

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

抗腫瘍性抗生物質

注射用ブレオマイシン塩酸塩

ブレオ[®]注射用5mg
ブレオ[®]注射用15mg
Bleo for Injection 5mg・15mg

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	ブレオ注射用 5mg：1 バイアル中ブレオマイシン塩酸塩 5mg（力価）を含有 ブレオ注射用 15mg：1 バイアル中ブレオマイシン塩酸塩 15mg（力価）を含有
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・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年2月3日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（販売名変更による） 販売開始年月日：1969年2月5日
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 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2023 年 7 月改訂の電子添文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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008 以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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(<http://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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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「XII. 参考資料」、「XIII. 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

IF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。IF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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IFを利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 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
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 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 11
5. 臨床成績 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 16
2. 薬物速度論的パラメータ 16
3. 母集団（ポピュレーション）解析 17
4. 吸収 17
5. 分布 18
6. 代謝 20
7. 排泄 21
8. トランスポーターに関する情報 21
9. 透析等による除去率 21
10. 特定の背景を有する患者 21
11. その他 21

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 22
2. 禁忌内容とその理由 22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 22
5. 重要な基本的注意とその理由 23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 23
7. 相互作用 25
8. 副作用 25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 28
10. 過量投与 28
11. 適用上の注意 29
12. その他の注意 29

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 30
- 2. 毒性試験 31

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 34
- 2. 有効期間 34
- 3. 包装状態で貯法 34
- 4. 取扱い上の注意 34
- 5. 患者向け資材 34
- 6. 同一成分・同効薬 34
- 7. 国際誕生年月日 34
- 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 34
- 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 34
- 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 34
- 11. 再審査期間 35
- 12. 投薬期間制限に関する情報 35
- 13. 各種コード 35
- 14. 保険給付上の注意 35

X I. 文献

- 1. 引用文献 36
- 2. その他の参考文献 37

X II. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 38
- 2. 海外における臨床支援情報 39

X III. 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 40
- 2. その他の関連資料 40

略語一覧

略語	用 語	
A-aDO ₂	alveolar arterial difference of oxygen	肺胞気動脈血酸素分圧較差
ABVD (療法)	Doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (療法)	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン併用療法
BEP (療法)	bleomycin, etoposide, cisplatin (療法)	ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン併用療法
BLM	bleomycin hydrochloride	ブレオマイシン塩酸塩
DL _{co}	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide	一酸化炭素拡散能
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	50% lethal dose	50%致死量
PaO ₂	arterial oxygen pressure	動脈血酸素分圧
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受動的皮膚アナフィラキシー
VC	vital capacity	肺活量

I．概要に関する項目

1．開発の経緯

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^{1,2)}。1965年に発表¹⁾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³⁾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。

国内では、1968年12月16日に皮膚癌、頭頸部癌、肺癌、食道癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、神経膠腫、甲状腺癌の効能で承認された。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。

海外においては2006年5月現在、46カ国で販売又は承認されている。

*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．製品の治療学的特性

(1) 皮膚癌、頭頸部癌、肺癌、食道癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、神経膠腫、甲状腺癌、胚細胞腫瘍等に対して抗腫瘍効果を示す。

（「V．1．効能又は効果」の項参照）

(2) 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。

（「V．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(3) 重大な副作用として間質性肺炎・肺線維症、ショック、出血が報告されている。

（「Ⅷ．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3．製品の製剤学的特性

(1) 凍結乾燥製剤である。

（「IV．1．(1) 剤形の区別」の項参照）

(2) 主薬のみ含有し、賦形剤、添加剤などは含まない。

（「IV．2．(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

I. 概要に関する項目

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

(2023 年 12 月現在)

