

貯法：10℃以下、凍結を避けて保存する。

有効期間：2年

| | 1KE | 5KE |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 21800AMX10782 | 21800AMX10783 |
| 販売開始 | 1975年10月 | 1975年10月 |

抗悪性腫瘍剤・リンパ管腫治療剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)

ピシバニール[®]注射用1KE

ピシバニール[®]注射用5KE

PICIBANIL[®] for Injection



Roche ロシュグループ

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 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。

*** 3.2 製剤の性状**

| 販売名 | ピシバニール注射用1KE | ピシバニール注射用5KE |
|----------------------------|-------------------|--------------|
| 剤形 | 凍結乾燥注射剤(無色透明バイアル) | |
| 性状 | 白色～類白色凍結乾燥粉末又は塊 | |
| 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 (生理食塩液 に対する比) | 約1 | |

4. 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

*** 6. 用法及び用量**

〈胃癌(手術例)患者及び原発性肺癌患者における化学療法との併用による生存期間の延長〉

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。

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。

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。

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 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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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)}) | 全身倦怠、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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解後の注射液は速やかに使用すること。

* 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。

14.2 薬剤投与時の注意

〈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、同一部位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、幼児又は小児に適用する場合は必要最小限度にとどめること。

〈リンパ管腫)

14.2.3 投与にあたっては以下の点に注意すること。

- ・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。

15. その他の注意

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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)

17.1.1 国内臨床試験

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(図1)¹⁾。

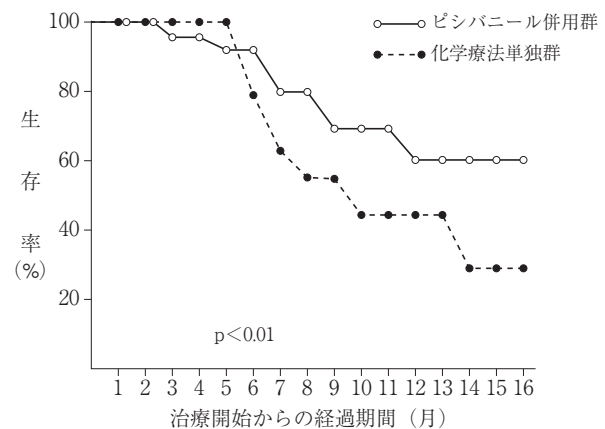


図1：非治癒切除胃癌症例における生存曲線

17.1.2 国内臨床試験

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(図2)²⁾。

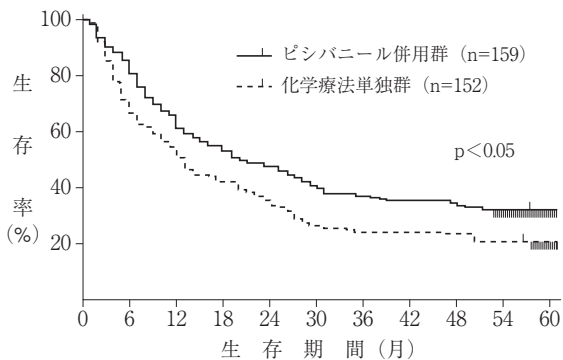


図2：手術可能肺癌症例における生存曲線

17.1.3 国内臨床試験

非切除肺癌73例(ビスバニール併用群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³⁾。
(**消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少**)

17.1.4 国内臨床試験

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⁴⁾。

17.1.5 国内臨床試験

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⁵⁾。

(**他剤無効の、頭頸部癌(上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌)及び甲状腺癌**)

17.1.6 国内臨床試験

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⁶⁾。

| 癌種 | 評価対象例数 | 奏功率 |
|------|--------|-------|
| 頭頸部癌 | 52 | 17.3% |
| 甲状腺癌 | 10 | 20.0% |

(リンパ管腫)

17.1.7 国内一般臨床試験

原則15歳未満^{註)}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⁷⁾。

| 評価時期 | 評価対象例数 | 有効率 |
|--------|--------|-------|
| 投与2ヶ月後 | 53 | 75.5% |
| 投与6ヶ月後 | 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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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⁸⁾。

18.1.2 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⁹⁾、好中球(ラット¹⁰⁾、マクロファージ(ヒト⁹⁾、NK細胞(ヒト¹¹⁾)の活性化及びCTL細胞の誘導(ラット¹²⁾)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¹³⁾)、IL-8(ヒト¹⁴⁾)、IL-12(マウス¹⁵⁾)、IFN- γ (マウス¹⁶⁾)、TNF- α (ヒト¹⁴⁾)、G-CSF(ヒト¹⁴⁾)、GM-CSF(ヒト¹⁴⁾)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。

18.1.3 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)^{17), 18)}。

18.2 実験腫瘍に対する効果

18.2.1 自家誘発腫瘍に対する効果

マウスの自然発生腫瘍¹⁹⁾及びメチルコラントレン誘発腫瘍²⁰⁾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。

18.2.2 同系腫瘍に対する効果

マウス²¹⁾及びラット²²⁾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²³⁾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。

18.2.3 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²⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

化学名：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

性状：白色～類白色の凍結乾燥した粉末又は塊である。生理食塩液を加えて振り混ぜると白濁ないしわずかに白濁する。

*22. 包装

〈ビスバニール注射用1KE〉

1バイアル

〈ビスバニール注射用5KE〉

1バイアル

23. 主要文献

- 1) 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.
- 2) Watanabe Y, et al. J Biol Response Mod. 1987;6(2):169-80.
- 3) 能美一政, 他. 広島医学. 1985;38(4):405-8.
- 4) Torisu M, et al. Surgery. 1983;93(3):357-64.
- 5) 長尾啓一, 他. 癌と化学療法. 1979;6(5):1161-6.
- 6) 澤木修二. 耳鼻咽喉科展望. 1989;32(S-6):455-67.
- 7) 荻田修平, 他. 日本小児外科学会雑誌. 1995;31(1):29-36.
- 8) Okamoto H, et al. Jpn J Microbiol. 1967;11(4):323-36.
- 9) Katano M, et al. Surgery. 1983;93(3):365-73.
- 10) Watabe S, et al. J Natl Cancer Inst. 1984;72(6):1365-70.
- 11) Uchida A, et al. Int J Cancer. 1983;31(1):1-5.
- 12) Hojo H, et al. Gann. 1981;72(5):692-9.
- 13) Ichimura O, et al. Int J Immunopharmacol. 1985;7(2):263-70.
- 14) Tsuchiya I, et al. Cytokine. 1993;5(6):595-603.
- 15) Fujimoto T, et al. J Immunol. 1997;158(12):5619-26.
- 16) Saito M, et al. Cell Immunol. 1983;78(2):379-86.
- 17) 荻田修平, 他. 診療と新薬. 1994;31(11):1971-6.
- 18) 土橋康成, 他. 京都府立医科大学雑誌. 1993;102(9):1055-60.
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 石田名香雄, 他. Biotherapy. 1990;4(2):155-65.
- 22) 北川恒代. 癌と化学療法. 1975;2(6):985-93.
- 23) 本庄三知夫, 他. 日本癌治療学会誌. 1982;17(5):1284-92.
- 24) Koshimura S, et al. Cancer Treat Rep. 1977;61(1):17-27.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>


26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社 |

東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュグループ

® 登録商標