 感、疼 痛	36 (8.3)
	口 内 炎、口 角 炎	48 (11.1)
そ の 他		2 (0.5)
発 熱 ・ 悪 寒		135 (31.1)
全身症状	食 欲 不 振、体 重 減 少	64 (14.7)
	全 身 け ん 怠 感	19 (4.4)
	衰 弱 ・ そ の 他	12 (2.8)
急性症状	悪 心 ・ 嘔 吐	50 (11.5)
	頭 痛 ・ 頭 重	7 (1.6)
	注 射 部 位 疼 痛	22 (5.1)
	そ の 他	1 (0.2)
血 管 の 変 化 (硬 結、静 脈 炎 等)		11 (2.5)
出 血 (腫 瘍 部 壊 死 出 血 等)		3 (0.7)
排 尿 痛、頻 尿、残 尿 感		0
その他	下 痢	1 (0.2)
	白 血 球 減 少、顆 粒 球 減 少	31 (7.1)
	血 小 板 減 少	7 (1.6)
	赤 血 球 障 害	7 (1.6)
	肝 機 能 障 害	6 (1.4)
	そ の 他	15 (3.5)

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤及び類似化合物（ペプロマイシン）に対する過敏症の既往歴のある患者には使用しない。また、発疹、蕁麻疹、発熱を伴う紅皮症等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

60歳以上の高齢者では、間質性肺炎又は肺線維症が発現しやすいので慎重に投与すること。

[間質性肺炎又は肺線維症等の重篤な肺症状の発現率は、50歳未満 5.9%、50歳代 8.1%、60歳代 10.9%、70歳以上 15.5%と年齢が高くなるに従い高かった。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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、投与しないことが望ましい。

[動物実験(マウス、ラット)で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[授乳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

小児等への投与

小児に投与する場合には、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

総投与量の増加に従って肺副作用が発現しやすくなるので注意すること。

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) **静脈内投与時**：血管内投与により血管痛を起こすことがあるので、注射濃度、注射速度に十分注意すること。静脈内に投与する場合には、できるだけ緩徐に投与すること。

(2) **筋肉内投与時**：筋肉内に投与する場合には、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

1) 筋肉内投与により、投与部位の硬結をきたすことがある。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。

2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

3) 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、部位をかえて注射すること。

薬剤交付時の注意事項

本剤の投与により間質性肺炎、肺線維症等の重篤な肺副作用が起こることがあるので、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ投与すること。(特に60歳以上の高齢者、肺に基礎疾患を有する患者には注意する)また、投与中及び投与終了後の約2ヵ月間位は患者を医師の監督下に置くこと。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) 外国で本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋梗塞、脳梗塞等が発現したとの報告がある。
- (2) 動物実験（ラット）の皮下投与において、線維肉腫・腎癌が認められたとの報告がある。

肺症状について

(1) 年齢と肺症状

年齢別の肺症状発現頻度は 50 歳未満 5.9%、50 歳代 8.1%、60 歳代 10.9%、70 歳以上 15.5%で、高齢者への投与は注意を要する。

(2) 呼吸器基礎疾患と肺症状

肺症状の発現は、肺に基礎疾患を有する患者、60 歳以上の高齢者及び放射線を併用している患者の場合、総投与量 150mg（力価）以下でも発現頻度が高いので十分な注意を要する。

(3) 肺症状の早期予知法

- 1) 臨床症状：患者がなんとなく気分がすぐれず空咳、喀痰、食欲不振、ことに発熱（37.5～38℃以上）が持続するとき、体動時の息切れ、外来患者は歩行後の息切れが認められるとき、聴診上肺底部の捻髪音が認められるとき注意する。
- 2) 胸部X線写真：治療前及び治療中は2週間に1回（40～60mg（力価）投与ごと）程度撮影し、異常陰影（多くは肋膜直下の下肺野に始まる）が出現した場合は投与を中止する。
- 3) 肺機能検査（VC、DLco 等）、動脈血ガス分析（Pao₂）：可能な限り頻回に行い、治療前値に比し 10%以上の低下を投与中止の目安とする。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験³⁸⁾

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(1) 呼吸・血圧に対する作用 (イヌ：静脈注射)

ブレオマイシン 2 mg(w)/kg では全く血圧・呼吸・心拍数に影響を与えない。4 mg(w)/kg では0～7 mmHg、8 mg(w)/kg では5～10mmHg 程度の平均血圧降下を示すが、呼吸数には全く作用を示さず、また心拍数では8 mg(w)/kg 投与の1例にわずかな上昇を認めたのみであった。

