

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 2018（2019年更新版）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1KE

ピシバニール[®]注射用5KE

PICIBANIL[®] for Injection

剤形	凍結乾燥注射剤		
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	1KE	5KE
	凍結乾燥粉末	2.8mg	14mg
	乾燥菌体として	0.1mg	0.5mg
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・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年8月17日 薬価基準収載年月日：2022年12月9日（添付溶解液同梱廃止による） 販売開始年月日：1975年10月1日		
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 2022 年 12 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式..... 3
4. 分子式及び分子量..... 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 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、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. 添付溶解液の組成及び容量 5
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
9. 溶出性..... 7
10. 容器・包装 7
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量..... 9
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績..... 9

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 14
2. 薬物速度論的パラメータ 14
3. 母集団（ポピュレーション）解析 14
4. 吸収 14
5. 分布 15
6. 代謝 15
7. 排泄 16
8. トランスポーターに関する情報..... 16
9. 透析等による除去率..... 16
10. 特定の背景を有する患者 16
11. その他 16

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 17
2. 禁忌内容とその理由 17
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 17
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 17
5. 重要な基本的注意とその理由 17
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 18

7. 相互作用	19
8. 副作用	19
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
10. 過量投与	22
11. 適用上の注意	22
12. その他の注意	23

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	26
2. 有効期間	26
3. 包装状態での貯法	26
4. 取扱い上の注意	26
5. 患者向け資材	26
6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	26
9. 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	27
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	27
11. 再審査期間	27
12. 投薬期間制限に関する情報	27
13. 各種コード	27
14. 保険給付上の注意	27

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

Ⅻ. 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

Ⅻ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	30
2. 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」と効能又は効果が改訂された。

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」の効能又は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の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。

（「I-1. 開発の経緯」参照）

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 ）の産生が認められている（*in vitro*）。

（「VI-2（1）作用部位・作用機序」参照）

3. 原発性肺癌患者における癌性胸水の減少効果が認められた。

（「V-5（7）その他」参照）

4. 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奏効率は19.5%であった。

（「V-5（7）その他」参照）

5. 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-5（7）その他」参照）

6. 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%）、注射部位の疼痛2,893件（11.1%）、注射部位の発赤（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年3月）

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年10月）

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。

（「VIII-8. 副作用」参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「リンパ管腫」を予定効能又は効果として 1993 年 11 月 15 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(5 薬 B)第 38 号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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 1KE

ピシバニール®注射用 5KE

(2) 洋名

PICIBANIL® for Injection 1KE

PICIBANIL® for 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) 又は本質

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

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 箇月	変化なし	活性低下を認めない。
40℃	6 箇月	変化なし	活性低下を認めない。
50℃	3 箇月	わずかに黄変	活性低下を認めない。
紫外線（室温）	1 箇月	変化なし	活性低下を認めない。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

該当資料なし

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

凍結乾燥注射剤（無色透明バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

白色～類白色凍結乾燥粉末又は塊

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

日局生理食塩液 2mL に懸濁溶解後の性状は下記のとおり

pH：6.0～7.5

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：無し

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ピシバニール注射用 1KE	ピシバニール注射用 5KE
有効成分	1 バイアル中 凍結乾燥粉末 ^{注)} 2.8mg 乾燥菌体として 0.1mg（1KE に相当）	1 バイアル中 凍結乾燥粉末 ^{注)} 14mg 乾燥菌体として 0.5mg（5KE に相当）
添加剤	1 バイアル中 硫酸マグネシウム水和物 0.10mg DL-メチオニン 0.20mg マルトース水和物 8.37mg ベンジルペニシリンカリウム 2,690 単位 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	1 バイアル中 硫酸マグネシウム水和物 0.48mg DL-メチオニン 1.00mg マルトース水和物 1.34mg ベンジルペニシリンカリウム 13,470 単位 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

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（ウシの乳をブタの膵臓又はパンクレアチン（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) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 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 箇月	最終包装	1KE 5KE	白色凍結乾燥粉末	活性低下を認めない。

