

## 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  
ビンクリスチン硫酸塩製剤  
**オンコビン<sup>®</sup> 注射用 1mg**  
Oncovin<sup>®</sup> for Injection 1mg

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
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	1バイアル中にビンクリスチン硫酸塩 1mg 含有
一般名	和名：ビンクリスチン硫酸塩（JAN） 洋名：Vincristine 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：2001年8月2日 薬価基準収載年月日：2001年9月7日 販売開始年月日：2004年4月1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IFは2023年4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 ..... 2
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 ..... 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 ..... 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 ..... 5
4. 力価 ..... 5
5. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 5
6. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 5
7. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 6
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 ..... 10
5. 臨床成績 ..... 10

## 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 ..... 13
2. 薬理作用 ..... 13

## 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 ..... 17
6. 代謝 ..... 18
7. 排泄 ..... 18
8. トランスポーターに関する情報 ..... 19
9. 透析等による除去率 ..... 19
10. 特定の背景を有する患者 ..... 19
11. その他 ..... 19

## 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 ..... 20
2. 禁忌内容とその理由 ..... 20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..... 20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..... 20
5. 重要な基本的注意とその理由 ..... 20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..... 21
7. 相互作用 ..... 23
8. 副作用 ..... 24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 26
10. 過量投与 ..... 26
11. 適用上の注意 ..... 27
12. その他の注意 ..... 27

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 28
2. 毒性試験 ..... 28

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ..... 30
2. 有効期間 ..... 30
3. 包装状態での貯法 ..... 30
4. 取扱い上の注意 ..... 30
5. 患者向け資材 ..... 30
6. 同一成分・同効薬 ..... 30
7. 国際誕生年月日 ..... 30
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 ..... 30
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 ..... 31
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び  
その内容 ..... 31
11. 再審査期間 ..... 31
12. 投薬期間制限に関する情報 ..... 31
13. 各種コード ..... 32
14. 保険給付上の注意 ..... 32

## XI. 文献

1. 引用文献 ..... 33
2. その他の参考文献 ..... 33

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ..... 34
2. 海外における臨床支援情報 ..... 38

## 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 ..... 39
2. その他の関連資料 ..... 39

略語一覧

なし（個別に各項目において解説する。）

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ビンクリスチン硫酸塩は、1961年に *Vinca rosea* Linn. (ニチニチソウ、キョウチクトウ科) から抽出されたアルカロイドであり<sup>1)</sup>、当初、糖尿病治療薬を目的として化学的並びに薬理的研究が行われたが、その毒性の性質から、抗がん作用の研究へと転換された。米国 Eli Lilly 社において研究・開発され、1963年米国にて本製剤が販売された。わが国では1968年に白血病、悪性リンパ腫、小児腫瘍に対する効能・効果並びに用法・用量が承認され販売に至った。1984年12月6日付けにて再評価に係る基礎資料提出の指定を受け、1985年3月20日に基礎資料の提出を行い、1987年10月1日厚生省告示第168号及び薬発第854号にて再評価の指定を受けた。1989年12月20日に薬事法第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再評価結果を得た。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表示を含めることとし、2001年8月に「オンコビン注射用1mg」として承認された。

2004年4月に日本化薬株式会社は、日本イーライリリー株式会社より製造販売承認を承継し、同時に販売した。その後、「抗がん剤併用療法に関する報告書(VAD療法及びPCV療法)」により、2005年2月に他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、多発性骨髄腫、悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する効能・効果並びに用法・用量の追加承認が得られた。また、2013年3月には、公知申請により褐色細胞腫に対する効能・効果並びに用法・用量が追加承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 白血病(急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む)、悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、小児腫瘍(神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等)、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法により、多発性骨髄腫、悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫及び、褐色細胞腫に対する臨床効果が認められている。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

- (2) 紡錘体を形成している微小管のチューブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させる。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

- (3) 承認時の国内臨床試験における主な副作用はしびれ感、脱毛、白血球減少、腱反射減弱・消失であった。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

- (4) 重大な副作用として、末梢神経障害(神経麻痺、筋麻痺、痙攣等)、骨髄抑制、錯乱、昏睡、イレウス、消化管出血、消化管穿孔、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、アナフィラキシー、心筋虚血、脳梗塞、難聴、呼吸困難及び気管支痙攣、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸が報告されている。