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

ブレオ®注射用 5mg・15mg

(2) 洋名

Bleo for Injection 5mg・15mg

(3) 名称の由来

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）

ブレオマイシン塩酸塩（JAN）

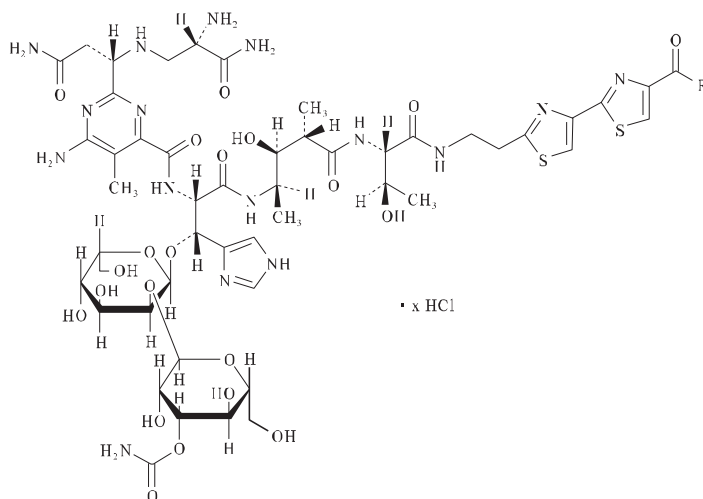
(2) 洋名（命名法）

Bleomycin Hydrochloride（JAN）

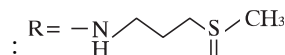
(3) ステム（s t e m）

ストレプトマイセス属の産生する抗生物質：-mycin

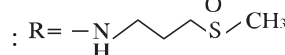
3. 構造式又は示性式



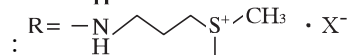
ブレオマイシン A₁ 塩酸塩



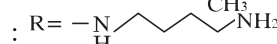
ブレオマイシンデメチル-A₂ 塩酸塩



ブレオマイシン A₂ 塩酸塩



ブレオマイシン A_{2'}-_a 塩酸塩



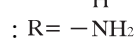
ブレオマイシン A_{2'}-_b 塩酸塩



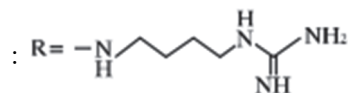
ブレオマイシン A₅ 塩酸塩



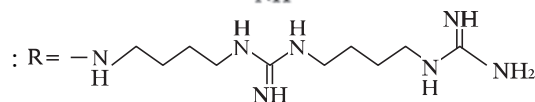
ブレオマイシン B_{1'} 塩酸塩



ブレオマイシン B₂ 塩酸塩



ブレオマイシン B₄ 塩酸塩



Ⅱ. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

ブレオマイシンには、側鎖の異なる $A_1 \sim A_6$ 、 $B_1 \sim B_6$ 、デメチル A_2 、 $A_2'_{-a}$ 、 $A_2'_{-b}$ 、 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. 3 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 A_2 であり、製剤中には通常 A_2 が 55～70%、副成分の B_2 が 25～32% 含有されている。

分子式： $C_{55}H_{84}ClN_{17}O_{21}S_3$ (BLM- A_2)

分子量：1451.00 (BLM- A_2)

5. 化学名（命名法） 又は本質

N^1 -[3-(Dimethylsulfonio)propyl]bleomycinamide hydrochloride (IUPAC)
(ブレオマイシン A_2 塩酸塩)

6. 慣用名、別名、略 号、記号番号

略号：BLM

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～黄白色の粉末である⁴⁾。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくい⁴⁾。

(3) 吸湿性

臨界相対湿度：55%RH (30℃)⁵⁾
吸湿性である

(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

pKa=2.7, 4.7, 7.4, >11.5 (ブレオマイシン B₂)⁶⁾

(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 (5mg/mL 溶液)⁴⁾
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⁷⁾。
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¹⁾。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ブレオマイシン塩酸塩は安定な物質で、室温 (1～35℃) で 2 年間は力価の低下は規格内であった。また水溶液中でも規格内で、生理食塩液中常温 (15～25℃) で 1 カ月間は力価の低下は規格内であった^{5,8)}。
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、定量法

確認試験法：日局ブレオマイシン塩酸塩の確認試験法による。

定量法：日局ブレオマイシン塩酸塩の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥法により製した用時溶解して使用する注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ブレオ注射用5mg	ブレオ注射用15mg
性状	白色～帯黄白色の粉末	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ブレオ注射用5mg	ブレオ注射用15mg
pH	4.5～6.5（注射用水で5mg（力価）/mLに溶解）	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1（生理食塩液5mLに溶解）	

安定な pH 域：5 付近⁵⁾

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：窒素

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	ブレオ注射用5mg	ブレオ注射用15mg
有効成分	1バイアル中 ブレオマイシン塩酸塩5mg（力価）	1バイアル中 ブレオマイシン塩酸塩15mg（力価）