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

投与方法、投与量に基づき適宜生理食塩液にて薬液を調製すること。

溶解後の安定性：

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、電子化された添付文書等に「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。

8. 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	アクラルピシン塩酸塩*	直後橙黄混濁
アドリアシン	ドキシソルピシン塩酸塩*	3h 後沈殿 直後色調変化（赤→赤橙）
イノバン	ドパミン塩酸塩*	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	注射用ビンブラスチン硫酸塩*	3h 後沈殿
エフオーワイ	ガベキサートメシル酸塩*	直後微濁
エンドキサシ	シクロホスファミド水和物*	3h 後沈殿 経時的に pH 低下
オムニカイン	プロカイン塩酸塩*	1～3 日でベンジルペニシリンプロカインの結晶析出
オンコビン	ピンクリスチン硫酸塩*	6h 後沈殿
カルボカイン	メピバカイン塩酸塩*	8h 後沈殿
キシロカイン	リドカイン塩酸塩・アドレナリン*	24h 後沈殿
キロサイド	シタラビン	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）
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	セフオペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム*	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	術後回復液*	6h 後沈殿

品名	一般名	変化
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	ダウノルビシン塩酸塩*	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	イミペネム水和物、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	ビンデシン硫酸塩*	24h 後沈殿
フトラフル	テガフル	直後着色 6h 後沈殿
ブレオ	ブレオマイシン塩酸塩*	6h 後沈殿
ベストコール	セフメノキシム塩酸塩*	24h 後色調変化（淡黄微濁→橙黄微濁）
ボスミン	アドレナリン*	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水和物*	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	スルピリン水和物*	3h 後沈殿
モダシン	セフタジジム水和物*	直後着色 経時的に pH 上昇
ラステット	エトポシド	直後乳濁
レパタン	ブプレノルフィン塩酸塩*	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水和物*	直後着色 24h 後色調変化（黄白濁→黄褐白濁）

*品名は試験実施時のものである。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ピシバニール注射用 1KE〉

1 バイアル

〈ピシバニール注射用 5KE〉

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：ガラス

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ゴム

11. 別途提供される資材類

特になし

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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〉

化学療法に併用し、各投与量（KE）を生理食塩液で懸濁溶解して、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〉

通常、1 回 5～10KE を生理食塩液で懸濁溶解して、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〉

通常、1 回 5～10KE を生理食塩液で懸濁溶解して、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〉

本剤の投与に際しては、生理食塩液で懸濁溶解して、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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5（3）用量反応探索試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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〉

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、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。

〈解説〉

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、少量から慎重に投与を開始し、患者の状態を観察しつつ漸増することが望ましい。

5. 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) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

リンパ管腫³⁾

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。

注) 承認用法及び用量(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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

「V-5 (7) その他」参照

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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

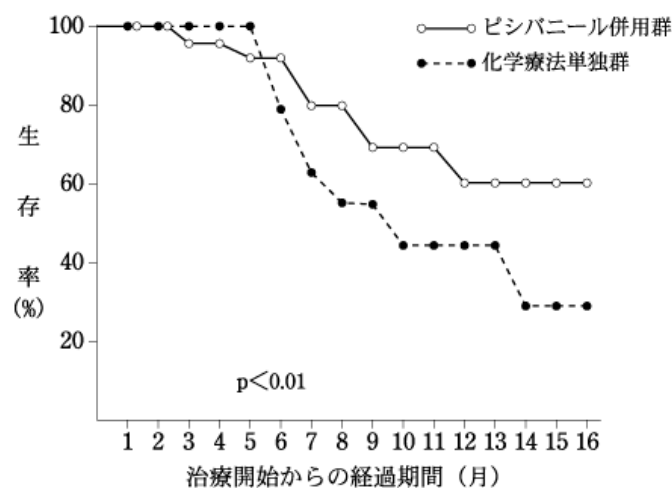
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

