

- 抗腫瘤抗生素 -

BLEOCIN 撲類惡注射劑

BLEOCIN for Injection 5 mg
BLEOCIN for Injection 15 mg

*注意－本藥限由醫師使用

貯存
2-8℃貯存

<Bleomycin Hydrochloride注射液>
－縮寫：BLM－

保存期限
3年（標示於瓶身和包裝上）

處理注意
溶解後盡快使用。

許可字號	5 mg 效價	衛署藥輸字第019191號
	15 mg效價	衛署藥輸字第019124號
國際上市日期	1968年12月（日本）	

警告

- （1）使用本藥物的結果可能發展出間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病，可能致死。因此，只有適合的案例可以使用本藥物，並且使用本藥物時和之後的兩個月期間醫師應觀察病患。特別是60歲以上患有肺病的病患應充分考量「使用須知」後才可使用本藥物。出現活動時呼吸困難、發燒、咳嗽、劈啪聲（水泡音）、胸部X光異常，或者是A-aDO₂、PaO₂或DLco異常等初期症狀時應立即停用並採取適宜措施。
- （2）包含本藥物的癌症合併化療只可用於具有足夠化療經驗的醫師判定病患適合接受本治療且醫療機構足以處理緊急狀況。並且選擇病患時應注意參考包裝內附說明中的各種併用藥物。

禁忌症（BLEOCIN禁忌於下列病患。）

- （1）嚴重肺功能損傷或胸部 X 光發現纖維化擴散或任何其它明顯的變化。〔肺功能損傷或纖維化病灶等可能惡化。〕
- （2）曾對本藥物或類似藥物（peplomycin）過敏。
- （3）嚴重腎功能異常。〔由於排泄功能降低，可能發生間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病。〕
- （4）嚴重心臟病。〔由於心血管功能降低，可能發生間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病。〕
- （5）胸部接受放射治療。〔參照「使用須知」章節中的3.藥物交互作用。〕

組成・性狀

1. 組成

BLEOCIN注射液5 mg，15 mg每瓶成分如下：

	成分	含量（效價）	
有效成分	Bleomycin hydrochloride	5 mg	15 mg

2. 性狀

BLEOCIN注射液5 mg，15 mg是用於注射的白色至黃白色冷凍乾燥產品。

成分含量（效價）	5 mg	15 mg
pH	4.5-6.5	4.5-6.5
滲透壓比	約1	約1

pH：使用注射用蒸餾水溶解個別含量成為5 mg（效價）/mL溶液的pH值。

滲透壓比：「個別含量溶於5 mL生理食鹽水和生理食鹽水之間的」滲透壓比。

適應症

皮膚癌、頭和頸癌（上頷癌、舌癌、唇癌、咽癌、喉癌、口腔癌等）、肺癌（原發或轉移的鱗狀細胞癌）、食道癌、惡性淋巴瘤（淋巴肉瘤、Hodgkin氏病等）。

用法・用量

1. 靜脈注射

通常對於成人將15-30 mg（效價）的Bleomycin hydrochloride溶於約 5 -20 mL適合靜脈注射的溶液如生理食鹽水或葡萄糖等溶液中，然後以慢速注入靜脈。如有高燒，將劑量降至 5 mg（效價）或以下。

2. 肌肉和皮下注射

通常對於成人將15-30 mg（效價）的Bleomycin hydrochloride溶於約 5 mL適合的溶液中如生理食鹽水等，然後進行肌肉或皮下注射。
如果皮下注入病灶附近，Bleomycin hydrochloride的濃度為1 mg（效價）/mL或以下。

3. 動脈注射

通常對於成人將5-15 mg（效價）的Bleomycin hydrochloride溶於適合注射的溶液如生理食鹽水或葡萄糖等溶液中，然後一次注入動脈或連續性動脈注射。

4. 注射頻率

一般而言，本藥物每週注射兩次。可增加至一天一次（每天）或減少至每週一次，依照病患情況而定。

5. 總劑量

Bleomycin hydrochloride總劑量300 mg（效價）或以下，以腫瘤消失為目標。

<注意事項>

- （1）副作用的出現明顯地因人而異，而且由於副作用甚至可能出現於相對較低劑量，必須充分瞭解「使用須知」章節中的說明。
必須從低劑量開始，按照病患和疾病的情況。
- （2）總劑量不應超過300 mg（效價）。而且如果是多途徑使用，必須考量加總劑量。
〔再評估時的結果顯示間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病發生的機率隨總劑量的增加而增加，例如：總劑量150 mg（效價）或以下的機率為6.5%，總劑量151-300 mg（效價）為10.2%，總劑量301 mg（效價）以上則為18.8%。〕
- （3）如果使用peplomycin，一般而言bleomycin的總劑量必須納入該藥物的量。