(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

ブレオマイシン A₂ (C₅₅H₈₄ClN₁₇O₂₁S₃ : 1451.00) としての量を重量（力価）で示す⁴⁾。

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
における安定性加速安定性試験⁹⁾

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	ブレオマイシンA ₂	55～70%	63	60	59	58
	ブレオマイシンB ₂	25～32%	30	30	30	30
	ブレオマイシンデメチル-A ₂	5.5%以下	1.9	3.6	4.6	5.5
	ブレオマイシンA ₂ +B ₂	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

長期安定性試験¹⁰⁾

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A ₂	55～70%	64	64	64	64	63
	ブレオマイシンB ₂	25～32%	29	29	29	29	29
	ブレオマイシンデメチル-A ₂	5.5%以下	2.0	1.9	1.9	2.1	2.7
	ブレオマイシンA ₂ +B ₂	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

IV. 製剤に関する項目

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A ₂	55～70%	63	63	63	62
	ブレオマイシンB ₂	25～32%	29	29	29	29
	ブレオマイシンデメチル-A ₂	5.5%以下	2.4	2.5	2.8	3.3
	ブレオマイシンA ₂ +B ₂	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

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

注射筒に適量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。

（「V. 3.（1）用法及び用量の解説」の項参照）

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、溶解後は下記の安定性結果を参考に速やかに使用する。

ブレオの溶解後の安定性（溶解条件：15mg/5mL）

保存条件	溶解液	試験項目	溶解直後	1日	2日	3日	7日	14日	30日	90日
室温 (25±5℃)	注射用蒸留水	残存率 (%)	100.0	101.3	100.0	97.1	94.9	95.8	98.1	95.5
冷蔵庫 (5～10℃)			100.0	100.6	97.4	99.7	98.1	100.3	100.0	95.8
冷凍庫 (-20～-22℃)			100.0	97.1	98.1	100.6	98.4	92.9	96.1	97.1
室温 (25±5℃)	生理食塩液	残存率 (%)	100.0	100.0	98.4	96.2	97.5	95.2	98.1	95.9
冷蔵庫 (5～10℃)			100.0	97.4	97.4	95.5	95.9	97.1	99.4	95.5
冷凍庫 (-20～-22℃)			100.0	98.1	98.4	95.9	96.2	100.6	95.9	93.9
室温 (25±5℃)	ブドウ糖注射液	残存率 (%)	100.0	99.7	99.3	101.3	101.6	97.0	98.0	99.7
冷蔵庫 (5～10℃)			100.0	101.3	99.7	100.7	102.9	102.3	100.0	101.3
冷凍庫 (-20～-22℃)			100.0	100.3	101.0	100.0	100.0	99.7	99.3	100.7

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
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	〈ブレオ注射用 5mg〉 1 バイアル 〈ブレオ注射用 15mg〉 1 バイアル
(3) 予備容量	該当しない
(4) 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
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	力価試験： 日局「ブレオマイシン塩酸塩」⁴⁾ の定量法を準用して、<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。

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. 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	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。
（2）用法及び用量の設定経緯・根拠	該当資料なし

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

〈効能共通〉

7.1 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。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。

7.2 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。

7.3 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でもって総投与量とすること。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。

〈胚細胞腫瘍〉

7.4 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。

7.5 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ので注意すること。[11.1.1 参照]

7.6 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、併用薬剤の電子添文も参照すること。

〈悪性リンパ腫〉

7.7 悪性リンパ腫の患者に対する 1～2 回目の投与時にショックが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の用量に増量すること。[11.1.2 参照]

【解説】

7.3 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¹¹⁾。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験 該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験 該当資料なし

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 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調査・試験の概要 該当資料なし

(7) その他

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 ^{注)}	53.3% (32/ 60)

注) 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^{12~16)}。

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^{17~22)}

注2) 小児卵巣腫瘍の文献データによる²¹⁾

注3) 小児を含む性腺外腫瘍の文献データによる^{21~23)}

注4) 小児悪性リンパ腫の文献データによる²⁴⁾

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)

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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^{25, 26)}。

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²⁷⁾。

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

培養癌細胞に対する作用²⁵⁾

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 (Cu 2.8%) 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。

(3) 作用発現時間・持続時間

イヌの自然腫瘍に対する作用²⁸⁾

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 6mg (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

