

## 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

抗腫瘍性抗生物質外用剤  
ブレオマイシン硫酸塩軟膏ブレオ<sup>®</sup>S 軟膏 5mg/g

Bleo・S Ointment 5mg/g

剤形	軟膏
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1g中ブレオマイシン硫酸塩5mg（力価）を含有
一般名	和名：ブレオマイシン硫酸塩（JAN） 洋名：Bleomycin Sulfate（JAN）
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：2007年 3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年 6月15日（販売名変更による） 販売開始年月日：1975年11月15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 <a href="https://mink.nipponkayaku.co.jp/">https://mink.nipponkayaku.co.jp/</a>

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 ..... 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..... 1
6. RMPの概要 ..... 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）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 ..... 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 ..... 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 7
9. 溶出性 ..... 7
10. 容器・包装 ..... 7
11. 別途提供される資材類 ..... 7
12. その他 ..... 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 8
2. 効能又は効果に関連する注意 ..... 8
3. 用法及び用量 ..... 8
4. 用法及び用量に関連する注意 ..... 8
5. 臨床成績 ..... 8

## 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 ..... 11
2. 薬理作用 ..... 11

## 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 ..... 15
5. 分布 ..... 15
6. 代謝 ..... 16
7. 排泄 ..... 16
8. トランスポーターに関する情報 ..... 17
9. 透析等による除去率 ..... 17
10. 特定の背景を有する患者 ..... 17
11. その他 ..... 17

## 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 ..... 18
2. 禁忌内容とその理由 ..... 18
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..... 18
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..... 18
5. 重要な基本的注意とその理由 ..... 19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..... 19
7. 相互作用 ..... 21
8. 副作用 ..... 21
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 ..... 22

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 23
2. 毒性試験 ..... 23

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ..... 25
2. 有効期間 ..... 25
3. 包装状態での貯法 ..... 25
4. 取扱い上の注意 ..... 25
5. 患者向け資材 ..... 25
6. 同一成分・同効薬 ..... 25
7. 国際誕生年月日 ..... 25
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 ..... 25
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 ..... 25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び  
その内容 ..... 25
11. 再審査期間 ..... 25
12. 投薬期間制限に関する情報 ..... 26
13. 各種コード ..... 26
14. 保険給付上の注意 ..... 26

## X I. 文献

1. 引用文献 ..... 27
2. その他の参考文献 ..... 27

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ..... 28
2. 海外における臨床支援情報 ..... 28

## 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 ..... 29
2. その他の関連資料 ..... 29

## 略語一覧

略語	用	語
A-aDo <sub>2</sub>	alveolar-arterial oxygen difference	肺胞気動脈血酸素分圧較差
BLM	bleomycin	ブレオマイシン
DLco	diffusing capacity of lung for carbon monoxide	一酸化炭素拡散能
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DNAase	deoxyribonuclease	DNA 分解酵素
EDTA	ethylene diamine tetra acetic acid	重金属中毒拮抗剤
i. p.	intraperitoneal injection	腹腔内注入
LD <sub>50</sub>	lethal dose 50	半数致死量
MEM	minimum essential medium	イーグル最少必須培地
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
ODT	occlusive dressing therapy	閉鎖密封療法
PaO <sub>2</sub>	arterial partial pressure of oxygen	動脈血酸素分圧
s. c.	subcutaneous injection	皮下注射
S. E.	standard error	標準誤差
Tm	melting temperature	融解温度
UV	ultraviolet	紫外

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ブレオマイシンは、1962年に梅沢浜夫博士等によって発見され、市川篤二博士等により臨床開発された制癌剤で皮膚癌等に優れた効果を示すことが認められている。ブレオS軟膏は、ブレオマイシン硫酸塩を0.5%含有する外用軟膏で、当社薬品研究所における基礎研究によって、1. 安定性がよい 2. 毒性が低い 3. 粘膜や皮膚に対する刺激性が少ない 4. 健常皮膚からの吸収が少なく、病巣より選択的に吸収される、等のすぐれた特性を有することが明らかにされたので、臨床研究が1969年から、埼玉医大池田重雄教授らにより開始されボーエン病、老人性角化腫、紅色肥厚症、放射線角化腫、陰部ペーজেット病等の皮膚癌前駆症及び基底細胞癌、有棘細胞癌等の皮膚癌、皮膚細網症などの間葉性腫瘍、悪性黒色腫などのメラノサイト系腫瘍等皮膚悪性腫瘍全般にすぐれた有効性を示すことが認められた<sup>1~3)</sup>。その後、皮膚悪性腫瘍を効能効果として1975年8月4日に製造販売承認を取得した。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」に基づき販売名に含量を表示することとし、2007年3月22日に「ブレオS軟膏5mg/g」として承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 皮膚腫瘍表面ではSkin Surface barrierが損なわれているためブレオマイシンは経皮吸収され、周辺健常皮膚に比べ腫瘍組織に高濃度に取り込まれ抗腫瘍性を示す<sup>4)</sup>。(「VII. 4. 吸収」の項参照)
- (2) 重大な副作用として、間質性肺炎・肺線維症が報告されている。(「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