主な副作用(5%以上)として悪心・嘔吐、腹痛、便秘、脱毛が報告されている。

(「V. 5. 臨床成績」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## I. 概要に関する項目

---

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	該当しない
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	
(1) 承認条件	「V. 5. (6) 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」の項参照
(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

オンコビン® 注射用 1mg

(2) 洋名

Oncovin® for Injection 1mg

(3) 名称の由来

Onco : 腫瘍 Oncology

Vin : ビンカアルカロイド Vinca Alkaloids

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ビンクリスチン硫酸塩 (JAN)

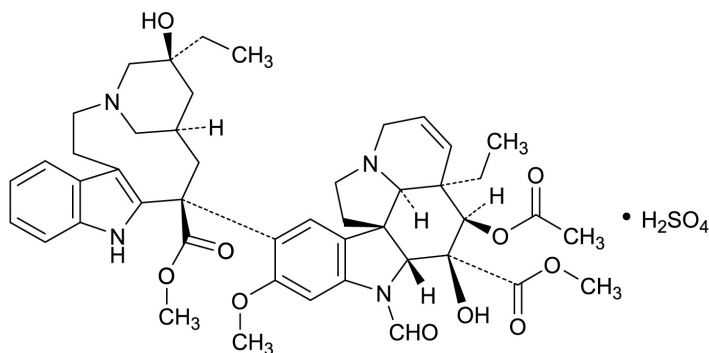
(2) 洋名 (命名法)

Vincristine Sulfate (JAN, INN)

(3) ステム (stem)

vin- : ビンカアルカロイド

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$

分子量 : 923.04

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

Methyl (3a*R*, 4*R*, 5*S*, 5a*R*, 10b*R*, 13a*R*)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(5*S*, 7*R*, 9*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-octahydro-3, 7-methano-3-azacycloundecino[5, 4-*b*]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a, 4, 5, 5a, 6, 11, 12, 13a-octahydro-1*H*-indolizino[8, 1-*cd*]carbazole-5-carboxylate monosulfate (JAN)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Leurocristine, VCR, LCR, Lilly37231

# 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～淡黄白色の粉末
(2) 溶解性	水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	吸湿性である。
(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点	融点：200～220℃（分解点）
(5) 酸塩基解離定数	pKa=5.0、7.4（30%DMF 溶液中）
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+28.5～+35.5°（乾燥物に換算したもの0.20g、水、10mL、100mm）
2. 有効成分の各種条件 下における安定性	ピンクリスチン硫酸塩を粉末状態で冷所（15℃以下）に保存するとき、3年後においても外観、pH、含量に著明な変化を認めず規格内である。
3. 有効成分の確認試 験法、定量法	確認試験法 日本薬局方「ピンクリスチン硫酸塩」の確認試験法に準じる。 (1) 紫外可視吸光度測定法： 極大吸収波長 253～257nm 及び 294～298nm (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）： 波数 3600 $\text{cm}^{-1}$ 、3480 $\text{cm}^{-1}$ 、1743 $\text{cm}^{-1}$ 、1685 $\text{cm}^{-1}$ 及び 1599 $\text{cm}^{-1}$ (3) 硫酸塩定性反応  定量法 日本薬局方「ピンクリスチン硫酸塩」の定量法に準じる。 液体クロマトグラフィー

# IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

- (1) 剤形の区別 注射剤（用時溶解、凍結乾燥製剤）
- (2) 製剤の外観及び性状 白色～微黄白色の凍結乾燥製剤
- (3) 識別コード 該当しない
- (4) 製剤の物性 溶解時の pH：4.0～6.0（本品 10mg を生理食塩液 10mL に溶かした時）  
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1  
（本剤 1 バイアルを生理食塩液 10mL に溶解時）  
安定な pH 域：pH 3.5～5.5（参考：米国添付文書）
- (5) その他 気体：窒素置換  
内圧：微陰圧

## 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	オンコビン注射用1mg
有効成分	1バイアル中 ビンクリスチン硫酸塩 1mg
添加剤	乳糖水和物 10mg

- (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

該当資料なし

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

デスアセチルビンクリスチン、ビンブラスチン

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

オンコビン注射用 1mg を粉末状態で冷所（5℃以下）に保存すれば、3年後においても外観、含量に変化を認めず規格内であった。

冷所（5℃以下）

	初期値	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
含量 (mg)	1.01	1.04	1.03	1.02	1.03	0.98