(1) 治療上有効な血中濃度

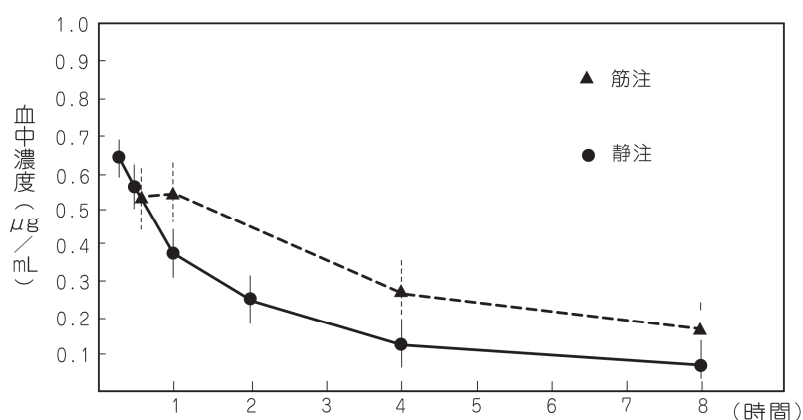
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

成人に 15mg (力価) を静注するとき、血中濃度は直後に $3\mu\text{g/mL}$ 、1 時間後に $<0.5\mu\text{g/mL}$ となる。筋注では最高血中濃度は静注時の約 $1/3$ で、以後ゆるやかに減少する。陰茎癌患者 3 例に 15mg (力価) を静注後 30～37 分後に手術をするとき、血中濃度 $0.69\sim0.94\mu\text{g/mL}$ が認められた。血中消失半減期は 3.1 時間である ⁴⁾。

癌患者 4 例にブレオマイシン 15mg (力価) を静注又は筋注して得られる血中濃度は下図のとおりである ²⁹⁾。



(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

全身クリアランスは 1.1mL/min/kg であった ⁴⁾。

(5) 分布容積

分布容積は 0.27L/kg である ⁴⁾。

(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 注射部位より

<参考>³¹⁾

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。4mg（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	2mg（w）/kg	4mg（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。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

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 (μg (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		

体内動態は特徴的で、主成分のブレオマイシン A_2 は皮膚によく分布する。各組織に分布したブレオマイシンの生物活性を測定すると、皮膚、肺、腎及び膀胱では活性型であるが、肝、脾などの他の臓器では不活化されており、これらの結果から本薬が皮膚癌、頭頸部癌に特に効果を示し造血器障害のないことが証明された。

癌患者におけるブレオマイシンの組織内分布 ³²⁾

陰茎癌及び子宮頸癌患者計 8 例にブレオマイシン 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 μg (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 (μg (力価)/g)	正常組織	血中 (μg (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	—	— (")	

睾丸腫瘍患者 1 例で総量 300mg (力価) 静注、7 日後に手術したとき、皮膚に 430 $\mu\text{g/g}$ 、腫瘍内に 4 $\mu\text{g/g}$ が認められた ⁴⁾。

(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³³⁾。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>³⁴⁾

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。)

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>³¹⁾

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³³⁾。

(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³⁵⁾ 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。

VII. 薬物動態に関する項目

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

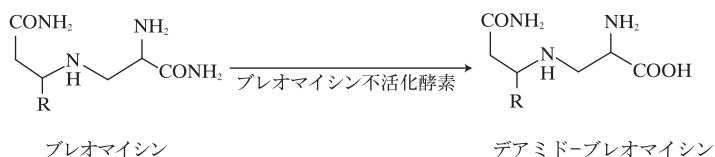
(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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^{36, 37)}。



(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

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³⁸⁾。

7. 排泄

成人に 15mg（力価）を静注するとき、尿中排泄は 24 時間までに静注で 38.3%、筋注で 19.2%であった。睾丸腫瘍患者 1 例で総量 300mg（力価）静注、7 日後に手術したとき、未変化体としての尿中排泄率は 68%である⁴⁾。

<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³¹⁾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%

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

1. 警告

1.1 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、 $A-aDO_2$ ・ 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。[8.1-8.3、11.1.1 参照]

1.2 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。

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 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。〕[9.1.1 参照]

2.2 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

2.3 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1 参照]

2.4 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。〕[9.1.3 参照]

2.5 胸部及びその周辺部への放射線照射を受けている患者 [10.1 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」を参照すること。

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 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。[1.1、9.1.1、9.8、11.1.1 参照]
- 8.2 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ヵ月位までについてもこれらの検査を定期的に行うこと。[1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 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。
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。[1.1、11.1.1 参照]
- 8.4 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。
- 8.5 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