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

(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 S 軟膏 5mg/g

(2) 洋名

Bleo・S Ointment 5mg/g

(3) 名称の由来

Bleo は原薬の名称 Bleomycin より由来、S は硫酸塩 (Sulfate)、Ointment は軟膏 (Ointment) を意味する。

## 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ブレオマイシン硫酸塩 (JAN)

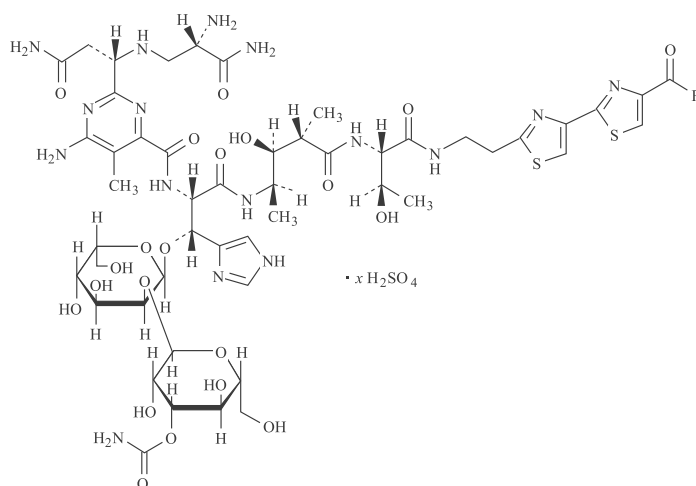
(2) 洋名 (命名法)

Bleomycin Sulfate (JAN)

(3) ステム (stem)

ストレプトマイセス属を産生する抗生物質：-mycin

## 3. 構造式又は示性式



ブレオマイシン酸硫酸塩

: R= -OH

ブレオマイシン A<sub>1</sub> 硫酸塩

: R=

ブレオマイシンデメチル-A<sub>2</sub> 硫酸塩

: R=

ブレオマイシン A<sub>2</sub> 硫酸塩

: R=

ブレオマイシン A<sub>2'</sub>-a 硫酸塩

: R=

ブレオマイシン A<sub>2'</sub>-b 硫酸塩

: R=

ブレオマイシン A<sub>5</sub> 硫酸塩

: R=

ブレオマイシン B<sub>1</sub>' 硫酸塩

: R= -NH<sub>2</sub>

ブレオマイシン B<sub>2</sub> 硫酸塩

: R=

ブレオマイシン B<sub>4</sub> 硫酸塩

: R=



ブレオマイシンには、側鎖の異なる A<sub>1</sub>～A<sub>6</sub>、B<sub>1</sub>～B<sub>6</sub>、デメチル A<sub>2</sub>、A<sub>2'</sub>-a、A<sub>2'</sub>-b、B<sub>1</sub>' の計 16 種類がある。そのうち主なものの構造式を硫酸塩として 2 ページに示した。ブレオマイシン硫酸塩はこれらの混合物であるが、主成分は A<sub>2</sub> であり、製剤中には通常 A<sub>2</sub> が 55～70%、副成分の B<sub>2</sub> が 25～32% 含有されている。

4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>55</sub>H<sub>84</sub>N<sub>17</sub>O<sub>21</sub>S<sub>3</sub> · 2H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量 : 1611.70

(ブレオマイシン A<sub>2</sub> 硫酸塩)

5. 化学名 (命名法)  
又は本質

*N*<sup>1</sup>-[3-(Dimethylsulfonium)propyl]bleomycinamide sulfate (IUPAC)

(ブレオマイシン A<sub>2</sub> 硫酸塩)

6. 慣用名、別名、略  
号、記号番号

略名 : BLM-S

治験番号 : NK-630.6

# 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<sup>5)</sup>。

### (2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくい。  
ブレオマイシン硫酸塩は水に溶けやすく、有機溶媒に溶けにくい。

### (3) 吸湿性

臨界相対湿度：約 64%RH (30℃)、吸湿性あり。

### (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、7.5

### (6) 分配係数

水／クロロホルム係数=1

### (7) その他の主な示性値

UV 吸光度：240～243m $\mu$  及び 288～293m $\mu$  において吸収の極大を示し、267～270m $\mu$  において極小を示す。