- 1) 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

①胃癌（手術例）

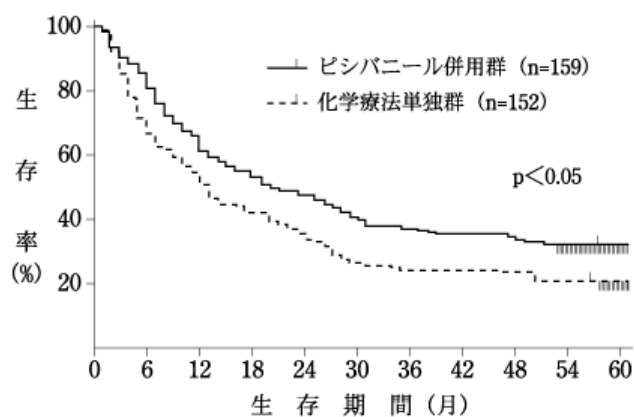
非治癒切除胃癌 46 例（ピシバニール併用群 27 例、化学療法単独群 19 例）を解析対象とした無作為比較試験で、化学療法と本剤筋肉内投与（0.2KE より開始し、4 週間かけて 2KE まで漸増、以後 2KE を週 1 回投与）の併用により、化学療法単独群に比較して生存期間の延長が認められた⁴⁾。



非治癒切除胃癌症例における生存曲線

②原発性肺癌

- 手術可能肺癌 311 例（ピシバニール併用群 159 例、化学療法単独群 152 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⁵⁾。



手術可能肺癌症例における生存曲線

- 非切除肺癌 73 例（ピシバニール併用群 37 例、化学療法単独群 36 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⁶⁾。

- 2) 消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・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⁷⁾。

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⁸⁾。

3) 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
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⁹⁾。

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%

4) リンパ管腫

原則 15 歳未満^{注)} のリンパ管腫症例 (60 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¹⁰⁾。

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

安全性評価対象例 60 例中 60 例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、腫脹・発赤 56 例 (93.3%)、発熱 50 例 (83.3%) 等であった。

注) 18 歳 5 カ月の 1 例を含む

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

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¹⁾。

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

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)^{19,20)}。

(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

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²⁶⁾。

(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

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
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) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

- 該当資料なし

5. 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 ¹⁴C-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 ^{99m}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 ^{99m} 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 fibrohistiocyoma

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 ^{99m}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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤によるショックの既往歴のある患者

2.2 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。]

<解説>

2.1 本剤の成分に対して、ショックの既往歴のある患者には投与しないこと。本剤投与に際しては、事前に本剤の成分に対するショックの既往歴の有無を確認する必要がある。

2.2 本剤はベンジルペニシリンを含有しているため、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には投与しないこと。本剤投与に際しては、事前にベンジルペニシリンによるショックの既往歴の有無を確認する必要がある。

本剤の成分については「Ⅳ－2（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ－4. 用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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、以下の措置をとること。[11.1.1 参照]

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

8.2 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。

<解説>

8.1 本剤によるショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、使用に際しては、十分な問診を行い、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。また、投与に際しては、ショック等の発現時に直ちに緊急処置のとれる準備をしておくこと。

投与開始から投与終了まで、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。

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し、患者の状態を観察しつつ漸増すること。

8.2 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.3 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

9.1.4 心疾患のある患者

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。

<解説>

9.1.1、9.1.2

本剤はベンジルペニシリンを含有しているため、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、また、セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者に対して投与する場合、患者の状態を観察しつつ慎重に投与すること。過敏症の症状がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9.1.3 本人又は家族が気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質である場合、患者の状態を観察しつつ慎重に投与すること。

9.1.4 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）がみられているため、本剤の投与に際しては、心機能について十分な観察を行い、心臓の疾患を有する患者には慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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。

<解説>

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）がみられているため、本剤の投与に際しては、腎機能について十分な観察を行い、腎臓の疾患を有する患者には慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

<解説>

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

〈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〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、情報が得られていないことから設定した。

「Ⅷ－11. 適用上の注意」参照

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に注意すること。一般に生理機能が低下している。

〈解説〉

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いことから、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.2 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎が発現又は増悪することがある。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。