## IV. 製剤に関する項目

(参考)

常温 (約 25°C)

	初期値	3ヵ月	6ヵ月	1年	2年
外観	ほとんど白色	ほとんど白色	ほとんど白色	ほとんど白色	ほとんど白色
pH	5.38	—	5.34	5.30	5.34
含量 (%)	107.5	106.2	106.2	106.1	106.5

45°C

	初期値	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観	ほとんど白色	ほとんど白色	ほとんど白色	ほとんど白色
pH	5.30	5.31	5.40	5.29
含量 (%)	104.9	103.5	104.25	106.3

(注) 含量 (%) は表示量に対する百分率で示す。

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性<sup>2)</sup>：

保存剤が添加されていないため、微生物による汚染の可能性があるので、調製後すみやかに使用すること。

オンコビン注射用 1mg 1 バイアルと各溶解液 10mL を混合し、室温 (25°C) に保存した場合、室内散光下 (500Lux) 及び遮光ともに 24 時間後の外観、pH、含量 (残存率) に経時的な変化を認められなかった。

オンコビン注射用 1mg の散光下における溶解後の安定性

溶解液	項目	開始時	1時間後	6時間後	24時間後
生理食塩液 溶解液量：10mL 溶解液pH：6.37	pH	4.96	4.88	4.94	4.97
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.2	100.1	99.8
5%ブドウ糖液 溶解液量：10mL 溶解液pH：5.98	pH	4.61	4.71	4.82	4.93
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.1	99.7	99.9
注射用水 溶解液量：10mL 溶解液pH：5.97	pH	4.69	4.76	4.86	4.97
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.1	99.8	99.9

オンコビン注射用 1mg の遮光下における溶解後の安定性

溶解液	項目	開始時	1時間後	6時間後	24時間後
生理食塩液 溶解液量：10mL 溶解液pH：6.40	pH	4.95	5.02	5.02	5.04
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.2	99.9	99.8
5%ブドウ糖液 溶解液量：10mL 溶解液pH：5.88	pH	4.58	4.69	4.75	4.81
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.0	99.6	99.5
注射用水 溶解液量：10mL 溶解液pH：5.99	pH	4.70	4.80	4.90	4.99
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.9	99.8	99.6

遮光：保存試料溶液をアルミホイルで被覆した。

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

1mg [1 バイアル]

(3) 予備容量

バイアル容量：約 12mL (肩部まで)

(4) 容器の材質

バイアル：褐色のガラスバイアル  
ゴム栓：ブチルゴム  
キャップ：アルミ、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

- 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）
- 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）
- 小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）
- 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
  - 多発性骨髄腫
  - 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫
- 褐色細胞腫

## 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

〈白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）及び小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）〉

通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児 0.05～0.1mg/kg、成人 0.02～0.05mg/kg を週1回静脈注射する。

ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

#### 〈多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

ドキシソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1日量0.4mgを24時間持続静脈注射する。これを4日間連続で行い、その後17～24日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

#### 〈悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

ビンクリスチン硫酸塩として1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を、2回静脈注射する。1回目の投与の3週間後に2回目の投与を行い、6～8週を1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

#### 〈褐色細胞腫〉

シクロホスファミド水和物、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1日1回1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈注射し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の  
設定経緯・根拠

〈白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）及び小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、辜丸胎児性癌、血管肉腫等）〉

国内臨床試験成績における投与方法及び米国 Eli Lilly 社が推奨した用法・用量を参考として設定した<sup>3)</sup>。

小児の用法用量

Eli Lilly 社推奨の 2mg/m<sup>2</sup> をもとに、小児の年齢、体重、体表面積を考慮して、白血病の場合は、通常 0.025～0.15mg/kg を週 1 回静脈内投与、維持投与量として 0.025～0.05mg/kg を週 1 回静脈内投与と設定した。また、悪性リンパ腫、その他の場合は、白血病よりも低用量が用いられていたため、通常、0.02～0.08mg/kg を週 1 回静脈内投与、維持投与量として 0.005～0.02mg/kg を週 1 回静脈内投与と設定した。

