

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

注射用ビンデシン硫酸塩

注射用フィルデシン[®]1mg注射用フィルデシン[®]3mgFILDESIN[®] for Injection

| | |
|-----------------------------|---|
| 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 | 1mg：1瓶中ビンデシン硫酸塩 1mg 含有 3mg：1瓶中ビンデシン硫酸塩 3mg 含有 |
| 一般名 | 和名：ビンデシン硫酸塩 洋名：Vindesine Sulfate |
| 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：1985年4月16日 薬価基準収載：1985年7月29日 販売開始：1985年9月9日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：日医工株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/ |

本IFは2023年4月改訂（第1版）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。

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（<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て、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 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 11 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 11 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 1 | 2. 薬理作用 | 11 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 1 | VII. 薬物動態に関する項目 | 12 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性..... | 1 | 1. 血中濃度の推移..... | 12 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 2 | 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 12 |
| 6. RMP の概要..... | 2 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析..... | 12 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 4. 吸収..... | 13 |
| 1. 販売名..... | 3 | 5. 分布..... | 13 |
| 2. 一般名..... | 3 | 6. 代謝..... | 13 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 3 | 7. 排泄..... | 14 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 3 | 8. トランスポーターに関する情報..... | 14 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 3 | 9. 透析等による除去率..... | 14 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 3 | 10. 特定の背景を有する患者..... | 14 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 11. その他..... | 14 |
| 1. 物理化学的性質..... | 4 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 15 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 4 | 1. 警告内容とその理由..... | 15 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法..... | 5 | 2. 禁忌内容とその理由..... | 15 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由... .. | 15 |
| 1. 剤形..... | 6 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由... .. | 15 |
| 2. 製剤の組成..... | 6 | 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 15 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量..... | 6 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 16 |
| 4. 力価..... | 6 | 7. 相互作用..... | 17 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物..... | 6 | 8. 副作用..... | 18 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性..... | 7 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 24 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性..... | 8 | 10. 過量投与..... | 24 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 8 | 11. 適用上の注意..... | 24 |
| 9. 溶出性..... | 8 | 12. その他の注意..... | 24 |
| 10. 容器・包装..... | 8 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 25 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 8 | 1. 薬理試験..... | 25 |
| 12. その他..... | 8 | 2. 毒性試験..... | 26 |
| V. 治療に関する項目 | 9 | X. 管理的事項に関する項目 | 29 |
| 1. 効能又は効果..... | 9 | 1. 規制区分..... | 29 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 9 | 2. 有効期間..... | 29 |
| 3. 用法及び用量..... | 9 | 3. 包装状態での貯法..... | 29 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 9 | 4. 取扱い上の注意点..... | 29 |
| 5. 臨床成績..... | 9 | 5. 患者向け資材..... | 29 |

略語表

| | | |
|---------------|--|-----------|
| 6. | 同一成分・同効薬..... | 29 |
| 7. | 国際誕生年月日 | 29 |
| 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..... | 29 |
| 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..... | 29 |
| 10. | 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容..... | 29 |
| 11. | 再審査期間 | 30 |
| 12. | 投薬期間制限に関する情報..... | 30 |
| 13. | 各種コード | 30 |
| 14. | 保険給付上の注意 | 30 |
| X I. | 文献 | 31 |
| 1. | 引用文献 | 31 |
| 2. | その他の参考文献..... | 31 |
| X II. | 参考資料 | 32 |
| 1. | 主な外国での発売状況..... | 32 |
| 2. | 海外における臨床支援情報 | 32 |
| X III. | 備考 | 33 |
| 1. | 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報..... | 33 |
| 2. | その他の関連資料..... | 33 |

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|--------------|
| AUC | 血中濃度－時間曲線下面積 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ビンデシン硫酸塩を有効成分とする抗悪性腫瘍剤である。

注射用フィルデシンは、1972年にアメリカのイーライリリー社で開発された抗悪性腫瘍剤のビンデシン硫酸塩の注射用製剤で、キョウチクトウ科植物 *Vinca rosea* Linn. (和名ニチニチカ又はニチニチソウ) から抽出されたビンブラスチン硫酸塩を化学的に修飾して得られた半合成ビンカルカロイドである¹⁾。

国内においては、1985年4月16日に塩野義製薬株式会社が輸入承認を取得し、1985年7月29日に薬価基準収載し、1985年9月9日に販売を開始した。

1990年6月4日、「食道癌」の効能又は効果、用法及び用量が追加された。

1992年6月3日、再評価の結果、製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば、薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

2016年7月1日、「注射用フィルデシン 1mg」及び「注射用フィルデシン 3mg」の販売を塩野義製薬株式会社より移管され、日医工株式会社が販売を開始した。

2019年4月26日、日医工株式会社は塩野義製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ビンデシン硫酸塩を有効成分とする抗悪性腫瘍剤である。
- (2) 本剤の有効成分ビンデシン硫酸塩は、ビンブラスチン硫酸塩を化学的に修飾して得られた半合成ビンカルカロイドである。
- (3) 急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）、悪性リンパ腫、肺癌、食道癌における自覚的並びに他覚的症状の寛解を示す。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、骨髄抑制、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（0.1%）、麻痺性イレウス（頻度不明）、消化管出血（0.1%）、間質性肺炎（0.1%）、心筋虚血（頻度不明）、脳梗塞（頻度不明）、神経麻痺（頻度不明）、痙攣（0.1%）、聴覚異常（0.1%）、筋力低下（起立障害、歩行障害、階段昇降障害、手指運動障害等）（頻度不明）、知覚異常（14.7%）、末梢神経障害（4.3%）、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがある。（「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) 本剤は、凍結乾燥品である。
- (2) 医療事故防止を配慮し、バイアルのラベルを副片ラベル付きにしている。

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料、 最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| RMP | 無 | |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 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 | |

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

注射用フィルデシン 1mg

注射用フィルデシン 3mg

(2) 洋名

FILDESIN for Injection

(3) 名称の由来

FILL (満たす) + DESIN (vindesine の desin) から合成して命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ビンデシン硫酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

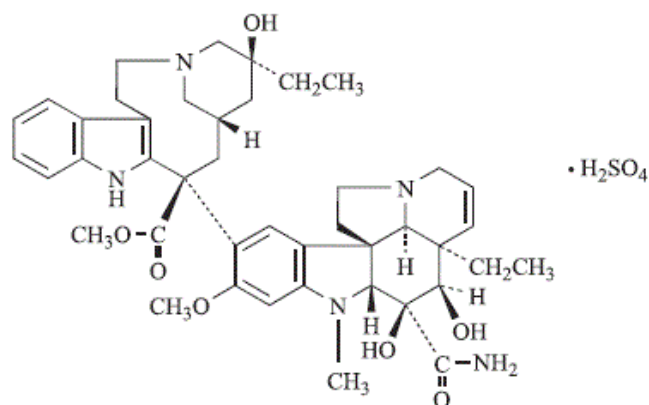
Vindesine Sulfate (JAN)

(3) ステム (stem)

ビンカアルカロイド : vin-

3. 構造式又は示性式

化学構造式 :



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{43}H_{55}N_5O_7 \cdot H_2SO_4$

分子量 : 852.00

5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-Carbamoyl-4-deacetyl-3-de(methoxycarbonyl)vincal leukoblastine sulfate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : VDS

治験成分記号 : S-7820、NSC-245、467

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～微黄白色の粉末又は塊である。

(2) 溶解性

水、メタノール又は *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

溶解性

| 溶媒 | 溶質 1 g を溶かすに 要する溶媒量 (mL) | 日本薬局方による 溶解性の用語 |
|--------------|-----------------------------|--------------------|
| 水 | 2.0 | 溶けやすい |
| 生理食塩水 | 2.2 | 溶けやすい |
| 酢酸 (100) | 2.4 | 溶けやすい |
| メタノール | 2.5 | 溶けやすい |
| エタノール (99.5) | 38 | やや溶けにくい |
| アセトニトリル | 1,700 | 極めて溶けにくい |
| クロロホルム | 2,500 | 極めて溶けにくい |
| 四塩化炭素 | 100,000 | ほとんど溶けない |

(測定温度：20℃)

(3) 吸湿性

吸湿性である。

本品は含水量が 10%以下の白色～微黄白色の粉末又は塊である。

本品は 60%RH 中で約 20%吸湿し、25℃で臨界湿度は約 80%である。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

日局「融点測定法」に従い、示差熱分析で測定した結果、本品は明確な融点及び分解点を示さない物質である。

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 5.80$ (vindolin 部第 4 位の窒素原子)

7.00 (velbanamine 部 4'位の窒素原子)

(6) 分配係数

18.6 [pH7.4、1-オクタノール/緩衝液]

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +37 ~ +44° (乾燥物に換算したもの 50mg、水、10mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験及び苛酷試験