(紫外吸収スペクトル) 40 $\mu$ g/mL (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。

(赤外部の吸収スペクトル) 臭化カリ錠で 3350～970cm<sup>-1</sup> の 13 点に吸収を示す。

共晶点-2℃であり凍結乾燥は容易

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 温度による変化<sup>6)</sup>

ブレオマイシン硫酸塩は安定な物質で室温（1～35℃）において2年間は力価の低下をみない。

水溶液中でも規格内で生理食塩液中常温（15～25℃）で少なくとも1年は力価の低下をみない。

ブレオマイシン硫酸塩は、室温密封散光 27 ヶ月、37℃密封遮光 12 ヶ月、50℃密封遮光 6 ヶ月の各保存条件下において規格内で温度による影響は認められない。

(2) 光による変化<sup>6)</sup>

室温密封下 1000 ルクス 5 日露光及び 400 ルクス 10 日露光の各保存条件においても含量の低下や外観の変化は認められず、光に対して規格内である。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ブレオマイシン硫酸塩<sup>7)</sup>」の確認試験 1～3 による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法による紫外吸収スペクトルの測定（極大吸収波長：243nm 付近及び 293nm 付近）
- (2) 臭化カリウム錠剤法
- (3) 硫酸塩の定性反応

定量法

日局「ブレオマイシン硫酸塩<sup>7)</sup>」の試験法に基づく *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607 を試験菌とする微生物学的力価試験法の円筒平板法による。

# IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

(1) 剤形の区別

プラスチックベース軟膏

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ブレオ S 軟膏 5mg/g
剤形・性状	無色～微黄色半透明の軟膏で、においはないか又はわずかに特異なにおいがある。

(3) 識別コード

NKB-0 (抗悪性腫瘍剤識別記号)

(4) 製剤の物性

溶液の液性と安定な pH 域

pH : 4.5～6.0 (5mg(力価)/mL)

強酸性、強アルカリ性では不安定。

溶液の液性 (pH) 及び安定 pH 域

pH 5.2

安定 pH 1.4～9.0

規定 pH 4.5～6.0 (5mg/mL 水溶液)

(5) その他

無菌製剤ではない。

## 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 S 軟膏 5mg/g	
有効成分	1g 中 ブレオマイシン硫酸塩	5mg (力価)
添加剤	ゲル化炭化水素	適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

原薬 1mg (重量) は約 1.5mg (力価) に相当する。

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	本剤は、室温（10～28℃）30 ヶ月、37℃ 6 ヶ月、50℃ 3 ヶ月及び露出状態での室温 75%RH、35℃75%RH、50℃75%RH、室温 1000 ルクス露光各 24 時間の保存後、色調及び含量に変化が無く、また製品形態試料における含湿度の増加や生菌の存在も認められず、温度、湿度及び光に対して規格内である <sup>8)</sup> 。
7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	（原薬の理化学的事項） 配合が好ましくない薬剤 酸化剤（過酸化水素水）や還元剤（酸性亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等）は一般に配合不適であり、Co <sup>++</sup> Cu <sup>++</sup> 、Zn <sup>++</sup> 及び EDTA（Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid：重金属中毒拮抗剤）の添加は作用を弱める。
9. 溶出性	該当資料なし
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	該当資料なし
（2）包装	5g×1本（チューブ入）
（3）予備容量	該当資料なし
（4）容器の材質	チューブ：アルミ キャップ：ポリプロピレン
11. 別途提供される資材類	該当資料なし
12. その他	該当資料なし

# V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	皮膚悪性腫瘍
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	患部に1日1回Occlusive Dressing Therapy (以下ODTと略す) (閉鎖密封療法) すること。ODTが困難な場合は1日2~3回単純塗布する。標準的な用量は病巣の大きさ、状態にもよるが、患部100cm <sup>2</sup> (10cm×10cm) につき1~2.5g (ブレオマイシン硫酸塩として5~12.5mg (力価)) とする。
(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	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b></p><p>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。</p><p>7.2 本剤は軟膏剤であるが、他のブレオマイシン注射剤の「7. 用法及び用量に関連する注意」として下記の記載がなされているので過量にならぬよう十分注意すること。</p><p>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。</p></div>
5. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当しない

(2) 臨床薬理試験	<p>皮膚悪性腫瘍 156 症例を対象とし集計・解析を行った。</p> <p>濃度について 1%と 0.5%で検討を行い、有効性の点については 1%と 0.5%はほぼ同等、副作用については基礎の毒性試験から 0.5%の方がより安全であった。このことから 0.5%濃度が適当であると判断した。</p> <p>標準的な用量として病巣の大きさ、状態にもよるが患部 100cm<sup>2</sup> (10cm×10cm) につき、1～2.5g (ブレオマイシン硫酸塩として 5～12.5mg 力価) とした。</p>
(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	該当しない