品名	ブレオ15MGP/V (台灣) KKN00636	制作日		MC	色調	スミ	アカC				トラップ
		2017.1.6		(P)							()
本コード		校	作業者印	AC							角度
仮コード	0314S0106371	初校	(原田)			朝日印刷株式会社		puv07	APP.TB		

使用須知

1. 謹慎投藥（對下列病患使用BLEOCIN應小心。應根據對病患的臨床觀察，降低劑量或延長使用之間的時間隔。）
- (1) 肺功能異常病史或合併肺功能異常。
〔可能發生間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病。〕
 - (2) 病患年齡在60歲或以上。
〔可能發生間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病。〕
 - (3) 腎功能異常。
〔可能發生強烈副作用。〕
 - (4) 患有心臟疾病。
〔可能發生強烈副作用。〕
 - (5) 胸部正接受或曾接受放射治療。
〔可能發生間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病。〕
 - (6) 肝功能異常。
〔可能發生強烈副作用。〕
 - (7) 患有水痘。
〔可能發生致命性全身功能異常。〕

2. 重要基本注意事項

- (1) 間質肺炎或肺纖維化
可能發生間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病。應持續密切觀察病患〔參照以下2〕〕，注意劈啪聲（水泡音）是此類狀況的早期徵兆。如果發現任何異常，應立即停用，並使用腎上腺皮脂荷爾蒙治療特發性肺纖維化以及使用適合的抗生素預防後續感染。
- 1) 已患肺部疾病的病患或年齡超過60歲的病患，即使劑量低於150 mg（效價），發生間質肺炎或肺纖維化的機率仍高，因此需特別注意。
 - 2) 應持續密切觀察使用本藥物的病患是否出現發燒、咳嗽和活動時呼吸困難等臨床症狀，並應追蹤檢查胸部X光攝影上的異常或劈啪聲（水泡音）。如果設備齊全，也應檢查肺泡－動脈血氧分壓差（A-aDO₂）、動脈血氧分壓（PaO₂）和一氧化碳瀾散量（DLco）等。應定期進行這些觀察和檢查，從使用中一直到治療完後兩個月。
 - 3) 盡可能每星期檢查一次A-aDO₂和PaO₂。如果連續兩星期上升或下降，應停止投藥。具體地說，如果任一參數惡化超過10 Torr，必須密切觀察其它臨床症狀，如果判定副作用是與本藥有關，應立即停用並開始使用類固醇。如果DLco下降超過15%，也應採取相同措施。
如果肺功能不佳的病患必須使用本藥物，治療時務必更加小心，如果發現肺功能進一步下降，應立即停用。
- (2) 長期使用時，副作用可能強烈發生並且時間延長，因此應小心使用。
 - (3) 如果曾使用peplomycin或其它形式的bleomycin，毒性會加重，因此務必小心觀察副作用。
 - (4) 應注意感染的出現或惡化以及任何出血傾向。
 - (5) 對於生育年齡的病患，應考慮對性腺的特殊影響。

3. 藥物交互作用

(1) 併用禁忌（BLEOCIN不應與下列藥物併用。）

藥物	徵兆、症狀、治療	機轉和風險因子
胸部和胸部周邊的放射治療	徵兆和症狀： 可能發生間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病。 治療： 參照「使用須知」章節中的2. 重要基本注意事項。	放射治療和本藥物皆可能引發間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病。

(2) 併用須知（BLEOCIN與下列藥物併用時應小心。）

藥物	徵兆、症狀、治療	機轉和風險因子
其他抗腫瘤藥 放射治療	徵兆和症狀： 可能發生間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病。 治療： 參照「使用須知」章節中的2. 重要基本注意事項。	本藥物和其他抗腫瘤皆可能引發間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病。
頭、頸部區域放射治療	口腔炎和口角炎可能會惡化。可能引發咽喉黏膜炎(不常發生)導致嘶啞。	放射治療和本藥物皆可能引發咽喉黏膜炎。

4. 副作用

< 概要 >¹⁾

1,613名病患中（374名在核准期，1,239名在上市之後初期），本藥物最常見的副作用是間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病（10.2%）、皮膚硬化、色素沉澱（40.6%）、發燒和冷顫（39.8%）、落髮（29.5%）、厭食和體重減輕（28.7%）、萎靡（16.0%）、噁心嘔吐（14.6%）、口腔炎（13.3%）以及指甲變化（11.2%）。