再評価（1989 年）時に、国内調査症例の 90% 以上で最高投与量 2mg 以下かつ 0.1mg/kg 以下であったこと及び文献調査により、小児急性白血病患者に週 1 回、漸増しつつ 0.1mg/kg 以上に達し長期間投与した症例の一部で重篤な神経系副作用が認められたことにより、用法・用量を 0.05～0.1mg/kg を週 1 回静脈内投与に変更した。また、国内においては、最高投与量を 2mg としている論文が多く、6 歳以上の小児を調査した結果、46.7%（70/150 例）では体重が 20 kg を超え、2mg 以上を投与される可能性があることから、最高投与量を 2mg と設定した。

【承認申請時の国内臨床における用法・用量の要約】

疾患名		1回投与量			投与回数
		mg	mg/kg	mg/m <sup>2</sup>	
小児	白血病	0.5～2	0.025～0.1	1～2	週1回
	悪性リンパ腫、 その他	0.4～1.5	0.02～0.08	1～2	1～2週に1回
成人	白血病	0.3～3.0	原則として 0.025～0.05		週1回～2回
	悪性リンパ腫、 その他	0.75～2	0.02～0.04		1～2週に1回

【Eli Lilly社推奨用法・用量】

◇小児急性白血病の場合、体表面積（m<sup>2</sup>）当たり毎週2mgを使用する。  
◇成人の場合、体表面積（m<sup>2</sup>）当たり毎週2mgを基準とし、1回0.025～0.05mg/kg、週1回投与する。

〈多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

「抗がん剤報告書（骨髄腫 VAD 療法）」

（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

## V. 治療に関する項目

〈悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

「抗がん剤報告書（脳腫瘍）」

（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

〈褐色細胞腫〉

公知申請

（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 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

7.1 外国では体重 10kg 以下の小児への初期投与量を 0.05mg/kg 週 1 回静脈注射すべきであるとされている。

7.2 ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24 時間持続静脈注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。[8.6 参照]

7.3 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クレーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前に  $\alpha$  遮断薬等を投与すること。

### 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

該当資料なし



(3) 用量反応探索試験

17.1.1 国内臨床試験

承認時の白血病、悪性リンパ腫及び小児腫瘍における寛解率は次の表のとおりであった。

疾患名		治験例数	寛解例数	寛解率 (%)	
白血病	急性白血病	小児	42	26	61.9
		成人	47	17	36.2
		小計	89	43	48.3
	慢性白血病（急性転化）	3	2	66.7	
悪性リンパ腫	細網肉腫	21	15	71.4	
	リンパ肉腫	16	10	62.5	
	ホジキン病	19	16	84.2	
	小計	56	41	73.2	
小児腫瘍	神経芽腫	12	8	66.7	
	ウィルムス腫瘍	2	2	100	
	辜丸胎児性癌	2	2	100	
	横紋筋肉腫	2	1	50.0	
	血管肉腫	1	1	100	
	骨肉腫	1	0	0	
	網膜芽腫	1	0	0	
	脂肪肉腫	1	0	0	
	副腎皮質癌	1	0	0	
	小計	23	14	60.9	

注1)：寛解の判定は、すべて臨床医の報告に基づくものである。

注2)：これらの臨床成績には、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与症例の場合も含まれている。

副作用発現頻度は69.0% (129/187例)であった。主な副作用はしびれ感33.2% (62/187例)、脱毛21.9% (41/187例)、白血球減少15.0% (28/187例)、腱反射減弱・消失10.7% (20/187例)であった。

(参考)<sup>3)</sup>

【承認申請時の国内臨床における用法・用量の要約】

疾患名	1回投与量			投与回数	
	mg	mg/kg	mg/m <sup>2</sup>		
小児	白血病	0.5~2	0.025~0.1	1~2	週1回
	悪性リンパ腫、その他	0.4~1.5	0.02~0.08	1~2	1~2週に1回
成人	白血病	0.3~3.0	原則として 0.025~0.05		週1回~2回
	悪性リンパ腫、その他	0.75~2	0.02~0.04		1~2週に1回