## V. 治療に関する項目

### (7) その他

臨床効果

国内臨床試験

国内延べ12施設で、皮膚悪性腫瘍全156症例について実施された一般臨床試験の結果の概要は次のとおりである（著効・有効率の算定は判定不能例を除いて行った）。皮膚悪性腫瘍における有効率は、73.2%（104/142）であった。

疾患名	症例数	著効 (%)	有効 (%)	合計 (%)
Bowen 病 (単 発)	32	21 (65.6)	8 ( 25.0)	29 ( 90.6)
Bowen 病 (多 発)	5	5 (100)		5 (100)
老人性角化腫 (単)	13 (1)	7 ( 58.3)	4 ( 33.3)	11 ( 91.7)
老人性角化腫 (多)	4	4 (100)		4 (100)
放射線角化腫 (多)	2	2 (100)		2 (100)
砒素角化症 (多)	2	1 ( 50.0)	1 ( 50.0)	2 (100)
紅 色 肥 厚 症	2	1 ( 50.0)	1 ( 50.0)	2 (100)
陰 部 Paget 病	12 (1)	3 ( 27.3)	5 ( 45.5)	8 ( 72.7)
前癌性疣贅状腫瘤	2	2 (100)		2 (100)
基 底 細 胞 癌	21 (2)	3 ( 15.8)	10 ( 52.6)	13 ( 68.4)
有 棘 細 胞 癌	39 (8)	1 ( 3.2)	14 ( 45.2)	15 ( 48.4)
陰 茎 癌	1			0 (0)
転 移 性 皮 膚 癌	3	1 ( 33.3)	1 ( 33.3)	2 ( 66.7)
脂 腺 癌	1 (1)			
腺 癌	1		1 (100)	1 (100)
丹 毒 様 癌	1			0 (0)
悪 性 リ ン パ 腫	1		1 (100)	1 (100)
皮 膚 細 網 症	3	1 ( 33.3)	2 ( 66.7)	3 (100)
菌 状 息 肉 症	3		2 ( 66.7)	2 ( 66.7)
皮 膚 白 血 病	1			0 (0)
悪 性 黒 色 腫	3 (1)			0 (0)
悪性黒色腫皮膚転移	4		2 ( 50.0)	2 ( 50.0)
合 計	156 (14)	52 ( 36.6)	52 ( 36.6)	104 ( 73.2)

症例数（ ）内は判定不能症例数を示す。

皮膚悪性腫瘍142例において、著効52例（36.6%）及び有効52例（36.6%）であった。〔ブレオS軟膏（販売名変更前製品）臨床概要〕



# 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

各種ブレオマイシン群  
 ブレオマイシン塩酸塩  
 ペプロマイシン硫酸塩  
 フレオマイシン 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

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<sup>1,2)</sup>。

細胞内にとりこまれたブレオマイシンは、2-mercaptoethanol、dithio-threitol、glutathione 等の SH 化合物と反応した DNA と反応する。このようにブレオマイシンと反応した DNA は低分子の DNA に切断され易くなり、DNAase で容易に切断される。ブレオマイシン中で細胞を培養し、その DNA を調べると高分子の DNA の分画は消失している。この結果、生活細胞のチミジンの DNA へのとりこみはブレオマイシンで阻害される。又更に低濃度のブレオマイシンで細胞分裂阻害が起こる。ブレオマイシンは DNA の T<sub>m</sub> を上昇させる抗生物質としては actinomycin D、nogalamycin、daunomycin、cinerbin、pluramycin、anthramycin 及び phleomycin などが報告されているが、これらの T<sub>m</sub> を上昇させる抗生物質の作用様式は DNA の構造上の安定性を増して DNA の複製及び転写を阻害するところにある。

他方ブレオマイシン-A<sub>2</sub>は DNA と結合し、DNA の二重らせん構造を解いてしまうことから、ブレオマイシン-A<sub>2</sub>の一次作用点は DNA 部分と推定される。その結果大腸菌、HeLa 細胞との混合培養で DNA 合成を阻害し、有糸分裂を阻害するのに続いて、拡大した HeLa 細胞が出現するものと考えられる。