長期保存試験及び苛酷試験

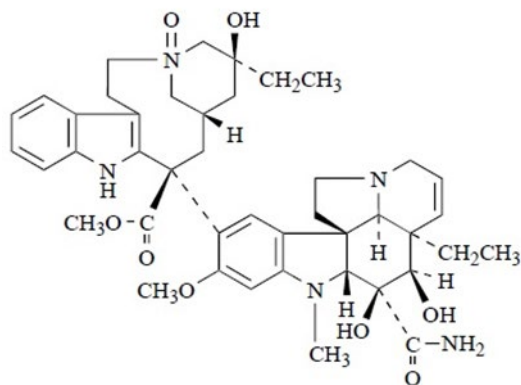
| 試験区分 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|-----------------------|--------------|--------|-----------|
| 長期保存試験 | 冷凍庫 (-10~-20℃) | ポリエチレン瓶 (密栓) | 36 ヶ月 | 外観変化なし |
| 苛酷試験 | 冷蔵庫 (2~8℃) | ポリエチレン瓶 (密栓) | 9 ヶ月 | 外観変化なし |
| | 20~28℃ | ポリエチレン瓶 (密栓) | 2 ヶ月 | 着色 |
| | 加温 (45℃) | ポリエチレン瓶 (密栓) | 0.5 ヶ月 | 分解物の生成 |
| | 20~28℃・40%RH 及び 60%RH | ポリエチレン瓶 (密栓) | 2 ヶ月 | 着色、分解物の生成 |
| | 25℃・白色光 (照度 5000Lx) | ポリエチレン瓶 (密栓) | 1 時間 | 着色、分解物の生成 |

(3 ロットの成績)

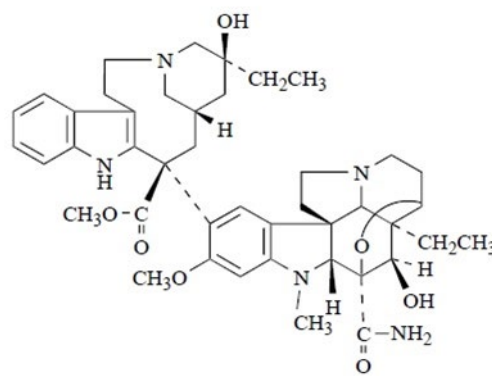
塩野義製薬研究所所内報告 (1983)

(2) 強制分解による生成物

20～28℃・2 ヶ月、加温（45℃）・0.5 ヶ月、室温・40%RH 及び 60%RH・2 ヶ月、25℃・白色光（照度 5000Lx）・1 時間での苛酷試験の各条件下で生成した分解物は下記に示す 2 種類であった。



分解物 A



分解物 B

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 定性反応

本品を水に溶かした液は、硫酸塩の定性反応（1）を呈する。

2) 赤外吸収スペクトル

臭化カリウム錠剤法（又は ATR 法）により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：メタノール、ジエチルアミン溶液混液

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

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 注射用フィルデシン 1mg | 注射用フィルデシン 3mg |
|-------|---|---------------|
| 剤形・性状 | 凍結乾燥注射剤 白色の軽質の塊又は粉末である。水に溶けやすい。吸湿性である。 | |
| pH | 3.5～5.5 (1mg/mL 水溶液) | |
| 浸透圧比 | 約 1 (1mg/mL 生理食塩液) (生理食塩液に対する比) | |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(5) その他

該当資料なし

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 | 注射用フィルデシン 1mg | 注射用フィルデシン 3mg |
|------|---|--|
| 有効成分 | 1 バイアル中 ビンデシン硫酸塩 1mg | 1 バイアル中 ビンデシン硫酸塩 3mg |
| 添加剤 | 1 バイアル中 D-マンニトール 5mg、 水酸化ナトリウム、硫酸 | 1 バイアル中 D-マンニトール 15mg、 水酸化ナトリウム、硫酸 |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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²⁾

(1) 加速試験

◇注射用フィルデシン 1mg (粉末状態) 加速試験 25℃、遮光 [最終包装：密封容器 (ガラス瓶)]

| 試験項目 | 保存期間 | | | |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | 試験開始時 | 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
| 性状 | 白色、軽質の塊 粉末あり | 白色、軽質の塊 粉末あり | 白色、軽質の塊 粉末あり | 白色、軽質の塊 粉末あり |
| 溶状 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| 不溶性異物 | 認めず | 認めず | 認めず | 認めず |
| pH | 4.48～4.85 | 4.49～4.80 | 4.50～4.84 | 4.50～4.80 |
| 浸透圧比 | 1.08～1.10 (1 mg/mL 水溶液) | 1.08～1.10 (1 mg/mL 水溶液) | 1.08～1.11 (1 mg/mL 水溶液) | 1.08～1.10 (1 mg/mL 水溶液) |
| 分解物 (%) ^{※1} | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.1～1.6 |
| 含量 (%) ^{※2} | 99.0～105.9 | 99.7～105.3 | 98.7～104.3 | 98.8～104.8 |

※1：分解生成物の測定法；TLC (Thin Layer Chromatography；薄層クロマトグラフィー)

※2：表示量に対する含有率 (%)；薄層デンストメトリー

(3 ロット)

◇注射用フィルデシン 3mg (粉末状態) 加速試験 25℃、遮光 [最終包装：密封容器 (ガラス瓶)]

| 試験項目 | 保存期間 | | | |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | 試験開始時 | 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
| 性状 | 白色、軽質の塊 粉末あり | 白色、軽質の塊 粉末あり | 白色、軽質の塊 粉末あり | 白色、軽質の塊 粉末あり |
| 溶状 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| 不溶性異物 | 認めず | 認めず | 認めず | 認めず |
| pH | 4.56～4.66 | 4.57～4.60 | 4.55～4.63 | 4.57～4.62 |
| 浸透圧比 | 1.07～1.09 (1 mg/mL 水溶液) | 1.07～1.09 (1 mg/mL 水溶液) | 1.08～1.10 (1 mg/mL 水溶液) | 1.08～1.10 (1 mg/mL 水溶液) |
| 分解物 (%) ^{※1} | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.3 |
| 含量 (%) ^{※2} | 100.1～105.1 | 99.3～106.3 | 100.4～104.3 | 98.6～102.9 |

※1：分解生成物の測定法；TLC (Thin Layer Chromatography；薄層クロマトグラフィー)

※2：表示量に対する含有率 (%)；薄層デンストメトリー

(3 ロット)

塩野義製薬研究所所内報告 (1983)

(2) 苛酷試験

◇注射用フィルデシン 1mg 苛酷試験

| 区分 | 保存条件 (保存形態) | 保存期間 | 試験結果 |
|----|----------------------------------|------|---|
| 加温 | 45℃・遮光 (ガラス瓶) | 6 ヶ月 | 性状は微黄白色に、含量は試験開始時と比較して約 11%低下し、分解物の生成を認めた。 |
| 曝光 | 25℃・白色光 50000Lx (肩部を切断したガラス瓶) | 8 時間 | 約 2%分解物の生成を認めたが、他の試験項目は試験開始時と比較してほとんど変化を認めなかった。 |

(3 ロット)

◇注射用フィルデシン 3mg 苛酷試験

| 区分 | 保存条件 (保存形態) | 保存期間 | 試験結果 |
|----|----------------------------------|------|---|
| 加温 | 45℃・遮光 (ガラス瓶) | 6 ヶ月 | 性状は微黄白色に、含量は試験開始時と比較して約 12%低下し、分解物の生成を認めた。 |
| 曝光 | 25℃・白色光 50000Lx (肩部を切断したガラス瓶) | 8 時間 | 約 2%分解物の生成を認めたが、他の試験項目は試験開始時と比較してほとんど変化を認めなかった。 |

(3 ロット)

塩野義製薬研究所所内報告 (1983)

7. 調製法及び溶解後の安定性

| 溶解液 | 配合量 | | 保存条件 (保存形態) | 保存期間 | 試験結果 |
|-------|-----|---------|--------------------------------------|-------------|-------------------------------------|
| | 液量 | フィルデシン | | | |
| 注射用水 | 1mL | 注射用 1mg | 2~8℃・遮光 (バイアル) | 0、3、6、24 時間 | 外観、pH、分解物、含量のすべての試験項目において変化を認めなかった。 |
| | 3mL | 注射用 3mg | | | |
| | 1mL | 注射用 1mg | 室温・遮光 (バイアル) | 0、3、6、24 時間 | 外観、pH、分解物、含量のすべての試験項目において変化を認めなかった。 |
| | 3mL | 注射用 3mg | | | |
| | 1mL | 注射用 1mg | 室温・散光、 蛍光灯下 約 1200Lx (バイアル) | 0、3、6、24 時間 | 外観、pH、分解物、含量のすべての試験項目において変化を認めなかった。 |
| | 3mL | 注射用 3mg | | | |
| 生理食塩液 | 1mL | 注射用 1mg | 2~8℃・遮光 (バイアル) | 0、3、6、24 時間 | 外観、pH、分解物、含量のすべての試験項目において変化を認めなかった。 |
| | 3mL | 注射用 3mg | | | |
| | 1mL | 注射用 1mg | 室温・遮光 (バイアル) | 0、3、6、24 時間 | 外観、pH、分解物、含量のすべての試験項目において変化を認めなかった。 |
| | 3mL | 注射用 3mg | | | |
| | 1mL | 注射用 1mg | 室温・散光、 蛍光灯下 約 1200Lx (バイアル) | 0、3、6、24 時間 | 外観、pH、分解物、含量のすべての試験項目において変化を認めなかった。 |
| | 3mL | 注射用 3mg | | | |