(2) 末梢血流量に対する作用 (イヌ：灌流動脈内投与)

ブレオマイシン 1 mg(w)/dog 投与でわずかな末梢血流量の増加、すなわち末梢血管拡張作用が認められ、用量を増すに従って増大するが、その強さはニトログリセリンの1/1000 である。その作用は一過性で投与後数分以内にもとのレベルに戻る。

(3) 起炎作用 (ラット)

ラットの足蹠に薬剤を投与し、浮腫の増大を測定した。ブレオマイシンの100 μ g(w)/animal を投与すると、注射後15分ではほぼ最高に達し、90分に再び増大する2峰性の起炎作用を示した。最高時の増大を対照注射前を100として示すと143であった。

(4) 皮膚毛細血管透過性に対する作用 (モルモット)

モルモットの皮膚にブレオマイシンを皮内注射し、その直後墨汁生理食塩水を股動脈に注入し、皮膚への色素漏洩によって検討した。1 mg 注射では著明な墨粒漏洩、0.1mg では中程度、0.01mg では痕跡程度の漏洩がみられた。

(5) 内臓毛細血管透過性に対する作用 (マウス)

マウスにポンタミンスカイブルー (Pontamine Skyblue)-6B の4%水溶液を体重10 g 当り 0.1mL 静注し、直後ブレオマイシン 5 mg(w)/kg 及び 10mg(w)/kg を腹腔内に注射する。注射後50分にマウスを殺し、腹腔内に漏出した色素量を定量した。その結果、対照群 31 \pm 4.3 (μ g/mouse) に対してブレオマイシン 10mg(w)/kg : 43 \pm 5.3、5 mg(w)/kg : 42 \pm 5.5 の如く対照群に比して増加の傾向がみられたが統計的に有意差はない。

(6) ヒスタミン遊離作用 (ラット)

ブレオマイシン 5 mg(w)/kg を筋肉内注射し4時間ごとに皮膚、肺のヒスタミン含量を測定した。ブレオマイシン 5 mg(w)/kg 投与によって、ヒスタミンは皮膚でわずかに増加し肺では減少したが、対照群との間に統計的に有意差はない。

(7) 摘出腸管に対する作用 (マウス、モルモット)

1) アトロピン、パパベリン様作用

アセチルコリン 10^{-9} ～ 10^{-4} g/mL (浴槽濃度) (以下薬物濃度は浴槽濃度で示す) による腸管収縮に対するブレオマイシン 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL の作用をみたところ、抗アセチルコリン作用、アセチルコリン増強作用及びパパベリン様鎮痙作用のいずれも認められなかった。

2) ヒスタミン様作用

ブレオマイシンは 10^{-7} ～ 10^{-4} g/mL でモルモット腸管収縮作用を呈し、その効力はヒスタミンの1/10,000 である。

なお、この腸管収縮作用は抗ヒスタミン剤塩酸ジフェンヒドラミン 3×10^{-8} g/mL により抑制される。アトロピン 10^{-8} g/mL によってもわずかな抑制がみられた。

- (2) 副次的薬理試験 該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験 該当資料なし
- (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³⁹⁾ 動物は dd 系マウス (♂、♀20~25 g) 及びウイスター系ラット (♂、♀120~150 g) の各 1 群 10 匹を用い、観察期間はすべて 10 日間とした。

ブレオマイシンの LD₅₀ [mg (力価) /kg]

動物	投与経路	LD ₅₀	信頼限界 (危険率 5% の場合)	
マウス	♂	静脈内注射	315	276-360
		腹腔内注入	468	381-576
		皮下注射	300	236-381
	♀	静脈内注射	281	231-341
		腹腔内注入	285	240-339
		皮下注射	282	231-345
ラット	♂	腹腔内注入	252	195-326
		皮下注射	252	216-296
	♀	腹腔内注入	215	165-279
		皮下注射	339	290-396

以上の如く急性毒性は、抗腫瘍剤としては極めて低い。

- (2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性⁴⁰⁾

ウイスター系ラット (♂200±10 g、♀150±10 g) 各 1 群 20 匹にブレオマイシン 24.3、8.1、2.7、0.9 及び 0.3mg(w)/kg を 30 日間連続腹腔内投与した。

全般的にみて性別による差はなく、24.3mg(w)/kg 投与群では体重の減少が著しく、8~21 日の間に全数が死亡した。平均生存日数で示すと、雄性 (♂) で 14 日、雌性 (♀) で 12 日であった。