(1) 重大副作用

- 1) 間質肺炎、肺纖維化（10%）：由於可能發生間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病，務必密切觀察A-aDO₂、PaO₂或DLco是否有變化，或胸部X光攝影是否有異常〔參照「重要基本注意事項」的（1）-3〕〕，例如：咳嗽、活動時呼吸困難或劈啪聲（水泡音）等肺部表現。如果發現任何異常，應立即停用，並使用腎上腺皮脂荷爾蒙以及適合的抗生素治療。
- 2) 休克（< 0.1%）：因為本藥物可能引發休克，如果出現任何異常，應立即停用，並採取適當措施。（因為休克容易發生在惡性淋巴瘤病患的第一次 - 第二次使用時，所以初次和第二次使用本藥物的劑量為5 mg（效價）或更低。如果沒有發生急性反應，將劑量增加至一般程度。）
- 3) 出血（2%）：注意部分案例會因為本藥物的治療使得癌症病灶迅速壞死而導致出血。

品 名	ブレオ15MGP/V (台湾) KKN00636	制作日		MC	色 調	スミ						トラップ
本コード		2017.1.6		(P)								()
		校	作業者印	AC							角度	
仮コード	0314S0106371	初校	(原田)			朝日印刷株式会社		puv07	APP.TB			

(2) 其他副作用

	≥10%或發生率未知	10%>，≥1%	<1%
過敏 ^{*1)}		紅疹、蕁麻疹和發燒相關的皮膚泛紅	
皮膚	落髮、皮膚增生、色素沉澱、指甲變形和褪色，類似硬皮症變化和抓搔性皮膚炎		
腸胃方面	厭食、噁心嘔吐和口腔炎	口角炎	腹瀉
肝臟方面			肝臟擾動
泌尿道方面			少尿、排尿疼痛、頻尿和感到殘尿
血液方面			白血球低下
精神神經方面		頭痛	暈眩
注射位置			
靜脈注射			靜脈壁增生和靜脈腔狹窄 ^{*2)}
肌肉或局部注射			節結
其他	發燒 ^{*3)} 和萎靡		腫瘤位置疼痛

*1) 此類案例應停用本藥物。
*2) 此類案例應更換注射位置或改為肌肉注射。
*3) 發燒可能延遲至使用本藥物後4-5小時發生。因為發燒和劑量間在一定時間時存在劑量-反應關係，如果發燒嚴重，應採取適當措施如間隔縮短使用較低劑量，或使用本藥物前和／或後使用抗組織胺和解熱劑。

5. 對高齡者投藥

因為60歲以上病患容易發生間質肺炎或肺纖維化，應小心使用本藥物。
〔間質肺炎和肺纖維化等嚴重肺病發生的機率隨年齡增加，50歲以下為5.9%，50-60歲為8.1%，60-70歲為10.9%，70歲以上為15.5%。〕

6. 對孕婦、產婦、哺乳中的婦女等投藥

(1) 懷孕中或疑似懷孕的婦女不應使用本藥物。〔研究發現本藥物造成實驗動物(大鼠和小鼠)畸形死胎。〕
(2) 哺乳婦女應避免使用。如果絕對需要使用本藥物，則要求病患停止哺乳。
〔哺乳婦女使用本藥物的安全性尚未建立。〕

7. 投藥須知

(1) **靜脈注射**：可能出現血管疼痛，因此務必注意注射濃度和速度。靜脈注射時盡可能緩慢。
(2) **肌肉注射**：為避免影響組織和神經等，務必考量下列幾點：
1) 由於肌肉注射可能造成注射位置硬化，應避免重覆注射相同位置。
2) 注意避免注射神經密集的位置。
3) 如果插入注射針頭時引發劇烈疼痛，或血液回流至針筒，應立即抽出針頭並注射至另一位置。