【解説】

- 8.1 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³⁹⁾。

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 肺障害の既往歴又は合併症がある患者（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名な病変を呈する患者を除く）
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。[2.1、8.1 参照]
- 9.1.2 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。
- 9.1.3 心疾患のある患者（重篤な心疾患のある患者を除く）
副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4 参照]
- 9.1.4 水痘患者
致命的な全身障害を起こすおそれがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

投与しないこと。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。[2.3 参照]

9.2.2 腎機能障害患者（重篤な腎機能障害患者を除く）

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。

(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、投与しないことが望ましい。動物実験（マウス、ラット）で催奇形性が報告されている。

【解説】

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。[8.1 参照]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10. 相互作用

10.1 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 [2.5 参照]	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。	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

10.2 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	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。	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。

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 間質性肺炎・肺線維症（10%）

肺機能検査で異常が認められた場合、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。[1.1、7.5、8.1-8.3 参照]

11.1.2 ショック（0.1%未満）[7.7 参照]

11.1.3 出血（2%）

癌病巣の急速な壊死により、出血することがあるので注意すること。

<参考>

肺症状について³⁹⁾

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上 ^{注1)}	1～10%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	頻度不明
過敏症		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) 発現頻度は市販後調査を含む。

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、発熱が強い場合には投与量を減量し、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

◆副作用頻度一覧表等

(1) 承認時及び市販後調査

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%) 及び全身倦怠感 (16.0%) が高頻度に認められた³⁹⁾。

時期		承認時	市販後調査 (昭和48年 10月15日まで)	計
調 査 症 例 数		374	1,239	1,613
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 倦 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

(2) 再評価時

		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 倦 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)

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

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

- ・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。
- ・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、部位をかえて注射すること。

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

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) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

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⁴⁰⁾

1) 呼吸・血圧に対する作用（イヌ：静脈注射）

ブレオマイシン 2mg (w)/kg では全く血圧・呼吸・心拍数に影響を与えない。4mg (w)/kg では 0～7mmHg、8mg (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 8mg (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 1mg (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。1mg 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 10g 当り 0.1mL 静注し、直後ブレオマイシン 5mg (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、5mg (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 5mg (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 5mg (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 $10^{-7} \sim 10^{-4}$ 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。

(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

動物は dd 系マウス (♂, ♀20~25g) 及びウィスター系ラット (♂, ♀120~150g) の各 1 群 10 匹を用い、観察期間はすべて 10 日間とした⁴¹⁾。

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

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性⁴²⁾

ウィスター系ラット (♂200±10g、♀150±10g) 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。

一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った。

IX. 非臨床試験に関する項目

慢性毒性⁴²⁾

ウィスター系雄雌性ラット（体重 180±10g）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った。

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った。

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った。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った。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った。

(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

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⁴²⁾。

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った。

2) ラット

生後約 3 ヶ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%) 1mg (w)/kg (大量)、0.6mg (w)/kg (中量)、0.3mg (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 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。

(6) 局所刺激性試験

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。

(7) その他の特殊毒性

1) 肺毒性

肺に対する毒性が注目され、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) 抗原性⁴²⁾

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
2. 有効期間
3. 包装状態での貯法
4. 取扱い上の注意
5. 患者向け資材
6. 同一成分・同効薬
7. 国際誕生年月日
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
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
10. 再審査結果、再評
価結果公表年月日
及びその内容

製剤：ブレオ注射用 5mg
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

3 年

2～8℃保存

設定されていない

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

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〔ペブレオ注 5mg
ペブレオ注 10mg〕

1968 年 12 月 16 日（日本）

履歴	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
旧販売名 ブレオ	1968年12月16日	(43AM) 第1780号		1969年2月5日
販売名変更 ブレオ 注射用5mg	2006年 2月 3日	21800AMX10209	2006年6月9日	2006年6月9日
ブレオ 注射用15mg		21800AMX10210		

2004 年 5 月 31 日：胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

再評価結果公表年月日：1989 年 12 月 20 日
承認内容に同じ

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

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
ブレオ 注射用5mg	4234400D4032	4234400D4032	113303501	620003799
ブレオ 注射用15mg	4234400D5039	4234400D5039	113304201	620003800