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

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。

〈解説〉

11.1.1 本剤の投与によりショックやアナフィラキシーがあらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 間質性肺炎が発現又は増悪することがあるため、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。

11.1.3 BUN、クレアチニンの上昇、尿量の減少等があらわれることがあるため、異常が認められた場合は、投与を中止し適切な対応を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		そう痒感、発疹	紫斑
注射部位 反応	腫脹 (79.3% ^{注1)})、発赤 (59.7% ^{注1)})、疼痛	硬結、熱感	
血液	白血球増加 (18.2% ^{注1)})	血小板増加、貧血	
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、 Al-P 上昇	
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、 下痢	
腎臓		蛋白尿	BUN 上昇、クレアチ ニン上昇、尿量減少
その他	発熱(86.1% ^{注1)} 、23.1% ^{注2)})、 CRP 上昇 (22.7% ^{注1)})	全身けん怠、頭痛、CK 上昇、関節痛	

注1) リンパ管腫
注2) 悪性腫瘍
注3) 副作用の発現頻度は使用成績調査を含む

<参考情報>

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)
調査症例数	1,326 例	24,701 例
副作用発現症例数	740 例	7,572 例
副作用発現件数	1,094 件	11,998 件
副作用発現症例率	55.8%	30.7%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)	
感覚器系	663(50.0)	5,725(23.2)
発熱	621(46.8)	5,398(21.9)
悪寒 (戦慄を含まず)	38(2.9)	35(0.1)
全身けん怠感	35(2.6)	813(3.3)
頭痛	17(1.3)	331(1.3)
関節痛	6(0.5)	7(0.03)
局所反応	129(9.7)	3,093(12.5)
注射部位の疼痛	122(9.2)	2,771(11.2)
注射部位の発赤 (硬結・腫脹を含む)	41(3.1)	1,157(4.7)
局所 Arthus の減少 (+)	0	2(0.01)
消化器系	138(10.4)	1,021(4.1)
食欲不振	99(7.5)	690(2.8)
悪心	25(1.9)	315(1.3)
嘔吐	21(1.6)	192(0.8)
下痢	17(1.3)	120(0.5)
腹痛	0	74(0.3)
血液	39(2.9)	34(0.1)
貧血	6(0.5)	33(0.1)
白血球増多	33(2.5)	1(0.004)
過敏症	7(0.5)	28(0.1)
発疹	4(0.3)	27(0.1)
口内炎	3(0.2)	0
そう痒感	0	1(0.004)
肝臓	1(0.06)	18(0.07)
AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	0	18(0.07)
黄疸増強	1(0.06)	0

	承認時までの調査	承認時以降の調査 (1982年3月12日まで)
その他	5(0.4)	13(0.05)
ショック	2(0.2)	12(0.05)
出血(潰瘍表層より)	2(0.2)	0
色素沈着	0	1(0.004)
乏尿	1(0.06)	0

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)
調査施設数	31施設	53施設
調査症例数	94例	258例
副作用等の発現症例数	93例	240例
副作用等の発現件数	424件	625件
副作用等の発現症例率	98.9%	93.0%
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)
貧血	0	2(0.8)
胃腸障害	3(3.2)	4(1.6)
上腹部痛	0	1(0.4)
下痢	1(1.1)	2(0.8)
嘔吐	1(1.1)	2(0.8)
流涎過多	1(1.1)	0
悪心	1(1.1)	0
口腔内潰瘍形成	1(1.1)	0
全身障害および投与局所様態	93(98.9)	238(92.2)
投与部位浮腫	0	1(0.4)
注射部位紅斑(注射部位発赤)	81(86.2)	129(50.0)
注射部位硬結	4(4.3)	3(1.2)
注射部位疼痛	14(14.9)	4(1.6)
発熱	79(84.0)	224(86.8)
注射部位腫脹	86(91.5)	193(74.8)
けん怠感	1(1.1)	0
注射部位腫瘍	1(1.1)	0
圧痛	10(10.6)	0
熱感	2(2.1)	0
臨床検査	77(81.9)	29(11.2)
アラン・アミトランスフェラーゼ [※] 増加	1(1.1)	5(1.9)
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)
血中アミラーゼ [※] 増加	0	1(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ [※] 増加	1(1.1)	3(1.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.4)
C-反応性蛋白増加	56(59.6)	24(9.3)
白血球数増加	57(60.6)	7(2.7)
血小板数増加	7(7.4)	1(0.4)
血中アルカリホスファターゼ [※] 増加	5(5.3)	0
赤血球数減少	2(2.1)	0
尿中蛋白陽性	3(3.2)	0
代謝および栄養障害	1(1.1)	6(2.3)
食欲不振	1(1.1)	5(1.9)
食欲減退	0	2(0.8)
神経系障害	0	2(0.8)
よだれ	0	1(0.4)
熱性痙攣	0	1(0.4)