8. 其他注意事項

(1) 根據國外的研究，本藥物和其他抗癌藥物併用時會引發心肌梗塞和腦中風等疾病。
(2) 有研究指出皮下注射本藥物引發實驗動物(大鼠)的纖維肉瘤和腎癌。

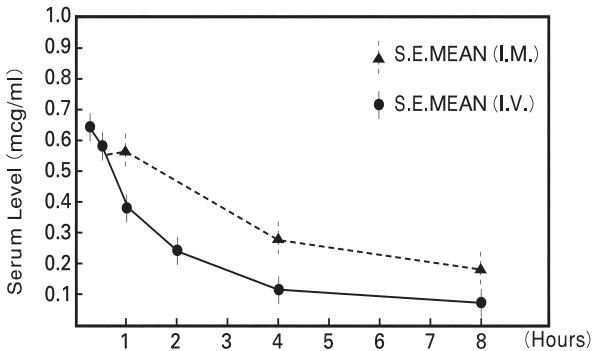
藥物動力學

<藥物動力學和代謝>²⁾

本藥物的藥物動力學特性是bleomycin A₂—bleomycin的主要成分—高度分佈於皮膚。測量bleomycin分佈於各種組織的生物活性時，發現本藥物在皮膚、肺部、腎臟和膀胱保持活性形態，但在肝臟和脾臟等其它組織則不具活性。此結果證明本藥物對皮膚癌與頭和頸癌特別有效且不會造成造血功能異常。成人病患接受靜脈注射15 mg(效價)時，立即的血中濃度為3 µg/mL，而一小時後為< 0.5 µg/mL。肌肉注射後的最高血中濃度約為靜脈注射後的三分之一，隨後緩慢下降。靜脈注射後24小時尿液排出38.3%，肌肉注射後則為19.2%。三名陰莖癌病患接受靜脈注射15 mg本藥物之後30-37分鐘再接受手術，血中和腫瘤中濃度分別為0.69-0.94 µg/mL和0.08-0.49 µg/mL。一名睪丸腫瘤病接受靜脈注射累積劑量300 mg(效價)本藥物之後7天再接受手術，皮膚和腫瘤中濃度分別為430 µg/g和4 µg/g。尿液排出的68%為完整形態。全身排出、分佈體積和血中半生期分別為1.1 mL/min/kg、0.27 L/kg和3.1小時。

<血中濃度>³⁾

下圖說明4名癌症病患接受交叉方式靜脈注射或肌肉注射15 mg(效價)bleomycin後的bleomycin血清濃度。



臨床研究

每種疾病的反應率總結如下：

疾病	反應率
皮膚癌	57.4% (58/101)
頭和頸癌	55.6% (69/124)
鱗狀細胞肺癌	50.0% (11/22)
食道癌	70.6% (36/51)
惡性淋巴瘤	73.8% (31/42)

(已出版資料)

品名	ブレオ15MGP/V (台灣) KKN00636	制作日		MC	色調	スミ					トラップ
		2017.1.6		(P)							()
		校	作業者印	AC							角度
本コード											
仮コード	0314S0106371	初校	(原田)			朝日印刷株式会社		puv07	APP.TB		

藥效藥理⁴⁻⁶⁾

1. 抗腫瘤活性

- (1) **體外**：bleomycin抑制HeLaS₃細胞、Ehrlich癌細胞和Yoshida肉瘤細胞生長與DNA／蛋白質合成。
- (2) **體內**：狗自發性淋巴肉瘤消失。

2. 作用機轉

主要機轉為抑制DNA合成和分開DNA鏈。

有效成分相關物理化學

一般名稱：Bleomycin Hydrochloride（JAN）
bleomycin（INN）

縮寫：BLM

結構式：主成分Bleomycin A₂（含量比例55-70%）的結構見下圖。

性狀：Bleomycin Hydrochloride是白至黃白色粉末。可完全溶於水，但只微溶於乙醇（95）。具有吸濕性。

製造廠：

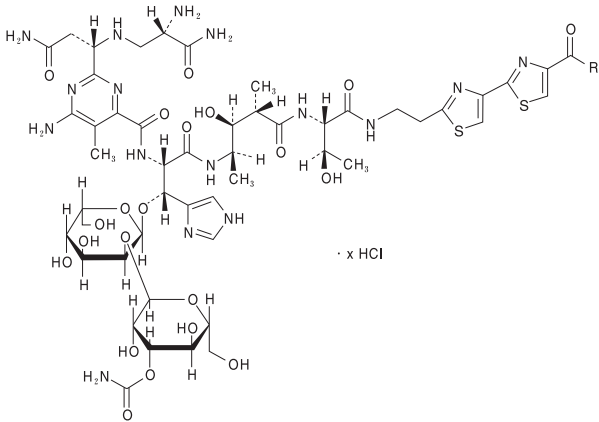
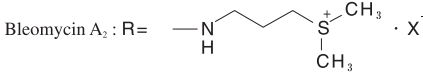
NIPPON KAYAKU CO.,LTD.
1-1, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0005, Japan

製造廠廠址：

239, Iwahanamachi, Takasaki-shi, Gunma 370-1208, Japan

藥商

台灣日化股份有限公司
台北市忠孝東路二段88號9樓



包裝

- 5 mg（效價）：1 瓶
- 15 mg（效價）：1 瓶

主要文獻

- 1) IYAKUHIN FUKUSAYO JOHO (Information on Adverse Reactions to Drugs), **17**: (February, 1976)
- 2) Manual for The Japanese Pharmacopoeia XV, C-3712
- 3) Ikeda S., et al.: GAN TO KAGAKU RYOHO (Jpn. J. Cancer Chemother.), **7**: 756 (1980)
- 4) Umezawa H., et al.: J Antibiotics, **20**: 277 (1967)
- 5) Umezawa H., et al.: J. Antibiotics, **21**: 379 (1968)
- 6) Umezawa H., et al.: J. Antibiotics, **20**: 15 (1967)

品 名	ブレオ15MGP/V (台湾) KKN00636		制作日		MC	色 調	スミ	アカC					トラップ
本コード			2017.1.6		Ⓟ								()
			校	作業者印	AC								角度
仮コード	0314S0106371		初校	原田		☎朝日印刷株式会社	puv07		APP.TB				