#### ○培養癌細胞に対する作用<sup>1)</sup>

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

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

ブレオマイシン 濃度 mcg (w) / mL	添加時間 hours	DNA 合成		細胞分裂	
		合成%	阻害%	細胞数%	阻害%
BLM (Cu 2.8%) 0.8mcg (w) / mL	0	90.4	9.6	14.4	85.6
	3	91.8	8.2	32.2	67.8
	6	97.8	2.3	51.1	48.9
	9	100	0	74.5	25.5
実験 方法	BLM は同調培養開始後、上の各時間に添加した。DNA 合成定量の為、培養液は <sup>3</sup> H-チミジン (0.2mcg/mL, 4×10 <sup>-8</sup> 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 時間における管当り 1.1×10 <sup>5</sup> 細胞 → 24 時間における管当り 2.2×10 <sup>5</sup> 細胞) を 100% とした。				

注) 数値は複数実験値の平均値及び BLM 無添加の対照に対する % で示した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

感受性菌の種類および MIC、交叉耐性<sup>2)</sup>

ブレオマイシンはグラム陽性菌、グラム陰性菌及び抗酸性菌に抗菌作用を有し、また銅をキレートしても、しなくても寒天培地希釈法で示される抗菌作用には実質的に相違がない。

### ○抗腫瘍作用

*in vitro*

HeLaS<sub>3</sub> 細胞、エーリツヒ腹水肝癌、吉田肉腫細胞等では DNA 及び蛋白合成阻害や発育阻害がみられた<sup>1~3)</sup>。

*in vivo*

犬の自然腫瘍（リンパ肉腫）に対して腫瘍の消失を認めた<sup>3)</sup>。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

—実験動物腫瘍に対する作用—

マウス WHT 扁平上皮癌に対する BLM 軟膏の治療効果<sup>12)</sup>

#### 1) 実験方法

7 週令の雌性 WHT/HT マウスの背部皮下にマウス WHT 扁平上皮癌細胞（継代後 7 日目の固型腫瘍を MEM 培養濾液中でハサミで細切、mincing した生細胞 10<sup>5</sup> 個）を移植した。皮下移植したマウスを薬剤無処置対照群（4 匹）、無傷治療群（5 匹）、有傷治療群（5 匹）の 3 群に群分けし、1 日 2 回、8 日間、0.5%BLM 軟膏を各々約 220mg ずつ塗布した。効果判定は腫瘍面積増加率と腫瘍重量とに基づき病理組織学的にも検討した。

#### 2) 実験結果

治療開始時の各々の腫瘍面積を 1 として、1 群の腫瘍面積増加率の平均値で示すと、図 1 の如く、対照群及び、無傷治療群では治療開始時の腫瘍面積の約 8 倍まで増殖しており、差は認められなかったが、有傷治療群では塗布 5 日目以後、対照群及び無傷治療群と差が認められ、腫瘍面積の増加が阻害されていた。

病理組織学的には、有傷治療群の全例に、表皮下又は創傷による表皮の壊死層の下と腫瘍塊の間に、変性、壊死を示す腫瘍細胞を含めた肉芽組織が新成されていた。同時に他の辺縁にも新成され、腫瘍塊を分断した像も認められた。

更に、多核巨細胞や単核巨細胞の出現率（表 1）や腫瘍細胞の細胞分裂に関しても有傷治療群で明らかに効果が見られた。

以上の如く、マウス皮下に移植した扁平上皮癌を 0.5%BLM 軟膏で治療した結果、有傷皮膚上より軟膏を塗布した群のみ扁平上皮癌の腫瘍面積、腫瘍重量及び病理組織学的変化に差を認めた。健常皮膚上より塗布した群では、対照群との間にほとんど差を認めなかった。

図1 WHT 扁平上皮癌に対する BLM 軟膏の治療効果

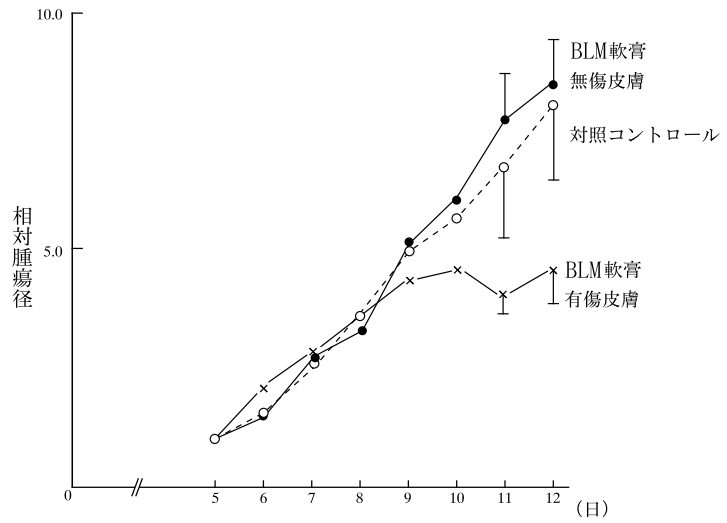


表1 WHT 扁平上皮癌に対する BLM 軟膏の治療効果の細胞病理学的所見

mean ± S. E.