	効能追加時までの調査	使用成績調査 (1995年2月～2003年1月)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.1)	5(1.9)
咳嗽	0	1(0.4)
鼻出血	0	1(0.4)
呼吸不全	0	1(0.4)
喘鳴	1(1.1)	1(0.4)
気管支分泌増加	0	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害	2(2.1)	2(0.8)
多毛症	0	1(0.4)
そう痒症	1(1.1)	1(0.4)
色素沈着障害	1(1.1)	1(0.4)
肝胆道系障害	1(1.1)	0
肝機能異常	1(1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1(1.1)	0
開口障害	1(1.1)	0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 溶解後の注射液は速やかに使用すること。</p> <p>14.1.2 投与方法、投与量に基づき適宜生理食塩液にて薬液を調製すること。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>〈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〉</p> <p>14.2.1 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。繰り返し投与する場合には、同一部位の反復投与は避けること。</p> <p>14.2.2 筋肉内投与にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため以下の点に注意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・神経走行部位を避けるよう注意すること。 ・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、部位を変えて投与すること。 ・乳児、幼児又は小児に適用する場合は必要最小限度にとどめること。 <p>〈リンパ管腫〉</p> <p>14.2.3 投与にあたっては以下の点に注意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腫脹等の注射部位反応、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。 ・投与後の腫脹により、注射部位（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。

〈解説〉

14.1.1 安定性及び無菌性の維持の観点から、用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.2 「V-3. 用法及び用量」参照

〈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〉

14.2.1 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。繰り返し投与する場合には、注射部位を変えて、同一部位への反復投与は避けること。

14.2.2 筋肉内投与にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため以下の点に注意すること。

- ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ・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、部位を変えて投与すること。
- ・乳児、幼児又は小児への筋肉内投与にあたっては、組織・神経等への影響を及ぼす可能性があることから、投与が必要な場合においても必要最小限度にとどめること。

<リンパ管腫>

14.2.3 腫脹等の注射部位反応、発熱、白血球増加等の発現が高頻度に認められているため、投与後は患者状態を十分観察すること。また、本剤投与後の腫脹により、注射部位（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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

<解説>

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³¹⁾がある。ショックは投与後30分以内にあらわれることが多いが、投与後時間が経過してからも遅発性ショックがあらわれる可能性があることから、注意喚起のため設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 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。

(3) 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カ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カ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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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。

(6) 局所刺激性試験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、形質細胞浸潤と癒痕肉芽織の形成等が観察された。

(7) その他の特殊毒性

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

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

10℃以下、凍結を避けて保存する。

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1975年1月20日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ピシバニール 注射用 1KE	2006年8月17日	21800AMX10782	2022年12月9日	1975年10月1日
ピシバニール 注射用 5KE	2006年8月17日	21800AMX10783	2022年12月9日	1975年10月1日

<参考：旧包装品（添付溶解液あり）>

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ピシバニール 注射用 1KE	2006年8月17日	21800AMX10782	2006年12月8日	1975年10月1日
ピシバニール 注射用 5KE	2006年8月17日	21800AMX10783	2006年12月8日	1975年10月1日