(1ロット)

塩野義製薬製造本部内報告 (2006)

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

(「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)

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

該当資料なし

(2) 包装

注射用フィルデシン 1mg : 1 バイアル

注射用フィルデシン 3mg : 1 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

褐色ガラスバイアル、アルミキャップ、ブチルゴム栓

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

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解

急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）、悪性リンパ腫、肺癌、食道癌

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

<急性白血病、悪性リンパ腫>

ビンデシン硫酸塩として、通常成人 1 回 3mg (0.06mg/kg)、小児 1 回 0.07~0.1mg/kg を 1 週間間隔で静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により、適宜増減する。

<肺癌、食道癌>

ビンデシン硫酸塩として、通常成人 1 回 3~4.5mg (0.06~0.09mg/kg) を 1 週間間隔で静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により、適宜増減する。

(注射液の調製法)

ビンデシン硫酸塩 3mg (1 バイアル) 又は 1mg (1 バイアル) に、1mg 当り 1mL の割合で注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

（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

設定されていない

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

（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

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

承認時における各科領域の臨床試験での有効性評価対象例は 791 例であり、腫瘍別奏効率は下表のとおりであった^{3)、4)}。

臨床成績（承認時）

| 腫瘍名 | 単独投与例 | | 併用投与例 | | |
|------------|----------------------|---------|----------------------|---------|------|
| | 寛解例数又は奏効例数/有効性評価対象例数 | 奏効率 (%) | 寛解例数又は奏効例数/有効性評価対象例数 | 奏効率 (%) | |
| 白血病 急性 | 急性リンパ性白血病 | 14/37 | 37.8 | 91/128 | 71.1 |
| | 急性非リンパ性白血病 | 0/6 | — | 49/80 | 61.3 |
| | 慢性骨髄性白血病急性転化 | 5/17 | 29.4 | 33/59 | 55.9 |
| リンパ腫 悪性 | ホジキン病 | 5/9 | — | 34/41 | 82.9 |
| | 非ホジキンリンパ腫 | 19/40 | 47.5 | 108/150 | 72.0 |
| | その他 | 0/1 | — | 3/7 | — |
| 肺癌 | 小細胞癌 | 3/21 | 14.3 | 8/16 | 50.0 |
| | 扁平上皮癌 | 3/20 | 15.0 | 3/12 | 25.0 |
| | 腺癌 | 8/52 | 15.4 | 6/39 | 15.4 |
| | 大細胞癌 | 1/9 | — | 0/7 | — |
| | その他 | 0/2 | — | 0/1 | — |
| 食道癌 | 6/37 | 16.2 | — | — | |

再審査終了時における有効性評価対象例は 2011 例であり、奏効率は下表のとおりであった⁵⁾。

臨床効果（再審査終了時）

| 腫瘍名 | 寛解例数又は奏効例数/有効性評価対象例数 | 奏効率 [※] (%) |
|--------|----------------------|----------------------|
| 急性白血病 | 180/ 243 | 74.1 |
| 悪性リンパ腫 | 351/ 466 | 75.3 |
| 肺癌 | 374/1284 | 29.1 |
| 食道癌 | 6/ 18 | 33.3 |

※：奏効率 (%) = 寛解例数又は奏効例数/有効性評価対象例数 × 100

(調査期間：1985.4.16～1991.4.15)

厚生省薬務局：医薬品研究、1993、24(5)、564

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

(7) その他

該当しない

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

ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾～⁹⁾

細胞毒性発現に関する作用機序の詳細はまだ明らかではないが、微小管あるいはその構成蛋白であるチューブリンに関連したものであると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 実験腫瘍に対する効果（マウス）

P388 白血病、ヒト由来 T-ALL、B-ALL 等に対してすぐれた抗腫瘍作用を示した。¹⁾、¹⁰⁾～¹⁵⁾

18.2.2 細胞学的効果

細胞の有糸分裂の中期に作用して細胞分裂を中期停止させ、細胞周期の G₂+M 期に細胞を蓄積させた (*in vitro*)。⁶⁾、¹⁰⁾、¹⁶⁾

(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

造血管腫瘍患者 4 例に注射用ビンデシン硫酸塩 3mg を静脈内投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1・表 1 に示す。血漿中濃度の推移は 2 相性を示し、 β 相（第 2 相）の半減期は 22～29 時間であった^{17), 18)}。

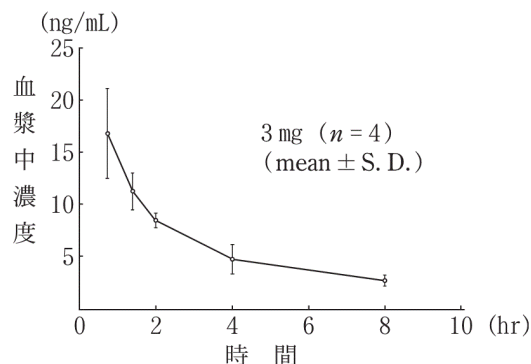


図 1 静脈内投与時の血漿中濃度

表 1 薬物動態パラメータ

| n | AUC _t (ng・hr/mL) | T _{1/2} β (hr) |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 4 | 133.3±27.7 | 26±3 |

(mean±S.D.)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

(「Ⅶ. 7. 相互作用」の項参照)

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

(2) 血液-胎盤関門通過性

16.3.2 ラットにおける妊娠 13 日目の胎児及び羊水の濃度はそれぞれ母体血漿中濃度の 3~4%と極めて低かった¹⁹⁾。

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

16.3.3 0.5mg/kg 投与群のラットにおける乳汁中濃度は、血中濃度の 79~94%を示した。24 時間後でも血中濃度の 3.8 倍の高濃度を示した。1.5mg/kg 投与群では、各時間とも 0.5mg/kg 投与群のそれぞれ 2.3~3 倍の乳汁中濃度を示し、ほぼ投与量に比例した²⁰⁾。[9.6 参照]

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(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

16.3.1 ラットにビンデシン硫酸塩を静脈内投与後、急速に広範囲の組織に分布し、腎臓、肺臓、肝臓、副腎等多くの組織で血漿中よりはるかに高い濃度を示した。中枢神経への移行はわずかであった。組織からの消失は全般に緩徐であり、胸腺、精巣、脾臓、骨髄等では特に緩慢であった¹⁹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

ビンデシン硫酸塩をラット (SD 系) に静脈内投与し、5 分、1 時間及び 6 時間後の血漿蛋白結合率を平衡透析法で測定した。ビンデシン硫酸塩の血漿蛋白結合率は 57~64%であり、時間経過に伴う顕著な変化は認められなかった。

また、ヒト血清に添加した場合のビンデシン硫酸塩の蛋白結合率は 59%であった。5-FU (5-fluorouracil)、MTX (methotrexate)、ADM (adriamycin) あるいは prednisolone 等他剤の共存下においても、ビンデシン硫酸塩の蛋白結合率に著明な影響は認められなかった²¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4.2 ラットの血漿、胆汁、尿、肝臓及び肺臓について、薄層クロマトグラフ法により検索したが、未変化体のほかに明らかなスポットを認めず、ビンデシン硫酸塩の大部分は未変化体として分布、排泄されるものと考えられる²⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

16.4.1 本剤の代謝に肝代謝酵素 CYP3A が関与することが報告されている²¹⁾ (*in vitro*)。

(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

16.5.1 各種悪性腫瘍患者 4 例にビンデシン硫酸塩 $1.5\sim 4.0\text{mg}/\text{m}^2$ ^{注)} を静脈内投与した場合の 24 時間までの尿中排泄率は 13%であった²²⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、急性白血病、悪性リンパ腫に対して 1 回 3mg (0.06mg/kg)、肺癌、食道癌に対して 1 回 3~4.5mg (0.06~0.09mg/kg) である。

16.5.2 ラットにビンデシン硫酸塩 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内投与後 48 時間で、投与量の約 76%が胆汁を介して糞中に排泄され、尿中排泄は約 16%であった。胆汁排泄後の再吸収は約 5%であった¹⁹⁾。

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 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 髄腔内 [14.2.2 参照]

（解説）

2.1 再投与により重篤な過敏症があらわれることがある。

2.2 外国でビンカルカロイド製剤を誤って髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある。

<参考>

Robbins, G. et al. : Br. Med. J. 1985, 291, 1094

Bleck, T. P. et al. : Clin. Neuropharmacol., 1991, 14, 457

Dyke, R. W. : N. Engl. J. Med., 1989, 321, 1270

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

該当しない

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 骨髄抑制、末梢神経障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、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。[9.1.1、9.1.3、11.1.1、11.1.7 参照]

8.2 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.2 参照]