投与群	多核巨細胞	単核巨細胞
コントロール群	6.0 ± 0.80	6.4 ± 0.75
BLM 軟膏 (健常皮膚)	7.2 ± 1.98	7.8 ± 1.71
BLM 軟膏 (有傷皮膚)	19.0 ± 1.87	23.2 ± 2.60

注：表中の数字は 400 倍顕微鏡観察時の 10 視野中に観察された細胞数。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

# VII. 薬物動態に関する項目

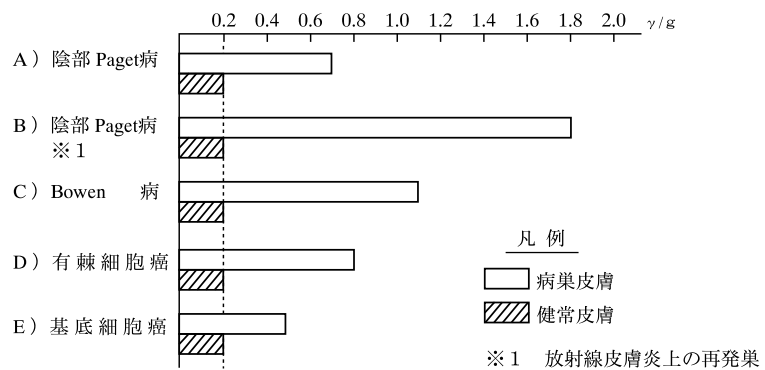
1. 血中濃度の推移	測定限界以下
(1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	最高血中濃度到達時間は、ヒト、マウスの尿中排泄データより個人差は有るが、塗布後6時間以内と推定される。
(3) 中毒域	該当資料なし
(4) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) その他	該当資料なし
3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし

4. 吸収

各種疾患（健常皮膚、皮膚潰瘍、尋常性乾癬、Bowen 病（多発性及び単発性）、陰部 Paget 病、基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫、皮膚白血病等）別に 1%BLM 軟膏密封療法を 24 時間施行し、病巣皮膚と健常皮膚におけるプレオマイシンの組織内濃度を生物検定法により調べた。結果は図 1 に示すように健常皮膚からは吸収がほとんど見られないが、病巣皮膚からは吸収されることがわかる。この結果は BLM 軟膏の健常皮膚における安全性を示すとともに、病巣皮膚からは健常皮膚に比し、最高 9 倍以上（陰部 Paget 病の例）、最低 2 倍以上（基底細胞癌の例）が吸収されることを示している。

なお、以上の実験は生物検定法の精度を上げるために 1%BLM 軟膏を用いた<sup>4)</sup>。

図 1 軟膏 ODT による BLM 組織内濃度（24 時間 ODT 後）検出限界



5. 分布

- (1) 血液—脳関門通過性 該当資料なし
- (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 該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率 該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝機構と主な代謝物（代謝部位、代謝率、代謝物の活性の有無など）  
投与されたブレオマイシンは肝において代謝されていると考えられており、その代謝物は De amide 体である。

(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

ヒトにおける尿中排泄及び組織内濃度<sup>4)</sup>

各種疾患（健常皮膚、皮膚潰瘍、尋常性乾癬、Bowen 病（多発性及び単発性）、陰部 Paget 病、基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫、皮膚白血病等）別に 1%BLM 軟膏を ODT 塗布し、経時的に採尿して生物検定法により尿中排泄量の経時的推移を調べた。

なお、尿中回収率は下記の如き計算方法により算出した。

$$\text{回収率(\%)} = \text{尿量(mL)} \times \frac{\text{BLM 尿中濃度 (r/mL)}}{\text{BLM 塗布量 (mg)}} \times 100$$

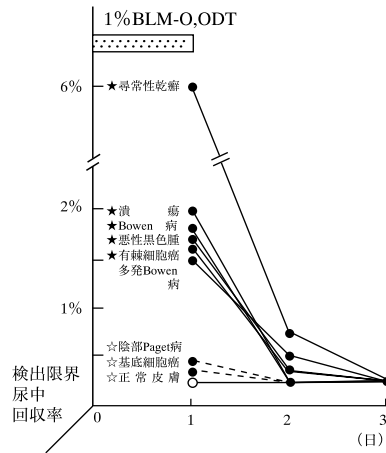
〔体内薬物動態〕

経皮吸収及び尿中排泄<sup>4)</sup>

健常皮膚、皮膚潰瘍、尋常性乾癬、Bowen 病（多発性及び単発性）、陰部 Paget 病、基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫、皮膚白血病等の皮膚に 1%BLM 軟膏密封療法を 24 時間施行し、尿中排泄を測定した。その結果、健常皮膚からのブレオ経皮吸収はほとんど認められなかった。