8.1mg(w)/kg 群では、♂1/20、♀2/20 の死亡がいずれも投与の後半の期間にみられた。

2.7mg(w)/kg 以下の投与群には死亡するものはなく、大量投与のものに体重抑制がみられた。

各群ともに水、飼料の摂取量に著変はみられなかった。

剖検所見では、途中死亡の 24.3mg(w)/kg 群においていずれも全身瘦削、体毛艶な

IX. 非臨床試験に関する項目

く、2.7mg(w)/kg 以上の群に足蹠の肥厚、爪部よりの出血及び脱爪のみられたものがあつた。24.3mg(w)/kg 投与群では肺の全葉に軽度から中等度のうっ血がみられたが、その他の臓器には著変はなかつた。

慢性毒性⁴¹⁾

ウイスター系雄雌性ラット(体重 180±10 g)の1群20匹にブレオマイシン 2.4、1.2、0.6、0.3及び0.15mg(w)/kgを180日間連続腹腔内投与した。

2.4mg(w)/kg 投与群では、投与開始後50～60日に体重増加の抑制がみられ、70～120日の間に全数が死亡した(平均生存日数96.7日)。

1.2mg(w)/kg 群では110～150日の間に14/16が死亡した(平均生存日数133.3日)。

0.6mg(w)/kg 群では90～170日の間に5/16が死亡した(平均生存日数168.7日)。

0.15、0.3mg(w)/kg 群では全投与期間を通じて死亡はなかつた。

ブレオマイシン投与群の体重減少は薬物投与量、投与期間に対応してみられた。

水、飼料の摂取量は一般に高濃度投与群に減少の傾向がみられた。

全身状態では、1.2、2.4mg(w)/kg 投与群において全身瘦削、体毛汚れ、艶の消失、立毛、尿失禁等が30～60日頃よりみられ、爪部よりの出血、脱爪は90日頃よりみられた。

一般に0.6mg(w)/kg 以下の投与群では、上記の変化のうち体毛の汚れ、立毛等が少数例にみられたのみであつた。

剖検所見では、90日目において、投与量に対応して肺の軽微～中等度のうっ血、肝臓の軽度～強度の肥厚、脾の周囲炎、胃、肝臓、脾臓の癒着がみられた以外には著しい変化はなかつた。180日終了時においては、上記の変化のほかに脾臓の萎縮性肥厚(変形)、血性腹水がみられ、その程度も90日に比較すると強かつた。途中死亡動物においては、その投与量、死亡までの期間に対応してやや強度な同様の変化がみられた。

[毒性における動物差、性差、系統差]

急性、亜急性、慢性毒性に顕著な動物差、性差は認められなかつた。

(3) 生殖発生毒性試験⁴²⁾

ブレオマイシンを妊娠中の実験動物に投与して、その母仔に対する影響を対照の生理食塩液及びマイトマイシンCと比較検討して次の結果を得た。

1) マウス

生後10～14週のICR-JCL系マウスに妊娠7日から12日までの6日間、連続1日1回、含銅ブレオマイシン(Cu 2.8%) 5mg(w)/kg(大量)、3mg(w)/kg(中量)、0.6mg(w)/kg(少量)、対照として生理食塩液及びマイトマイシンC 0.05mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、2mg/kgを腹腔内投与したところ、胎仔に対して致死作用、催奇形作用、発育抑制作用を有し、骨格の変異の増加及び化骨の遅延を来すことはマイトマイシンCと同様に認められたが、ブレオマイシンは産仔の発育、行動、機能、性成熟に対して阻害作用を示さなかつた。

2) ラット

生後約3ヵ月のウィスター系ラットに妊娠9日から14日までの6日間、連続1日1回、含銅ブレオマイシン (Cu 2.8%) 1 mg(w)/kg (大量)、0.6 mg(w)/kg (中量)、0.3 mg(w)/kg (少量)、対照として生理食塩液及びマイトマイシンC 0.05 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg を腹腔内投与したところ、最大安全量以下の投与では、著しい致死作用、催奇形作用及び体重抑制作用はみられなかったが、末期胎仔における骨格のわずかな化骨の遅延、生後3週における検査で認められた水腎の増加などから、胎仔に対して若干の発育阻害作用を示すものと考えられる。しかしその作用は同じ抗腫瘍性抗生物質であるマイトマイシンCと比較するとかなり弱いものである。