【Eli Lilly社推奨用法・用量】

◇小児急性白血病の場合、体表面積 (m<sup>2</sup>) 当たり毎週2mgを使用する。

◇成人の場合、体表面積 (m<sup>2</sup>) 当たり毎週2mgを基準とし、1回0.025~0.05mg/kg、週1回投与する。

\*オンコピンの用法及び用量は「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」を参照のこと。

## V. 治療に関する項目

(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	(参考) <承認条件> 市販後の一定期間は、プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩の三剤を併用する抗がん剤併用療法 (PAV 療法) を行った症例を、可能な限り全例収集し、有効性及び安全性を検討すること。 <対応と審査結果> 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (PAV 療法) の使用成績を審査された結果、承認条件を満たすものと判断され、2015 年 1 月に承認条件が解除された。
(7) その他	該当資料なし

# 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

微小管阻害薬（ビンカアルカロイド系）

一般名：ビノレルビン、ビンブラスチン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

## 18.1 作用機序

紡錘体を形成している微小管のチューブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させると考えられている<sup>4)</sup>。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

## 18.2 動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果

本剤はマウスの P-1534 白血病、S-180 腹水型腫瘍及び B-82A 白血病に対して著明な生存日数の延長をもたらし、また、マウスの Ridgeway 骨肉腫に対しても、明らかな腫瘍増殖抑制効果を示した<sup>5)</sup>。

腫瘍	動物	ビンクリスチン硫酸塩
Lilly mammary	DBA/1	+
Sarcoma 180	CAF <sub>1</sub>	-
Adenocarcinoma 755	C57BL/6	+
C-1498 leukemia	C57BL/6	-
P-1534 leukemia	DBA/2	+++
L 1210 leukemia	DBA/2	-
Ridgeway osteogenic sarcoma	AKR	+++
Meccalymphosarcoma	AKR	+
AKR leukemia	AKR	++
Ehrlich ascites	Cox std.	-
Freund ascites	CAF <sub>1</sub>	++
S-180 ascites	CAF <sub>1</sub>	+++
B-82A leukemia	C58	+++
Walker carcinosarcoma 256	Rat	-
Lilly mammary	C3H	-
Gardner lymphosarcoma	C3H	-
S-91 melanoma	DBA/1	-
X-5563 myeloma	C3H	+
High malignancy clone	C3H	-
Lilly rhabdomyosarcoma	Rat	-

〈注〉 + : 固型腫瘍30～50%抑制又は白血病生存期間30～50%延長  
 ++ : 固型腫瘍50～100%抑制又は白血病生存期間50～100%延長  
 +++ : 固型腫瘍100%抑制又は白血病生存期間100%以上延長

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 18.3 細胞学的効果

細胞の有糸分裂の中期に紡錘体へ作用し、典型的な中期停止 (metaphase arrest) 像を示す (*in vitro*)<sup>6,7)</sup>。

#### ①ラット骨髓細胞中の細胞分裂に対する効果<sup>7)</sup>

##### <試験方法>

ラットにビンクリスチン硫酸塩 0.9mg/kg を1回静脈内投与後、種々の間隔で屠殺し、大腿骨骨髓などの組織標本を作成して、ビンクリスチン硫酸塩の各組織に及ぼす影響を調べた。

##### <試験結果>

ラット骨髓細胞では、ビンクリスチン硫酸塩投与後分裂指数が急速に増加し、12時間後には194 (対照値18) の最高値に達するが、これはビンクリスチン硫酸塩の有糸分裂中期停止による細胞数増加によるものであった。

(投与量: 0.9mg/kg)

経過	動物数	分裂指数		各期の分裂指数			
		平均	標準誤差	前期	中期	後期	終期
対照	10	18	1	3	12	2	1
投与後							
2時間	6	73	7	4	68	1	0
6時間	6	176	22	3	172	1	0
12時間	6	194	15	2	192	0	0
1日	6	74	12	2	71	1	1
2日	6	10	2	2	7	1	0
3日	6	7	6	1	4	1	1
5日	4	16	4	2	6	3	1
7日	4	24	4	4	16	2	2
14日	4	18	2				