<参考：旧販売名>

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ピシバニール 1KE	1975年1月20日	15000EZZ00720	1975年9月22日
ピシバニール 5KE	1975年1月20日	15000EZZ00721	1975年9月22日

9. 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	効能又は効果ならびに用法及び用量の変更（再評価結果に基づく変更） <変更後の効能又は効果> 「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」
1995年1月20日	効能又は効果ならびに用法及び用量の追加（リンパ管腫）
2022年11月16日	用法及び用量の変更（添付溶解液同梱廃止に基づく変更）

10. 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。

11. 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又は効果：該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ピシバニール 注射用1KE	4299400D5025	4299400D5025	129293001	622929301
ピシバニール 注射用5KE	4299400D6021	4299400D6021	129294701	622929401

<参考：旧包装品（添付溶解液あり）>

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ピシバニール 注射用1KE	4299400D3030	4299400D3030	109264601	620004742
ピシバニール 注射用5KE	4299400D4037	4299400D4037	109265301	620004743

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Okamoto H, et al. *Jpn J Microbiol.* 1967;11(4):323-36. (PMID : 4875331)
- 2) Ogita S, et al. *Br J Surg.* 1987;74(8):690-1. (PMID : 3651773)
- 3) 荻田修平, 他. *Therapeutic Research.* 1994;15(8):3285-97.
- 4) 東海胃癌術後免疫化学療法共同研究班. *癌と化学療法.* 1976;3(4):715-21.
- 5) Watanabe Y, et al. *J Biol Response Mod.* 1987;6(2):169-80. (PMID : 3585412)
- 6) 能美一政, 他. *広島医学.* 1985;38(4):405-8.
- 7) Torisu M, et al. *Surgery.* 1983;93(3):357-64. (PMID : 6187080)
- 8) 長尾啓一, 他. *癌と化学療法.* 1979;6(5):1161-6.
- 9) 澤木修二. *耳鼻咽喉科展望.* 1989;32(S-6):455-67.
- 10) 荻田修平, 他. *日本小児外科学会雑誌.* 1995;31(1):29-36.
- 11) Katano M, et al. *Surgery.* 1983;93(3):365-73. (PMID : 6600854)
- 12) Watabe S, et al. *J Natl Cancer Inst.* 1984;72(6):1365-70. (PMID : 6587156)
- 13) Uchida A, et al. *Int J Cancer.* 1983;31(1):1-5. (PMID : 6219961)
- 14) Hojo H, et al. *Gann.* 1981;72(5):692-9. (PMID : 7327369)
- 15) Ichimura O, et al. *Int J Immunopharmacol.* 1985;7(2):263-70. (PMID : 3874175)
- 16) Tsuchiya I, et al. *Cytokine.* 1993;5(6):595-603. (PMID : 8186372)
- 17) Fujimoto T, et al. *J Immunol.* 1997;158(12):5619-26. (PMID : 9190909)
- 18) Saito M, et al. *Cell Immunol.* 1983;78(2):379-86. (PMID : 6407761)
- 19) 荻田修平, 他. *診療と新薬.* 1994;31(11):1971-6.
- 20) 土橋康成, 他. *京都府立医科大学雑誌.* 1993;102(9):1055-60.
- 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.* 1990;4(2):155-65.
- 24) 北川恒代. *癌と化学療法.* 1975;2(6):985-93.
- 25) 本庄三知夫, 他. *日本癌治療学会誌.* 1982;17(5):1284-92. (PMID : 7153619)
- 26) Koshimura S, et al. *Cancer Treat Rep.* 1977;61(1):17-27. (PMID : 324619)
- 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.* 東京. 南江堂; 1971. p.111.
- 28) 土岐博信, 他. *癌と化学療法.* 1982;9(12):2201-6. (PMID : 7184393)
- 29) 神山博, 他. *診療と新薬.* 1994;31(11):1977-82.
- 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

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

PICIBANIL (台湾中外製薬、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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