8.3 本剤は血液脳関門を十分に通過しないと考えられるので、白血病性中枢神経障害の合併が認められる症例に使用する場合には、他の療法を併用するなど適切な処置を行うこと。

（解説）

8.1 骨髄抑制のある患者では骨髄機能が更に抑制され、白血球減少に伴う感染症を引き起こす可能性が高くなる。末梢神経障害は早期には指趾のピリピリしたしびれ感から始まり、深部反射、特にアキレス腱反射と膝蓋腱反射の減弱から最終的には消失に至る。更に進行すると運動機能障害を生じる。神経毒性は投与量に依存し、反復投与によって蓄積していく。現時点では神経障害を軽減又は改善する治療法は確立していない。

<参考>

仲川義人：医薬品相互作用、1994、p.494、医薬ジャーナル社、大阪

Legha, S. S. : Medical Toxicology、1986、1、421

8.2 骨髄抑制に伴い、感染症、出血傾向が発現又は増悪するおそれがある。

8.3 特に小児の急性リンパ性白血病（ALL）ではすべての症例の中枢神経に浸潤があると考えられている。したがって、本剤は血液脳関門を十分通過しないため、他の療法を併用するなど適切な処置が必要である。脳転移がある場合、頭蓋放射線照射が行われることがあるが、頭蓋照射の晩期障害として知能障害、身長発育障害等があらわれることがあるので頭蓋照射は慎重にすべきであるといわれている。

<参考>

Jackson, D. V. Jr. et al. : Cancer Res., 1981、41、1466

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 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。[8.2 参照]

9.1.3 神経・筋疾患の既往歴のある患者

末梢神経障害・筋力低下が強くあらわれることがある。[8.1、11.1.7 参照]

9.1.4 虚血性心疾患のある患者

心筋虚血症状が強くあらわれることがある。[11.1.5 参照]

9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

(解説)

9.1.1 ビンデシン硫酸塩の特に留意すべき副作用として骨髄抑制があるので、既に骨髄抑制がある患者では慎重に投与すること。

<参考>

仲川義人：医薬品相互作用、1994、p494、医薬ジャーナル社、大阪

9.1.2 ビンデシン硫酸塩の薬理作用として骨髄抑制、免疫抑制があるので、骨髄機能抑制に伴い、感染症が増悪することがある。

<参考>

山村雄一ほか監修：癌治療と感染、1989、p6、メジカルビュー社、東京

9.1.3 ビンデシン硫酸塩の副作用に末梢神経障害・筋力低下がある。

<参考>

Legha, S. S. : Medical Toxicology, 1986, 1, 421

9.1.4 外国文献において、虚血性心疾患のある患者では、本剤投与により心筋虚血症状が強くあらわれる可能性があることが報告されている。

<参考>

Blijham, G. H. et al. : Cancer Treat. Rep., 1986, 70(2), 314

Yancey, R. S. et al. : Cancer Treat. Rep., 1982, 66(3), 587

Aymard, J. P. et al. : Therapie, 1985, 40(5), 361

9.1.5 水痘患者はもともと細胞性免疫が低下しており、ビンデシン硫酸塩投与により、更に細胞性免疫が低下するので水痘が増悪し、致命的な全身障害があらわれることがある。

<参考>

溝口秀昭ほか：クリニカル・ファーマシーのための内科学、1994、p333、医薬ジャーナル社、大阪

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎障害が増悪するおそれがある。

(解説)

9.2 ビンデシン硫酸塩は主として肝臓で代謝されるが、腎臓でも約13%が代謝されるため、その影響も考慮すべきである。

<参考>

Owellen, R. J. et al. : Cancer Res., 1977, 37, 2603

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の排泄が遅延し、血中濃度の上昇に伴い、副作用発現の可能性が高くなる。

(解説)

9.3 ビンデシン硫酸塩は主として肝臓で代謝されるので、肝障害のある患者ではビンデシン硫酸塩の排泄が遅く、血中濃度が高くなり、副作用の出現の可能性が高くなる。

<参考>

藤田 浩：Pharma Medica, 1986, 4(1), 208

(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。動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物試験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。[16.3.3 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意すること。

(解説)

9.7 ラットでの胎児の器官形成期投与試験において、軽度ながら胎児毒性作用と催奇形作用が認められた。

<参考>

Markham, J. K. et al. : イーライリリー社内資料 (1978)

Todd, G. C. et al. : イーライリリー社内資料 (1982)

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意すること。生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

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

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 |
|------------------------|---|---------------|
| 他の抗悪性腫瘍剤 | 骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 | 共に骨髄抑制作用を有する。 |
| | 心筋梗塞、脳梗塞等が発現したとの報告がある。 | 機序は不明 |
| 放射線照射 | 骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 | 共に骨髄抑制作用を有する。 |
| マイトマイシン C [11.2 参照] | 息切れ及び気管支痙攣が発現しやすいとの報告がある ²³⁾ 。 | 機序は不明 |

| | | |
|-------------------------|--|---|
| アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール 等 | 本剤の筋神経系の副作用が増強するとの報告がある。 | 本剤の代謝は肝代謝酵素 CYP3A が関与しているとの報告がある。アゾール系抗真菌剤は肝代謝酵素 CYP3A を阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制する可能性がある。 |
| フェニトイン | フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪するとの報告があるので、フェニトインの投与量を調節することが望ましい。 | 機序は不明 類薬のビンブラスチンでは、フェニトインの吸収の減少又は代謝が亢進するとの報告がある。 |

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 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、貧血（頻度不明）、白血球減少（46.1%）、血小板減少（11.3%）、また、出血（0.4%）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（0.1%）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）、消化管出血（0.1%）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがある。腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。また、消化管出血があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺炎（0.1%）

11.1.5 心筋虚血（頻度不明）

心筋梗塞、狭心症があらわれることがある。[9.1.4 参照]

11.1.6 脳梗塞（頻度不明）

11.1.7 神経麻痺（頻度不明）、痙攣（0.1%）、聴覚異常（0.1%）、筋力低下（起立障害、歩行障害、階段昇降障害、手指連動障害等）（頻度不明）、知覚異常（14.7%）、末梢神経障害（4.3%）

[8.1、9.1.3 参照]

11.1.8 アナフィラキシー（頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等があらわれることがある。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | | |
|-------------------|---|-------------------------------------|--------|------------------|
| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| 消化器 | 食欲不振 (13.9%)、悪心・嘔吐 (11.2%) | 腹痛、下痢、味覚低下 | 味覚異常等 | 口内炎、便秘 |
| 肝臓 | AST 上昇 (14.7%)、ALT 上昇 (23.9%)、Al-P 上昇 (13.3%) 等 | 黄疸 | | |
| 腎臓 | | 蛋白尿 | | BUN 上昇、クレアチニン上昇等 |
| 過敏症 | | | | 発疹等 |
| 皮膚 | 脱毛 (25.6%) 等 | | | |
| 精神神経系 | | 倦怠感、脱力感、複視、眩暈、抑うつ、振戦、失神、頭痛等 | | |
| 神経・筋症状 | しびれ感 (13.0%) | 深部腱反射減弱、疼痛、筋痛、顎痛、排尿障害、尿閉等 | | 知覚低下 |
| 呼吸器 ^{注)} | | | | 息切れ、気管支痙攣 |
| 循環器 | | 狭心症発作様の症状 (胸部痛、息切れ、発汗亢進)、不整脈、心電図異常等 | | |
| その他 | | | | 悪寒、発熱、静脈炎等 |
| 注) [10.2 参照] | | | | |

(解説)

1) 口内炎

発生原因：口腔内粘膜にフリーラジカルが発生し、粘膜組織破壊を起こす。また、白血球低下による局所感染症に起因する。

処置方法：

①クライオセラピー：口内炎を冷却することにより口内炎血管を収縮させ抗がん剤が口腔内粘膜に到達する量を減少させる。

<参考>

嶋田 顕：がん化学療法の有害反応対策ハンドブック (栗原 稔ほか編)、2004、pp133-136、先端医学社、東京

2) 悪心・嘔吐

発生原因

①第4脳室の最後野にある化学受容体引き金帯 (chemoreceptor trigger zone : CTZ) のドパミン受容体が直接若しくは末梢神経から間接的に刺激され、この刺激が嘔吐中枢に至る。

②消化管の腸クロム親和性細胞に作用しセロトニン (5-HT) が分泌され、これが消化管粘膜のセロトニン (5-HT₃) 受容体を介して迷走神経や交感神経を経て直接若しくは CTZ を介して嘔吐中枢に至る。

処置方法：ドパミン受容体拮抗剤、5-HT₃ 受容体拮抗剤等を投与する。

<参考>

嶋田 顕：がん化学療法の有害反応対策ハンドブック (栗原 稔ほか編)、2004、pp136-143、先端医学社、東京

3) 下痢

発生原因：コリン作動性に起きる場合と、腸粘膜絨毛の萎縮、脱落等による障害のものがある。

処置方法：第1は抗がん剤の中止。薬物療法としてビスマス製剤、ロペラミド塩酸塩、アヘンアルカロイド等を投与する。

<参考>

小林国彦:がん化学療法の有害反応対策ハンドブック(栗原 稔ほか編)、2004、pp145-150、先端医学社、東京

4) 便秘

発生原因:神経組織の微小管の障害による自律神経の機能異常を介しての腸管運動の抑制

処置方法:酸化マグネシウム等の緩下剤やメトクロプラミドの投与。有効でない場合は刺激性下剤であるアントラキノン系のセンノシドやジフェノール系のピコスルファートナトリウムを併用する。