(4) その他の特殊毒性

1) 肺毒性

肺に対する毒性が目され、高頻度ではないが、時に致死的な副作用ともなる肺の線維症はブレオマイシンの臨床使用上の1つの制限因子となっている。

2) 溶血性

ブレオマイシンによる溶血性は認められていない。

3) 組織障害性

ブレオマイシンの局注あるいは筋注時には注射部位の硬結等がみられる。

4) 抗原性⁴³⁾

モルモット及びウサギを用いたアクティブ・アナフィラキシー・ショック試験、パッシブ・アナフィラキシー・ショック試験、シュルツェーデル反応、PCA 反応などの試験において、抗原性はみられていない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：ブレオ注射用 5 mg ブレオ注射用 15mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ブレオマイシン塩酸塩 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	<u>3</u> 年（バイアル及び外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	<u>2～8℃</u> で保存
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	「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照
(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.-14. 適用上の注意」の項参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	ブレオ注射用 5 mg：1 バイアル ブレオ注射用 15mg：1 バイアル
7. 容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：ブレオマイシン硫酸塩〔ブレオS軟膏〕、 ペプロマイシン硫酸塩〔ペプロオ注 5mg〕 〔ペプロオ注 10mg〕

9. 国際誕生年月日 1968年12月16日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号
 ブレオ注射用5mg・15mgとして
 製造販売承認年月日：2006年2月3日
 承認番号：ブレオ注射用5mg：21800AMX10209
 ブレオ注射用15mg：21800AMX10210
 <参考>
 ブレオとして
 製造販売承認年月日：1968年12月16日
 承認番号：(43AM)第1780号
11. 薬価基準収載年月日 2006年6月9日
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
 2004年5月31日：胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
 再評価結果公表年月日：1989年12月20日
 承認内容に同じ
14. 再審査期間 該当しない
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
 本剤は、投薬（あるいは投与）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)コード | 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 |
|------------|------------|-------------------|-----------|
| ブレオ注射用5mg | 113303501 | 4234400D4032 | 620003799 |
| ブレオ注射用15mg | 113304201 | 4234400D5039 | 620003800 |
17. 保険給付上の注意 該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書 2011, [C] 4169-4176, 廣川書店.
- 2) H. Umezawa: Antimicrob. Agents Chemother. -1965, 1079-1085(1966).
- 3) H. Umezawa et al.: J. Antibiot., Ser. A19(5), 200-209(1966).
- 4) K. Maeda et al.: J. Antibiot., Ser. A9(2), 82-85(1956).
- 5) 日本抗生物質医薬品基準解説 1990, 395-399, 薬業時報社.
- 6) T. Takita et al.: J. Antibiot., 31(8), 801-804(1978).
- 7) 飽戸栄一郎ほか: 日本化薬 社内資料: 安定性
- 8) 幸保文治: 輸液中における注射剤の配合変化II, p. 288(1984), 医薬ジャーナル社.
- 9) 日本抗生物質医薬品基準解説 1990, 394-395, 薬業時報社.
- 10) 福井 巖ほか: 日泌尿会誌, 82(6), 976(1991).
- 11) 柏木 明ほか: 日泌尿会誌, 87(1), 35(1996).
- 12) Komatsubara S., et al.: Int. J. Clin. Oncol., 1, 51(1996).
- 13) 林 泰秀ほか: 癌と化学療法, 8(4), 617(1981).
- 14) Hayashi Y., et al.: Z. Kinderchir, 44(4), 208(1989).
- 15) Williams S.D., et al.: New. Engl. J. Med., 316, 1435(1987).
- 16) Wit R., et al.: J. Clin. Oncol., 15, 1837(1997).
- 17) Loehrer P.J., et al.: J. Clin. Oncol., 13, 470(1995).
- 18) Nichols C.R., et al.: J. Clin. Oncol., 16, 1287(1998).
- 19) Pinkerton C.R., et al.: Br. J. Cancer, 62, 257(1990).
- 20) Kusumakumary P., et al.: Pediatr. Hematol. Oncol., 17(1), 105. (2000).
- 21) Bukowski R.M., et al.: Cancer, 71(8), 2631(1993).
- 22) Michael A., et al.: J. Clin. Oncol., 15(8), 2769(1997).
- 23) 滝田智久: 癌と化学療法 11(12-2), 2659-2665(1984).
- 24) T. Kunitomo et al.: J. Antibiot., Ser. A20(5), 277-281(1967).
- 25) M. Ishizuka et al.: J. Antibiot., Ser. A20(1), 15-24(1967).
- 26) 池田重雄ほか: 癌と化学療法 7(5), 756-767(1980).
- 27) D.S. Alberts et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 1, 177-181(1978).
- 28) 石塚雅章ほか: 日本化薬社内資料.
- 29) 藤田 浩: 日本化薬社内資料; 藤田 浩ほか: Chemotherapy, 17(6), 1069(1969).
- 30) 生塩之敬ほか: 日本癌治療学会誌 9(4), 419-426(1974).
- 31) 日本化薬: プレオ概要 (BL-101), p. 28(1982).
- 32) 安部史紀ほか: Jpn. J. Antibiot., 29(9), 826-833(1976).
- 33) H. Umezawa et al.: J. Antibiot., 27(6), 419-424(1974).
- 34) Y. Sugiura et al.: J. Antibiot., 32(7), 756-758(1979).
- 35) K. Takahashi et al.: J. Antibiot., 32(1), 36-42(1979).
- 36) 厚生省薬務局安全課: 医薬品副作用情報 No. 17, p. 8(1976).
- 37) 厚生省薬務局安全課: 医薬品副作用情報 No. 86, p. 1(1987).
- 38) 石井靖男ほか: 日本化薬社内資料; 粕谷 豊ほか: 日本化薬社内資料.