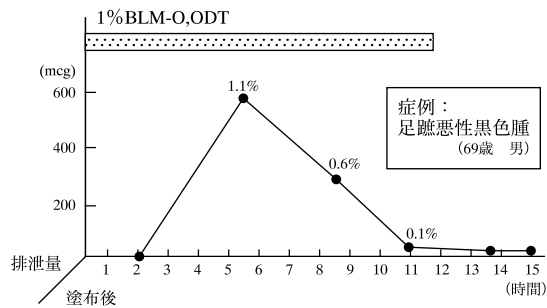
疾患別ブレオ尿中排泄率とブレオ尿中排泄の経時的推移は図 1 のとおりである。

図1 疾患別ブレオ尿中排泄率



また、図2に悪性黒色腫の患者における尿中排泄量の経時的推移を示す。このデータでは6時間目に最大値1.1%の尿中排泄を示し、11時間以内にその大半は排泄されている。

図2 ブレオ尿中排泄の経時的推移



軟膏剤の場合は、12時間で吸収量の70~90%が排泄される。

- |                   |        |
|-------------------|--------|
| 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

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。

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]

### 【解説】

本剤及び本剤と塩の異なるブレオマイシン塩酸塩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<sup>9~11)</sup>。

## 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]

### 【解説】

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には使用しない。本剤により過敏症状が現れた場合には、投与部位を清拭する。

## 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高齢者の場合には、低用量でも発現頻度が高いので十分な注意を要する。[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-aDO<sub>2</sub>）、動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）、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.、11.1.1 参照]
- 8.3 A-aDO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>などの検査は可能な限り1週に1度測定し、A-aDO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>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-aDO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>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.、11.1.1 参照]
- 8.4 感染症・出血傾向の発現又は増悪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. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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明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

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。ブレオマイシンの注射剤における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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

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 (0.1%未満)

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.、8.1-8.3 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上 <sup>注1)</sup>	1~5%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明
過敏症			過敏症状
皮膚	疼痛 <sup>注2)</sup>	発赤、皮膚炎、色素沈着、びらん	

注1) 発現頻度は市販後調査を含む。

注2) 激しい疼痛が認められた場合には、ステロイド軟膏を併用するか投与を中止すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時迄の調査、承認時以降の調査において、皮膚悪性腫瘍 669 例について副作用を集計した。

全身的重篤な副作用は認められていない。局所の副作用は疼痛が主で、その他皮膚炎、発赤、色素沈着があらわれることがある<sup>13)</sup>。

対象	承認時迄	承認時以降の調査 (1975年8月4日～1978年9月22日迄)
調査症例数	156	513
副作用の種類	副作用の発現件数 (%)	
	承認時迄の調査	承認時以降の調査
1. 疼痛	18 (11.5)	40 (7.8)
2. 皮膚	7 (4.5)	62 (12.1)
(皮膚炎)	5 (3.2)	10 (1.9)
(色素沈着)	1 (0.6)	10 (1.9)
(発赤)	1 (0.6)	23 (4.5)
(びらん)		6 (1.2)
(炎症)		5 (1.0)
(そう痒)		8 (1.6)

### 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

#### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤塗布時の注意

14.1.1 眼には接触させないこと。粘膜周辺に使用する場合には慎重に行うこと。

14.1.2 手で塗布する場合には塗布後直ちに手を洗うこと。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

外国でブレオマイシンの全身投与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

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 該当資料なし
- (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 1) ブレオマイシン硫酸塩 (原薬)<sup>14)</sup>

ブレオマイシン硫酸塩のLD<sub>50</sub>値 (mg(w)/kg)

		投与経路	
		i. p.	s. c.
マウス	♂	266	180
	♀	210	215
ラット	♂	255	
	♀	240	

- 2) ブレオ軟膏<sup>15)</sup>

0.5%及び1%ブレオ軟膏を、マウスには50g/kg、ラットには20g/kg、犬には10g/kg、経口ゾンデを用いて強制的に投与し、毒性の一般症状及び体重を10日間観察した。その結果、投与直後及び観察期間中毒性症状と思われるものはなにも認められなかった。

- (2) 反復投与毒性試験 0.5%ブレオ軟膏2g及び0.5gを家兎皮膚に連続30日間塗布した。その結果、毒性と思われる所見は認められなかった<sup>16)</sup>。
- 0.5%ブレオ軟膏2g及び0.5gを家兎皮膚に連続90日間塗布した。その結果、毒性と思われる所見は認められなかった<sup>16)</sup>。