<参考>

小林国彦:がん化学療法の有害反応対策ハンドブック(栗原 稔ほか編)、2004、pp151-153、先端医学社、東京

5) しびれ、知覚異常

発生原因:神経微小細管の機能不全により軸索損傷を引き起こす^{※1}。

処置方法:神経障害に有効な治療法がないことから、速やかに減量又は休薬する^{※2}。

<参考>

※1:早川 誠ほか:がん化学療法の有害反応対策ハンドブック(赤沢修吾ほか編)、1998、pp201-210、先端医学社、東京

※2:真野和夫:がん化学療法の有害反応対策ハンドブック(栗原 稔ほか編)、2004、pp237-247、先端医学社、東京

6) 脱毛

発生原因:毛包内毛母細胞の障害

処置方法:頭部冷却、育毛プロテインクリームの塗布

<参考>

瀧澤 憲:がん化学療法の有害反応対策ハンドブック(栗原 稔ほか編)、2004、pp286-295、先端医学社、東京

7) 注射部障害

発生原因:血管外漏出による組織障害

処置方法:残存薬剤の除去(針抜去前の穿刺部位からの血液吸引、漏出多量の場合は漏出部位数ヵ所穿刺とマッサージによる薬剤しぼり出し)、患部冷却、ステロイド剤軟膏外用、湿布(0.1%アクリノール液)、ステロイドと局所麻酔薬の皮下注射、外科的処置(創傷清掃や皮膚移植)

<参考>

小林健彦:がん化学療法の有害反応対策ハンドブック(栗原 稔ほか編)、2004、pp331-335、先端医学社、東京

◇項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時における副作用の発現状況及び臨床検査値の異常変動

承認時における安全性評価対象例は、単独投与例 390 例及び併用投与例 650 例であり、副作用はそれぞれ 225 例 (57.7%)、382 例 (58.8%) に認められた。

副作用の発現状況 (承認時)

| | 単独投与例 | 併用投与例 |
|-----------|-------|-------|
| 調査施設数 | 53 施設 | |
| 安全性評価対象例数 | 390 例 | 650 例 |
| 副作用発現例数 | 225 例 | 382 例 |
| 副作用発現率 | 57.7% | 58.8% |

| | | 単独投与例 | 併用投与例 |
|-------------|-------------|---------------------|------------|
| 副作用の種類 | | 副作用の種類別発現例数・発現率 (%) | |
| 消化器系 | 食欲不振 | 65 (16.7) | 80 (12.3) |
| | 悪心・嘔吐 | 29 (7.4) | 87 (13.4) |
| | 口内炎 | 22 (5.6) | 26 (4.0) |
| | 下痢 | 17 (4.4) | 18 (2.8) |
| | 腹痛 | 3 (0.8) | 5 (0.8) |
| | 腹部膨満・不快感 | 5 (1.3) | 7 (1.1) |
| | 胃腸出血 | — | 1 (0.2) |
| 神経系 | 末梢神経障害 | 10 (2.6) | 37 (5.7) |
| | 深部腱反射減弱 | 2 (0.5) | 18 (2.8) |
| | しびれ | 56 (14.4) | 79 (12.2) |
| | 知覚異常 | 14 (3.6) | 15 (2.3) |
| | 知覚低下・消失 | 2 (0.5) | 5 (0.8) |
| | 筋力低下 | 3 (0.8) | 3 (0.5) |
| | 筋肉痛 | 6 (1.5) | 3 (0.5) |
| | 疼痛 | 1 (0.3) | 10 (1.5) |
| | 便秘 | 25 (6.4) | 19 (2.9) |
| | 腸管麻痺 | 3 (0.8) | 4 (0.6) |
| | 麻痺性イレウス | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| | 排尿障害・尿閉 | 6 (1.5) | 4 (0.6) |
| | 頭痛・めまい | 3 (0.8) | 3 (0.5) |
| | 全身倦怠・脱力感 | 2 (0.5) | 2 (0.3) |
| | 倦怠感・疲労感 | 3 (0.8) | — |
| その他 (※1、※2) | 5 (1.3) | 4 (0.6) | |
| その他 | 脱毛 | 77 (19.7) | 189 (29.1) |
| | 悪寒・発熱 | 35 (9.0) | 44 (6.8) |
| | 静脈炎 | 11 (2.8) | 2 (0.3) |
| | 注射部障害 | 12 (3.1) | 4 (0.6) |
| | 発疹 | 8 (2.1) | 6 (0.9) |
| | 蛋白尿 | 1 (0.3) | 24 (3.7) |
| | 血尿 | 1 (0.3) | 7 (1.1) |
| | 感染 | 1 (0.3) | 16 (2.5) |
| | 敗血症 | — | 2 (0.3) |
| | 黄疸 | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| | 出血傾向 | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| | その他 (※3、※4) | 3 (0.8) | 4 (0.6) |

※1：単独投与例：顎痛、痙攣、振戦、抑うつ、頭重の各 1 例

※2：併用投与例：顎痛、聴覚異常、失神、複視の各 1 例

※3：単独投与例：間質性肺炎、創傷治癒遅延、体重減少の各 1 例

※4：併用投与例：多尿、急性尿酸腎症、SIADH、色素沈着の各 1 例

調査期間 (1979.7~1983.1)

また、臨床検査値項目の投与前正常例（一部の白血球前値異常例⁴⁾を含む）における投与後の変動を下表に示した。

臨床検査値の異常変動（承認時）

| 臨床検査値異常変動の種類 | 単独投与例 | 併用投与例 |
|--------------|-----------------------|---------------|
| | 異常値発現例数/検査実施例数・発現率（%） | |
| 白血球減少 | 195/308（63.3） | 280/426（65.7） |
| 赤血球減少 | 50/269（18.6） | 98/374（26.2） |
| ヘモグロビン低下 | 69/222（31.1） | 103/288（35.8） |
| 血小板減少 | 42/311（13.5） | 76/391（19.4） |
| AST（GOT）上昇 | 34/267（12.7） | 67/421（15.9） |
| ALT（GPT）上昇 | 45/268（16.8） | 114/398（28.6） |
| Al-P 上昇 | 4/30（13.3） | — |
| BUN 上昇 | 14/243（5.8） | 25/430（5.8） |
| 血清クレアチニン上昇 | 8/184（4.3） | 9/379（2.4） |

調査期間（1979.7～1983.1）

2) 再審査終了時における臨床検査値の異常変動を含む副作用の発現状況

再審査終了時における安全性評価対象例は 2868 例であり、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 1951 例（68.03%）に認められた。主なものは白血球減少 1228 件、ヘモグロビン減少 528 件、血小板減少 420 件、脱毛 357 件等であった⁵⁾。

副作用等の発現状況（再審査終了時）

| 対象 / 時期 | 市販後の使用成績調査 (1985.4.16～1991.4.15) |
|-----------|-------------------------------------|
| 調査施設数 | 344 施設 |
| 調査症例数 | 2969 例 |
| 安全性評価対象例数 | 2868 例 |
| 副作用発現例数 | 1951 例 |
| 副作用発現率 | 68.03% |
| 副作用発現件数 | 6373 件 |

| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現 症例（件数）率（%） | 副作用の種類 | 副作用の種類別発現 症例（件数）率（%） |
|------------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 367（12.80） | 協調異常 | 23（0.80） |
| 脱毛（症） | 357（12.45） | 麻痺 | 4（0.14） |
| 発疹 | 5（0.17） | 緊張亢進 | 1（0.03） |
| 皮膚炎 | 1（0.03） | 言語障害 | 1（0.03） |
| せつ（腫）症 | 1（0.03） | 舌麻痺 | 5（0.17） |
| 急性蕁麻疹 | 1（0.03） | テタニー | 1（0.03） |
| 紅斑性発疹 | 1（0.03） | 昏迷 | 1（0.03） |
| そう痒 | 1（0.03） | 神経痛 | 2（0.07） |
| 腫瘍形成〔皮膚〕 | 1（0.03） | 四肢不随意運動 | 1（0.03） |
| 筋・骨格系障害 | 6（0.21） | 神経炎〔末梢〕 | 2（0.07） |
| 筋（肉）痛 | 3（0.10） | 末梢神経障害 | 2（0.07） |
| 関節痛 | 2（0.07） | 自律神経系障害 | 79（2.75） |
| 筋炎 | 1（0.03） | 便秘 | 74（2.58） |
| 中枢・末梢神経系障害 | 302（10.53） | 運動障害〔腸管〕 | 1（0.03） |
| 反射減退 | 37（1.29） | イレウス〔麻痺性〕 | 4（0.14） |
| 知覚減退 | 269（9.38） | イレウス | 1（0.03） |
| 感覚異常 | 93（3.24） | 多汗 | 1（0.03） |
| 頭痛 | 12（0.42） | 視覚障害 | 1（0.03） |
| めまい | 1（0.03） | 結膜炎 | 1（0.03） |
| 痙攣 | 2（0.07） | 聴覚・前庭障害 | 6（0.21） |
| 歩行異常 | 23（0.80） | 難聴 | 1（0.03） |
| 失調 | 24（0.84） | 耳鳴 | 5（0.17） |