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Umezawa H, : Antimicrob. Agents Chemother. 1965 ; 5 : 1079-1085 (PMID: 5883403)
- 2) Umezawa H, et al. : J. Antibiotics. 1966 ; 19 (5) : 200-209 (PMID:5953301)
- 3) Maeda K, et al. : J. Antibiotics. 1956 ; 9 (2) : 82-85 (PMID:13345730)
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書 2021 : C-4924, 廣川書店.
- 5) 社内資料 : 安定性
- 6) Takita T, et al. : J. Antibiotics. 1978 ; 31 (8) : 801-804 (PMID:80403)
- 7) 日本抗生物質医薬品基準解説 1990 : 395-399, 薬業時報社.
- 8) 幸保文治 : 輸液中における注射剤の配合変化Ⅱ, 1984 : p. 288, 医薬ジャーナル社.
- 9) 社内資料 : 安定性試験 (25℃)
- 10) 社内資料 : 安定性試験 (5℃)
- 11) 厚生省薬務局安全課 : 医薬品副作用情報 1987 ; No. 86 : p. 1
- 12) 福井 巖ほか : 日本泌尿器科学会雑誌 1991 ; 82 (6) : 976-983
- 13) 柏木 明ほか : 日本泌尿器科学会雑誌 1996 ; 87 (1) : 35-41
- 14) Komatsubara S, et al. : Int. J. Clin. Oncol. 1996 ; 1 : 51-56
- 15) 林 泰秀ほか : 癌と化学療法 1981 ; 8 (4) : 617-623
- 16) Hayashi Y, et al. : Z. Kinderchir. 1989 ; 44 (4) : 208-212 (PMID:2477963)
- 17) Williams S.D, et al. : N. Engl. J. Med. 1987 ; 316 (23) : 1435-1440 (PMID:2437455)
- 18) Wit R, et al. : J. Clin. Oncol. 1997 ; 15 (5) : 1837-1843 (PMID:9164193)
- 19) Loehrer P.J, et al. : J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 (2) : 470-476 (PMID:7531223)
- 20) Nichols C.R, et al. : J. Clin. Oncol. 1998 ; 16 (4) : 1287-1293 (PMID:9552027)
- 21) Pinkerton C.R, et al. : Br. J. Cancer. 1990 ; 62 (2) : 257-262 (PMID:1696831)
- 22) Kusumakumary P, et al. : Pediatr. Hematol. Oncol. 2000 ; 17 (1) : 105-111 (PMID: 10689721)
- 23) Bukowski R.M, et al. : Cancer. 1993 ; 71 (8) : 2631-2638 (PMID:7680950)
- 24) Weiner M.A, et al. : J. Clin. Oncol. 1997 ; 15 (8) : 2769-2779 (PMID:9256118)
- 25) Umezawa H, et al. : J. Antibiotics. 1967 ; 20 (5) : 277-281 (PMID:5630770)
- 26) Umezawa H, et al. : J. Antibiotics. 1968 ; 21 (6) : 379-386 (PMID:4881244)
- 27) 滝田智久 : 癌と化学療法 1984 ; 11 (12Pt2) : 2659-2665 (PMID:6210059)
- 28) Umezawa H, et al. : J. Antibiotics. 1967 ; 20 (1) : 15-24 (PMID:6072277)
- 29) 池田重雄ほか : 癌と化学療法 1980 ; 7 (5) : 756-767
- 30) Alberts D.S, et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1978 ; 1 (3) : 177-181 (PMID:86392)
- 31) 社内資料 薬物動態 (ラット・イヌ・ウサギ・マウス)
- 32) 藤田 浩ほか : Chemotherapy. 1969 ; 17 (6) : 1069
- 33) 生塩之敬ほか : 日本癌治療学会誌 1974 ; 9 (4) : 419-426 (PMID:4141717)
- 34) ブレオ概要 (BL-101), 1982 : p. 28

- 35) 安部史紀ほか : Jpn. J. Antibiot. 1976 ; 29 (9) : 826-833 (PMID:61291)
- 36) Umezawa H, et al. : J. Antibiotics. 1974 ; 27 (6) : 419-424 (PMID:4136480)
- 37) Sugiura Y, et al. : J. Antibiotics. 1979 ; 32 (7) : 756-758 (PMID:94326)
- 38) Takahashi K, et al. : J. Antibiotics. 1979 ; 32 (1) : 36-42 (PMID:83987)
- 39) 厚生省薬務局安全課 : 医薬品副作用情報 1976 ; No. 17 : p. 8
- 40) 社内資料 薬理試験 (安全性)
- 41) 社内資料 単回毒性試験
- 42) 社内資料 毒性試験

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

本邦における効能又は効果、用法及び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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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）

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。

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

2. 海外における臨床 支援情報

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。

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

該当資料なし

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ®」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