- (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 原薬の生殖試験、染色体に及ぼす影響<sup>3)</sup>
- ブレオマイシンを大量投与することにより、マウス及びラットの胎児の催奇形性、発育抑制、骨格変移の増加、化骨化遅延などがみられた。又、本剤の胎盤等への移行が認められている。

## IX. 非臨床試験に関する項目

胎仔試験、遺伝子変異性

ブレオマイシンの大量投与により、マウス及びラットの胎仔の催奇形性、発育抑制、化骨化遅延、骨格変異の増加等が認められている。

### (6) 局所刺激性試験

眼粘膜、皮膚に対する刺激作用

#### 1) 眼粘膜に対する刺激<sup>17)</sup>

0.5%及び1%ブレオ軟膏の1回点眼における家兎眼組織に対する急性刺激症状は、結膜の軽度から中等度の血管拡張、一過性の軽度な瞬膜の血管拡張及び流涙と眼脂が認められたが、いずれも30時間後までに回復した。60回点眼(1日1回)による家兎眼組織に対する刺激性は、点眼初期に結膜の血管拡張を認めただけであり、その後回復した。ただ瞬膜の肥厚が0.5%で1/3例、1%で2/3例にみられたが病理組織学的には、炎症反応性の細胞が目立った程度である。この変化の発現例数に濃度との関係がみられたことからブレオ軟膏が局所に長くとどまったことによる影響と考えられる。

1回点眼量：100mg

#### 2) 皮膚に対する刺激<sup>17)</sup>

1日1回500mg、6日間連続塗布による発赤、温感、浮腫、痂皮形成の諸点から判定したが、家兎健常皮膚において刺激性はほとんどみられなかった。有傷皮膚においては、創傷作成そのものの影響で発赤が残り、創傷部の痂皮形成があり、このことから発赤、浮腫及び温感についての判断が困難であった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 溶血性、組織障害性

ブレオマイシンによる溶血性は認められていない。

#### 2) その他の特殊毒性(抗原性、依存性等.)

ブレオマイシン硫酸塩での抗原性は認められなかった。

ブレオマイシンは免疫抑制作用をほとんど示さない。

# X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 製剤：ブレオS軟膏 5mg/g 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ブレオマイシン硫酸塩 劇薬
2. 有効期間 24 ヶ月
3. 包装状態での貯法 室温保存
4. 取扱い上の注意 設定されていない  
本剤使用後は、手指をよく洗うよう注意すること。
5. 患者向け資材 患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり
6. 同一成分・同効薬 同一成分薬：ブレオ注射用 5mg・15mg  
同 効 薬：フルオロウラシル軟膏
7. 国際誕生年月日 不明
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
- | 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<br>ブレオS軟膏<br>(5g)   | 1975年8月4日  | (50EM)第342号   | 不明         | 1975年11月15日 |
| 販売名変更<br>ブレオS軟膏<br>5mg/g | 2007年3月22日 | 21900AMX00655 | 2007年6月15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 該当しない
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 該当しない
11. 再審査期間 該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

### 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S軟膏 5mg/g	4234700M1038	4234700M1038	109167001	620005299

### 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, et al.: J. Antibiotics. 1967; 20 (5) : 277-281 (PMID: 5630770)
- 2) Umezawa H, et al.: J. Antibiotics. 1968; 21 (6) : 379-386 (PMID: 4881244)
- 3) Umezawa H, et al.: J. Antibiotics. 1967; 20 (1) : 15-24 (PMID: 6072277)
- 4) 池田重雄他：臨床皮膚科 1975; 29 (10) : 827-839
- 5) 日本抗生物質医薬品基準解説 199 : 395-399
- 6) 社内資料：安定性
- 7) 第十八改正日本薬局方解説書 2021 C-4931~4937
- 8) 社内資料：安定性試験 (10°C~28°C)
- 9) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 1976; No. 17 : 8
- 10) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 1980; No. 43 : 1
- 11) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 1987; No. 86 : 1
- 12) 一丁田裕子他：Jpn. J. Antibiotics. 1975; 28 (1) : 44-52 (PMID: 47925)
- 13) 再審査時申請資料
- 14) 社内資料：急性毒性試験
- 15) 坪崎正寿他：Jpn. J. Antibiotics. 1975; 28 (1) : 1-2 (PMID: 47921)
- 16) 田中建志他：Jpn. J. Antibiotics. 1975; 28 (1) : 3-18 (PMID: 47923)
- 17) 宮本浩吉他：Jpn. J. Antibiotics. 1975; 28 (1) : 19-36 (PMID: 47922)

## 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<br>状況   | 該当しない |
| 2. 海外における臨床<br>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                     | 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](https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)