続き

| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現 症例 (件数) 率 (%) | 副作用の種類 | 副作用の種類別発現 症例 (件数) 率 (%) |
|-----------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| その他の特殊感覚障害 | 4 (0.14) | 呼吸器系障害 | 9 (0.31) |
| 味覚倒錯 | 1 (0.03) | 喀血 | 1 (0.03) |
| 味覚喪失 | 3 (0.10) | 呼吸困難 | 4 (0.14) |
| 神経障害 | 2 (0.07) | 呼吸不全 | 1 (0.03) |
| 神経過敏 | 2 (0.07) | 鼻炎 | 1 (0.03) |
| 消化管障害 | 548 (19.11) | 間質性肺炎 | 3 (0.10) |
| 食欲不振 | 222 (7.74) | 赤血球障害 | 822 (28.66) |
| 舌炎 | 2 (0.07) | 貧血 | 245 (8.54) |
| 潰瘍性口内炎 | 1 (0.03) | 赤血球減少 | 488 (17.02) |
| 嘔気 | 336 (11.72) | ヘモグロビン減少 | 528 (18.41) |
| 嘔吐 | 294 (10.25) | ヘマトクリット値減少 | 452 (15.76) |
| 口内炎 | 18 (0.63) | ビリルビン血症 | 41 (1.43) |
| 下痢 | 33 (1.15) | 白血球・網内系障害 | 1462 (50.98) |
| 腹痛 | 16 (0.56) | 白血球減少 (症) | 1228 (42.82) |
| 鼓腸放屁 | 2 (0.07) | 骨髄抑制 | 154 (5.37) |
| 吐血 | 2 (0.07) | 血球減少 (症) [汎] | 13 (0.45) |
| メレナ | 1 (0.03) | 顆粒球減少 (症) | 68 (2.37) |
| 胃潰瘍 | 1 (0.03) | 血小板・出血凝血障害 | 420 (14.64) |
| 食道炎 | 1 (0.03) | 出血 [鼻] | 1 (0.03) |
| 胃腸出血 | 3 (0.10) | 血小板減少 (症) | 420 (14.64) |
| しゃっくり | 3 (0.10) | 泌尿器系障害 | 181 (6.31) |
| 肝臓・胆管系障害 | 235 (8.19) | 排尿障害 | 16 (0.56) |
| 黄疸 | 1 (0.03) | 血尿 | 1 (0.03) |
| 血清 AST (GOT) 上昇 | 121 (4.22) | 急性腎不全 | 1 (0.03) |
| 血清 ALT (GPT) 上昇 | 154 (5.37) | BUN 上昇 | 126 (4.39) |
| 肝機能異常 | 51 (1.78) | クレアチニン上昇 [血中] | 37 (1.29) |
| 肝障害 | 1 (0.03) | 出血性膀胱炎 | 1 (0.03) |
| γ-GTP 上昇 | 1 (0.03) | 腎機能異常 | 29 (1.01) |
| 代謝・栄養障害 | 119 (4.15) | 尿閉 | 1 (0.03) |
| LDH 上昇 | 1 (0.03) | 膀胱炎 | 2 (0.07) |
| 低ナトリウム血症 | 49 (1.71) | 一般的全身障害 | 118 (4.11) |
| アルカリフォスファターゼ上昇 | 73 (2.55) | 倦怠 [感] | 63 (2.20) |
| 高カリウム血症 | 1 (0.03) | 悪寒 | 3 (0.10) |
| 低カリウム血症 | 1 (0.03) | 疼痛 | 4 (0.14) |
| 高尿酸血症 | 2 (0.07) | 無力症 | 9 (0.31) |
| 高ナトリウム血症 | 1 (0.03) | 発熱 | 34 (1.19) |
| 内分泌障害 | 2 (0.07) | 顎痛 | 2 (0.07) |
| ADH 分泌不適合症候群 | 2 (0.07) | 浮腫 | 1 (0.03) |
| 心・血管障害 (一般) | 3 (0.10) | ほてり | 1 (0.03) |
| 循環不全 | 1 (0.03) | 疲労 | 1 (0.03) |
| 高血圧 | 1 (0.03) | 胸痛 | 3 (0.10) |
| チアノーゼ | 1 (0.03) | 下肢痛 | 1 (0.03) |
| 心筋・心内膜・心膜・弁膜障害 | 1 (0.03) | 尿中β ₂ ミクログロブリン増加 | 1 (0.03) |
| 狭心症 | 1 (0.03) | 四肢疼痛 | 1 (0.03) |
| 心拍数・心リズム障害 | 5 (0.17) | 疼痛 [皮膚] | 1 (0.03) |
| 心房細動 | 2 (0.07) | 適用部位障害 | 1 (0.03) |
| 頻脈 | 1 (0.03) | 壊死 [注射部] | 1 (0.03) |
| 不整脈 | 2 (0.07) | 抵抗機構障害 | 5 (0.17) |
| 血管 (心臓外) 障害 | 5 (0.17) | 感染 | 1 (0.03) |
| 静脈炎 | 4 (0.14) | 敗血症 | 3 (0.10) |
| 脳血管障害 | 1 (0.03) | 肺炎 | 1 (0.03) |

厚生省薬務局：医薬品研究、1993、24(5)、564

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

13. 過量投与

13.1 症状

重篤あるいは致死的な結果をもたらすとの報告がある²⁴⁾。

13.2 処置

支持療法として次の処置を考慮する。

- ・ SIADH（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群）の予防（水分摂取の制限及びヘンレ係蹄及び遠位尿細管の機能に作用する利尿剤の投与）
- ・ 抗痙攣剤の投与
- ・ イレウスを予防するための浣腸及び下剤の使用（症例によっては腸管減圧を行う）
- ・ 循環器機能のモニタリング
- ・ 末梢血液検査を毎日行い、必要であれば輸血を行う。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 保存剤を含有していないため、注射液調製後は数時間以内に使用すること。

14.1.2 眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。眼に入った場合、激しい刺激や角膜潰瘍が起こることがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 静脈内注射にのみ使用すること。

14.2.2 髄腔内には投与しないこと。外国でビンカアルカロイド製剤を誤って髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある²⁵⁾。[2.2 参照]

14.2.3 薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

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

本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者に、二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等）が発生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

一般薬理

| 試験項目 | 動物種 (系統) | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験結果 | 引用 文献 |
|----------------------|------------------|------------------------|----------------|---|----------|
| 大量投与 時の急性 中毒症状 | マウス (Cox BR系) | 静脈内 | 0.16~10 | 刺激反応の低下、活動性の低下、筋弛緩、チアノーゼが発現 | 26) |
| | ラット (Wistar系) | 静脈内 | 0.125~4 | 活動性の低下、歩行障害、後肢の with drawal 反射の低下等の運動機能の障害が発現 | |
| | イヌ (ビーグル) | 静脈内 | 0.0625~1 | 下痢、嘔吐、食欲不振等の消化器症状、活動性や刺激反応性の低下等の症状が発現 | |
| 中枢 神経系 | マウス (ddY系) | 静脈内 | 0.25~1 | 正常体温を軽度 to 下降 | 26) |
| | ラット (Wistar系) | 静脈内 | 0.05~0.4 | マウスかみ殺し行動を用量依存的に抑制 | 26) |
| | ウサギ (日本白色種) | 静脈内 | 0.25~2 | 正常体温を軽度に上昇 | 26) |
| 自律 神経系 | ネコ | 静脈内 | 0.008~1 | 気道又は頸動脈閉鎖による昇圧反応、アドレナリン又はノルアドレナリンによる昇圧反応、頸部交感神経又は迷走神経刺激による瞬膜収縮及び降圧反応、ヒスタミン、イソプロテレノール又はメタコリンによる降圧反応にはほとんど影響を及ぼさなかった。 | 27) |
| 呼吸 循環器系 | ネコ | 静脈内 | 0.008~1 | 用量依存的に血圧を持続的に上昇。大動脈及び上腸管膜動脈血流量が減少し、末梢血管抵抗は増大 | 27) |
| 運動機能 | ネコ | 静脈内 | 0.03、0.06 | 筋紡錘活動に影響を与えなかった。Gla 求心性線維の伝導速度を低下させた。 | 28) |
| 平滑筋 | マウス (ddY系) | 尾静脈内 | 0.008~1 | 小腸内炭素末輸送能は亢進 | 27) |
| | ラット (SD系) | 頸静脈内 <i>ex vivo</i> | | 生体子宮及び摘出子宮自動運動はほとんど影響を受けなかった。 | |
| | ウサギ (日本白色種) | 耳介 静脈内 | | 摘出回腸の緊張度は上昇。生体胃及び回腸自動運動はほとんど影響を受けなかった。 | |
| | モルモット | <i>ex vivo</i> | | 摘出回腸及び摘出精管における各種拘縮薬による拘縮はほとんど影響を受けなかった。 | |
| 腎機能 | ラット (SD系) | 尾静脈内 | 0.05~2 | 大量投与にてグルコース利尿ラットにおけるバソプレシンによる尿浸透圧上昇は抑制され尿量/溶質排泄比は増大した。電解質及びクレアチニンの低下がみられた。 | 27) |