- 39) 石井靖男ほか：日本化薬社内資料.
- 40) 松田 明ほか：日本化薬社内資料.
- 41) 松田 明ほか：日本化薬社内資料.
- 42) 松田 明ほか：日本化薬社内資料.
- 43) 松田 明ほか：日本化薬社内資料.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国では一部、承認状況が異なる国がある。

効能・効果 皮膚癌、頭頸部癌（上顎癌、舌癌、口唇癌、咽頭癌、喉頭癌、口腔癌等）、肺癌（特に原発性及び転移性扁平上皮癌）、食道癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、神経膠腫、甲状腺癌、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

用法・用量

1. 静脈内注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として15mg～30mg（力価）を生理食塩液又は、ブドウ糖液等の適当な静脈用注射液約5～20mLに溶解し、緩徐に静注する。

発熱の著しい場合は1回量を5mg（力価）又はそれ以下とする。

2. 筋肉内注射、皮下注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として15mg～30mg（力価）を生理食塩液等の適当な溶解液約5mLに溶解し、筋注又は皮下注する。

患部の周辺に皮下注射する場合はブレオマイシン塩酸塩として1mg（力価）/1mL以下の濃度とする。

3. 動脈注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として5mg～15mg（力価）を生理食塩液又はブドウ糖液等の適当な注射液に溶解し、シングルショット又は連続的に注射する。

4. 注射の頻度

1週2回を原則とし、症状に応じて1日1回（連日）ないし1週間1回に適宜増減する。

5. 総投与量

ブレオマイシン塩酸塩の総投与量は腫瘍の消失を目標とし、300mg（力価）以下とする。ただし、胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法にあっては360mg（力価）以下とする。

6. 小児への投与

小児の胚細胞腫瘍、悪性リンパ腫に対しては、下記の用法・用量で投与する。ブレオマイシン塩酸塩として、1回10mg～20mg（力価）/m²（体表面積）を1～4週間ごとに静脈内投与する。ただし、1回量として成人の最大用量（30mg）を超えないこと。

国名	販売名	会社名	承認年	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
中国	Bleocin	深圳万楽薬業有限公司	1988	注射剤	15mg力価/バイアル	胚細胞腫瘍での効能が認められていないこと以外は本邦と同様	小児への投与について記載がないこと以外は本邦と同様
ロシア	Bleocin	Pharmstore Company	1972	注射剤	15mg力価/アンプル	同上	同上
ギリシャ	Bleocin	Vianex SA	1972	注射剤	15mg力価/バイアル	同上	同上
韓国	Bleocin	Dong-A Pharm	1971	注射剤	15mg力価/バイアル	同上	同上
台湾	Bleocin	台湾日本化薬	1971	注射剤	5・15mg力価/バイアル	同上	同上

2006年5月現在、上記を含み世界46カ国で販売又は承認されている。
 なお、上記以外のフランス・イギリス・ドイツ・米国など18カ国で販売または承認となっているブレオの製剤は、原薬が塩酸塩ではなく、硫酸塩（硫酸ブレオマイシン）である。

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

該当資料なし



文献請求 No.	BLM-10
----------	--------

日本化薬 医療関係者向け情報サイト
<http://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2015年11月作成
BLM-10-DAI-201511-8-1-00