(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

急性毒性試験²⁹⁾

(LD₅₀, mg/kg)

| 動物種(系統)、性 | | 投与経路 | |
|---------------|---|------|-----|
| | | 静脈内 | 腹腔内 |
| マウス (ICR系) | 雄 | 7.6 | 8.4 |
| | 雌 | 10.6 | 9.9 |
| ラット (SD系) | 雄 | 1.9 | 1.1 |
| | 雌 | 2.1 | 1.4 |

(プロビット法により算出)

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験

| 動物種(系統) | 投与経路 | 投与量(mg/kg/回) | 投与期間 | 観察結果 | 引用文献 |
|--------------|------|--------------|--------------------|--|---------------------------|
| ラット (SD系) | 静脈内 | 0.125~1.0 | 週2回 33日間 | 1mg/kg 群の全例及び0.5mg/kg 群の多数例が投与期間中に死亡したが、主な死因は造血臓器の荒廃に伴う感染防御能の低下による急性敗血症又は重篤な貧血、循環障害であった。 生存ラットにおいては、用量相関性を伴った造血器、腸粘膜、精巣及び皮膚等の分裂周期の短い実質細胞の壊死・脱落、及びこれらによる二次的な諸臓器の萎縮性変化、更に、電顕的に肝細胞内のリポ蛋白質及び蛋白質の排泄抑制を認めたが、休薬により大部分は消失した。精巣萎縮は回復傾向を認めなかった。 最大耐容量は0.25mg/kgであった。 | 30) 31) 32) 参考1) |
| | | | 1日1回 30日間 連続 | 0.07mg/kg (週用量 0.49mg/kg) 以上で貧血、食欲不振、失調性歩行、被毛失沢、体重増加の抑制～体重減少 0.14mg/kg (週用量 0.98mg/kg) 以上で顔面腫脹、下顎リンパ節の腫脹、歯肉の化膿巣等 | |
| | | | 週2回 3ヵ月間 間欠 | 0.15mg/kg (週用量 0.3mg/kg) 以上で食欲不振、軟便、脱水症状、貧血、活動性低下、体重増加の抑制等投与方法、投与間隔にかかわらず、ほぼ同質の毒性症状が認められた。 | |
| イヌ (ビーグル) | 静脈内 | 0.04~0.1 | 週2回 3ヵ月間 間欠 | 0.08mg/kg (週用量 0.16mg/kg) で食欲不振、軟便等投与方法、投与間隔にかかわらず、ほぼ同質の毒性症状が認められた。 | 32) |

慢性毒性試験

| 動物種(系統) | 投与経路 | 投与量(mg/kg/回) | 投与期間 | 観察結果 |
|------------------|------|--------------|------------|--|
| ラット (Wistar系) | 静脈内 | 0.02~0.12 | 週2回 6ヵ月 | 最大耐容量は0.07 mg/kgであった。 |
| | | 0.02 | 週2回 6ヵ月 | 毒性症状を発現することなく全例生存 |
| | | 0.04 | 週2回 6ヵ月 | 雄において赤血球数とヘモグロビン量が軽度減少 雌において赤血球数が軽度減少 |
| | | 0.12 | 週2回 6ヵ月 | 死亡を含むより重篤な毒性症状が発現 |

(承認審査資料)

(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

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット (Wistar 系) の妊娠前及び妊娠初期における生殖能に及ぼす影響を検討する目的で、交配前 10 週間から交配期間中及び妊娠第 1 日目と 4 日目に本剤を静脈内に投与した。0.1mg/kg 投与群で妊娠率の低下及び吸収された着床胚の増加がみられたが、黄体数、着床数等は正常であった。また、0.05mg/kg 以下の投与群では諸指標はいずれも正常であった。

(承認審査資料)

2) 胎児の器官形成期投与試験

ラット (Wistar 系) での胎児の器官形成期における催奇形作用を確認する目的で、妊娠第 6、9、12、15 日目に本剤を静脈内に投与した。最高用量の 0.1mg/kg 投与群で、軽度ながら胎児毒性作用 (胎児死亡率の増加及び生存胎児数の減少) と催奇形作用 (軽度の骨格系の異常) が認められた。

(承認審査資料)

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラット (Wistar 系) の周産期及び授乳期における影響を確認する目的で、妊娠 14 日目から分娩後 21 日目まで週 2 回本剤を静脈内に投与した。妊娠母動物の体重、妊娠期間、分娩状態、生存新生児数等は正常であったが、0.05mg/kg 以上投与した母動物の新生児は、授乳期間中及び成長期の初期に、体重が抑制された。また、離乳前の感覚反射が全投与群で低下した。しかし、これらラットの離乳後の感覚、行動及び生殖能に変化はみられず、また生存性にも影響がなかった。0.10 mg/kg 以下の投与量を母動物に投与しても、何ら持続的な影響は認められなかった。

(承認審査資料)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 変異原性 (*in vitro*、ハムスター)

大腸菌及びサルモネラ菌を用いた試験で、変異原性は認められなかった。

また、ハムスターを用いた染色体異常発生試験において染色体異常は認められなかった。

(承認審査資料)

2) 抗原性 (モルモット、マウス)

①本剤の抗原性をモルモット (Hartley 系) とマウス (BDF1、Wistar 系) で検討した。モルモット及びマウスのいずれにおいても、BSA (ウシ血清アルブミン) と結合させたビンデシンハプテンに対して抗体が産生されたが、ビンデシンそのものに対する抗体産生は検出されなかった³³⁾。

②モルモットやマウスの抗 VDS-BSA で強く感作されたモルモットやマウスにビンデシンそのものをチャレンジすると PCA (受身皮膚アナフィラキシー) 反応が誘発された³³⁾。

3) 局所刺激 (ウサギ)

①ウサギ (NZW 種) の耳介後動脈の内側枝にビンデシン 0.1%溶液を 1 回投与 (1mL/kg) すると、注射部位に軽度の皮下出血が認められた。

②ウサギ (NZW 種) 背部に 0.1%溶液を 1 回皮下投与 (1mL/kg) すると注射部位にときに出血を伴う充血がみられたが、浮腫の徴候は認められなかった。

③ウサギ (NZW 種) に 0.1%溶液を点眼すると、結膜炎と虹彩炎が認められた。

(承認審査資料)

4) 比較神経毒性 (ニワトリ等)

ニワトリ及びサル (アカゲザル) ではビンクリスチン硫酸塩投与群にのみ明確な神経毒性を示す症状が発現したが、ビンデシン硫酸塩及びビンブラスチン硫酸塩では認められなかった。ネコではビンデシン硫酸塩投与群にも神経毒性を示す症状が発現したが、その発現率はビンクリスチン硫酸塩より低く、ビンブラスチン硫酸塩とほぼ同様であった。また、神経組織の病理組織において、ニワトリを除く他の動物 (モルモット、サル、ネコ) に共通して3剤のいずれの群においても、末梢神経、脊髄及び脳幹の有髄繊維の一部に軸索の肥大がみられたが、ビンデシン硫酸塩による変化はビンクリスチン硫酸塩よりも弱かった³⁴⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

| | | |
|------|--------------------------------|---|
| 製 剤 | 注射用フィルデシン 1mg 注射用フィルデシン 3mg | 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 | ビンデシン硫酸塩 | 毒薬 |

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意点

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

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同効薬：ピンクリスチン硫酸塩、ビンプラスチン硫酸塩

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 | 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 |
|----------|------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| 販売 開始 | 注射用フィルデシン 1mg | 1985年 4月16日 | 16000AMY00052000 | 1985年 7月29日 | 1985年 9月9日 |
| 承継 | 注射用フィルデシン 1mg | 〃 | 16000AMY00052000 | 〃 | 2019年 4月26日 |

| 履歴 | 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 |
|----------|------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| 販売 開始 | 注射用フィルデシン 3mg | 1985年 4月16日 | 16000AMY00051000 | 1985年 7月29日 | 1985年 9月9日 |
| 承継 | 注射用フィルデシン 3mg | 〃 | 16000AMY00051000 | 〃 | 2019年 4月26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

販売名：注射用フィルデシン 1mg、注射用フィルデシン 3mg

一部変更承認年月日：1990年6月4日

追加承認された内容：「食道癌」の効能又は効果、用法及び用量追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

販売名：注射用フィルデシン 1mg、注射用フィルデシン 3mg

再審査結果：1992年6月3日

内容：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結果を得た。

11. 再審査期間

再審査期間：1985年4月16日～1991年4月15日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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 |
|------------------|-----------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| 注射用フィルデシン 1mg | 4240402D1021 | 4240402D1021 | 109190802 | 644210059 |
| 注射用フィルデシン 3mg | 4240402D2028 | 4240402D2028 | 109191502 | 644210060 |

14. 保険給付上の注意

特になし

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Barnett, C. J. et al. : J. Med. Chem., 1978 ; 21 (1) : 88-96 (PMID : 412968)
- 2) 社内資料 : 安定性資料
- 3) 木村禧代二 他 : 癌と化学療法、1983 ; 10 (12) : 2509-2515 ほか
- 4) Iizuka T., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 1989 ; 19 (4) : 380-383
- 5) 厚生省薬務局 : 医薬品研究、1993、24 (5)、564
- 6) Boder, G. B. : Eli Lilly 社内資料、1974
- 7) 戸塚恭一 他 : 医学のあゆみ、1982 ; 120 (9) : 894
- 8) 戸塚恭一 他 : 医学のあゆみ、1982 ; 122 (13) : 1144
- 9) Himes, R. H. et al. : Cancer Res., 1976 ; 36 (10) : 3789
- 10) Sweeney, M. J. et al. : Cancer Res., 1978 ; 38 : 2886-2891 (PMID : 679195)
- 11) 北原武志 他 : 癌と化学療法、1980 ; 7 (6) : 957
- 12) 山口健二 他 : 基礎と臨床、1983 ; 17 (4) : 1259
- 13) 社内資料 : 実験腫瘍 (BALL-1 : 急性リンパ性白血病) に対する抗腫瘍効果、1982
- 14) 北原武志 他 : 癌の臨床、1984 ; 30 (9) : 1158
- 15) 社内資料 : 実験腫瘍 (ヒト乳癌) に対する抗腫瘍効果、1983
- 16) Howard, S. M. H. et al. : Cancer Res., 1980 ; 40 : 2695
- 17) 社内資料 : 血漿中 Vindesine 濃度の Radioimmunoassay、1983
- 18) 社内資料 : 悪性腫瘍患者における薬動力学的検討、1983
- 19) 社内資料 : ラットにおける分布、排泄及び代謝、1983
- 20) 社内資料 : ラットの妊娠母獣組織内及び胎仔における分布、乳汁移行並びに代謝、1984
- 21) Zhou X. J., et al. : Biochem. Pharmacol., 1993 ; 45 (4) : 853-861 (PMID : 8452560)
- 22) Owellen R. J., et al. : Cancer Res., 1977 ; 37 : 2603-2607 (PMID : 872088)
- 23) Luedke D., et al. : Cancer., 1985 ; 55 (3) : 542-545 (PMID : 3917366)
- 24) Fiorentino M. V., et al. : Cancer Treat. Rep., 1982 ; 66 (5) : 1247-1248 (PMID : 7083230)
- 25) Robbins G., et al. : Br. Med. J., 1985 ; 291 : 1094
- 26) 山本研一 他 : 応用薬理、1983 ; 25 (1) : 133
- 27) 上田元彦 他 : 応用薬理、1983 ; 25 (1) : 143
- 28) 松下 亨 他 : 応用薬理、1983 ; 25 (4) : 655
- 29) 梅村孝司 他 : 基礎と臨床、1983 ; 17 (5) : 1549
- 30) 梅村孝司 他 : 基礎と臨床、1983 ; 17 (6) : 1859
- 31) 社内資料 : ラットにおける 30 日間連続静脈内投与時の亜急性毒性試験、1984
- 32) Todd, G. C. et al. : J. Toxicol. Environ. Health., 1976 ; 1 (5) : 843-850 (PMID : 1271489)
- 33) 原田 稔 他 : 基礎と臨床、1983 ; 17 (5) : 1556
- 34) Todd, G. C. et al. : Cancer Treat. Rep., 1979 ; 63 (1) : 35-41 (PMID : 105807)

2. その他の参考文献

- 参考1) 土谷 稔 他 : 社内資料 (ラットにおける 35 日間連続静脈内投与時の亜急性毒性試験、1982)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ドイツ、フランス等

Index Nominum: International Drug Directory, 20th ed., (pharma Swiss ed.), 2011, pp. 1902-1903, Medpharm, Stuttgart

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

| | Drug Name | Category |
|------------|-----------|----------|
| オーストラリアの分類 | vindesine | D |

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

Category D :

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

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) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当しない

2. その他の関連資料

本項の情報に関する注意

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

| 薬効分類 | 販売名 [一般名等] | 配合量 *1 | 配合剤 の pH | 観察 項目 | 配合後の経過時間 | | |
|-----------------|----------------------------------|---------------|-------------|------------------------|-------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| | | | | | 配合直後 | 1 時間 | 6 時間 |
| 輸液 | ソリタ-T3号輸液 [維持液] | 500mL | 5.18 | 外観 pH 含量[HPLC]*2 | 無色澄明 5.18 104.4 (100) | 無色澄明 5.18 — | 無色澄明 5.18 102.1 (97.8) |
| | ブドウ糖注20%PL「フソー」 [ブドウ糖注射液] | 20mL | 4.71 | 外観 pH 含量[HPLC]*2 | 無色澄明 4.61 105.3 (100) | 無色澄明 4.70 — | 無色澄明 4.70 103.7 (97.8) |
| 抗生物質 | シオマリン静注用1g [ラタモキシフ Na] | 1g /10mL | 5.80 | 外観 pH 含量[HPLC]*2 | 微黄色澄明 5.81 104.9 (100) | 微黄色澄明 5.80 — | 微黄色澄明 5.88 104.6 (99.7) |
| 制吐剤 | プリンペラン注射液 10mg [メトクロプラミド塩酸塩] | 10mg /2mL | 3.58 | 外観 pH 含量[HPLC]*2 | 無色澄明 3.79 103.4 (100) | 無色澄明 3.78 — | 無色澄明 3.58 100.7 (97.4) |
| 混合 ビタミン 剤 | シーバラ注 [チアミン・ニコチン酸アミド 配合剤] | 2mL | 4.95 | 外観 pH 含量[HPLC]*2 | 無色澄明 4.93 105.9 (100) | 無色澄明 4.98 — | 無色澄明 5.00 105.5 (99.6) |
| 解毒剤 | タチオン注射用 100mg [グルタチオン] | 100mg /2mL | 6.02 | 外観 pH 含量[HPLC]*2 | 無色澄明 5.80 100.7 (100) | 無色澄明 5.81 — | 無色澄明 5.80 101.2 (100.5) |
| 抗悪性 腫瘍剤 | 注射用エンドキサソ100mg [シクロホスファミド水和物] | 100mg /5mL | 4.89 | 外観 pH 含量[HPLC]*2 | 無色澄明 4.65 106.9 (100) | 無色澄明 4.50 — | 無色澄明 3.92 102.8 (96.2) |
| | サンラビン点滴静注用 150mg [エノシタビン] | 150mg /5mL | 5.90 | 外観 pH 含量[HPLC]*2 | 無色澄明 5.70 (100) *3 | 無色澄明 5.70 — | 無色澄明 5.70 (90.3) |
| | アドリアシン注用10 [ドキシソルビシン塩酸塩] | 10mg /5mL | 5.13 | 外観 pH 含量[HPLC]*2 | 赤色澄明 4.76 105.8 (100) | 赤色澄明 4.90 — | 赤色澄明 4.90 105.2 (99.4) |
| | マイトマイシン注用10mg [マイトマイシン C] | 2mg /5mL | 6.60 | 外観 pH 含量[HPLC]*2 | 淡青紫色澄明 5.20 105.9 (100) | 淡青紫色澄明 5.41 — | 淡青紫色澄明 5.70 104.0 (98.2) |
| | ブレオ注射用15mg [ブレオマイシン塩酸塩] | 15mg /5mL | 5.01 | 外観 pH 含量[HPLC]*2 | 無色澄明 4.91 104.9 (100) | 無色澄明 4.95 — | 無色澄明 4.96 103.7 (98.9) |

*1: 注射用フィルデシンは 3 mg 1 瓶を注射用水 3 mL に溶解し、他の粉末注射剤は添付文書の記載どおり溶解し配合した。

*2: 表示量に対する含有率 (残存率)

*3: サンラビン点滴静注用 150 mg 配合検体中のビンデシン硫酸塩含量は、内部標準液 (クロロホルム溶液) を加えて抽出する際に、白濁し、ビンデシンを抽出することができなかった。このため、抽出を行わず、検体の一定量 (5 mL) を HPLC に注入し、初期値の面積に対する比率で示した。

塩野義製薬製研究所所内報告 (1983)

※＜添付文書＞からの抜粋

・相互作用 併用注意（併用に注意すること）

他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射、マイトマイシン C、アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等）、フェニトイン

・適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 保存剤を含有していないため、注射液調製後は数時間以内に使用すること。

14.1.2 眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。眼に入った場合、激しい刺激や角膜潰瘍が起こることがある。