<注> 分裂指数は有核細胞1,000個に対する分裂細胞数で示す。

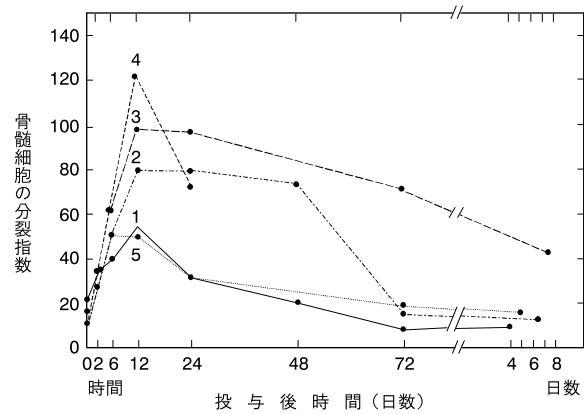
②ヒト骨髄細胞中の分裂指数に対する効果<sup>7)</sup>

<試験方法>

各種悪性腫瘍患者 5 例にビンクリスチン硫酸塩 0.01~0.1mg/kg を静脈内投与し、種々の間隔ごとに骨髄及び腫瘍細胞の標本を作成し、ビンクリスチン硫酸塩の影響を調べた。

<試験結果>

ヒト骨髄細胞の分裂指数はビンクリスチン硫酸塩投与後急速に増加し、5 例中 4 例では 12 時間後に分裂指数がピークに達し、その後比較的速やかに減少を示した。



患者	疾患	投与量
1.	リンパ肉腫	0.1 mg/kg
2.	メラノーマ	0.05 mg/kg
3.	乳癌	0.075mg/kg
4.	骨髄腫	0.05 mg/kg
5.	急性リンパ性白血病	0.01 mg/kg

〈注〉 分裂指数は有核細胞1,000個に対する分裂細胞数で示す。

(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

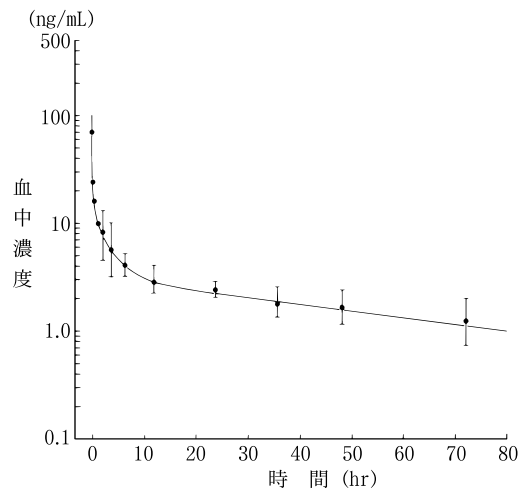
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

### 16.1.1 単回投与

急性骨髄性白血病及び悪性リンパ腫各 2 例に本剤 2mg を静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合、血中濃度が投与直後より急速に低下する  $\alpha$  期、比較的ゆるやかに低下する  $\beta$  期、更に非常に緩徐な低下を示す  $\gamma$  期の 3 相性のパターンで推移した (外国人のデータ)<sup>8)</sup>。

投与量	n	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)	消失速度定数 ( $hr^{-1}$ )
2mg i. v.	4	$0.077 \pm 0.034$	$2.27 \pm 1.50$	$85.0 \pm 68.9$	$0.085 \pm 0.075$

(Mean  $\pm$  S. D.)



(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

3-コンパートメントモデル<sup>8)</sup>

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

$0.085 \pm 0.075 hr^{-1}$  (Mean  $\pm$  S. D.)<sup>8)</sup>

(4) クリアランス	16.3 分布								
(5) 分布容積	16.3.1 急性骨髄性白血病及び悪性リンパ腫各2例に本剤2mgを静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合の薬物速度論的パラメータは以下の通りである(外国人のデータ) <sup>8)</sup> 。								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="496 459 732 528">投与量</th> <th data-bbox="732 459 968 528">n</th> <th data-bbox="968 459 1203 528">分布容積 (L/kg)</th> <th data-bbox="1203 459 1441 528">血清クリアランス (L/kg/hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="496 528 732 568">2mg i. v.</td> <td data-bbox="732 528 968 568">4</td> <td data-bbox="968 528 1203 568">8.42±3.17</td> <td data-bbox="1203 528 1441 568">0.106±0.061</td> </tr> </tbody> </table>	投与量	n	分布容積 (L/kg)	血清クリアランス (L/kg/hr)	2mg i. v.	4	8.42±3.17	0.106±0.061
投与量	n	分布容積 (L/kg)	血清クリアランス (L/kg/hr)						
2mg i. v.	4	8.42±3.17	0.106±0.061						
	(Mean±S. D.)								
(6) その他	AUC								
	成人癌患者14例(体重:49.1~91.8kg)にビンクリスチン硫酸塩2.0mgを静脈内投与したとき、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は21,689±15,047nM・min (Mean±S. D.)であった <sup>9)</sup> 。								
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	ビンクリスチン硫酸塩は脳血液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。本剤を髄腔内には投与してはならない <sup>3)</sup> 。								
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし (参考) 動物の胎盤関門を通過する薬剤であることが報告されている <sup>10)</sup> 。								
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし								
(4) 髄液への移行性	(外国人データ) リンパ腫患者2例にビンクリスチン硫酸塩2.0mgを静脈内投与した。髄液中には投与後30分から確認できたが、血漿中濃度の20~30分の1の濃度であり、投与から24時間の観察中、1.1nmolを越えることはなかった <sup>11)</sup> 。								

## VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性	該当資料なし (参考)
	<b>16.3.2</b> ラットに <sup>3</sup> H-ビンクリスチン硫酸塩 1.0mg/kg を静脈内注射した場合、脾、甲状腺、副腎、大腸、小腸には血中の 20~70 倍の放射活性が分布し、ついで肺、腎、肝、骨髄 (血中の 7~20 倍) が高く、脂肪細胞、眼球、脳では低値 (血中の 0.2~1 倍) を示した <sup>12)</sup> 。
(6) 血漿蛋白結合率	48.2% <sup>13)</sup>
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	<b>16.4 代謝</b> 主要代謝部位は肝臓であり、肝チトクローム P-450 3A が関与するとされている ( <i>in vitro</i> ) <sup>14)</sup> 。
(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	該当しない
(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	
	<b>16.5 排泄</b> 悪性リンパ腫 4 例に、 <sup>3</sup> H-ビンクリスチン硫酸塩 2mg (40 $\mu$ Ci/mg) を静脈内注射した後、放射活性を測定した結果、72 時間以内に糞中には投与量の約 69%、尿中には約 12%が排泄された (外国人のデータ) <sup>13)</sup> 。
	(参考) ラットに <sup>3</sup> H-ビンクリスチン硫酸塩 1.0mg を静脈内注射した場合、投与後 72 時間では投与量の 52%が、糞便中及び尿中に排泄された。そして、その大部分が糞便中に排泄されたことから、ビンクリスチン硫酸塩の主要な排泄経路は胆汁であると考えられた <sup>15)</sup> 。



---

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	個別問い合わせ（表紙参照）
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

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

## 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 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 脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕〔8.1 参照〕
- 2.3 髄腔内には投与しないこと〔14.2.2 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」の項を参照すること。

## 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 本剤の用量規制因子は神経毒性であり、用量依存的に重篤な末梢神経障害及び筋障害が起こることがあるので、使用に際しては、臨床症状、患者の状態を十分に観察し、また臨床検査（末梢神経伝達速度検査、握力測定、振動覚を含む知覚検査など）を定期的に行う。

また、シャルコー・マリー・トゥース病の罹患歴、家族歴の調査等を行い、脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病が疑われる場合には本剤の投与を行わないこと。〔2.2、11.1.1 参照〕

8.2 骨髄抑制作用に起因する重篤な副作用（致命的な感染症及び出血）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、骨髄抑制のある患者、感染症を合併している患者、長期間使用患者等のリスク患者では、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、適切な治療設備（無菌室、簡易無菌室等）、G-CSF 製剤、また抗生剤等の使用に関しても考慮すること。〔11.1.2 参照〕

8.3 高度な骨髄抑制による感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

- 8.4 治療時に腫瘍が崩壊する腫瘍崩壊症候群(腹部痛、血尿、高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、腎不全)を伴うことがある。特に治療開始後3~4週間は、血清尿酸値上昇を避けるため補液による尿量確保や尿のアルカリ化を促すとともに、頻繁に尿酸値や尿量を測定するなど、患者の状態を十分に観察し注意すること。
- 8.5 本剤は脳血液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。
- 8.6 ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24時間持続静脈注射を実施する場合は、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内にカテーテルを留置することによる感染症の合併に十分注意すること。[7.2 参照]
- 8.7 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法(プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩)においては、併用薬剤の電子添文及び関連文献(「抗がん剤報告書:プロカルバジン塩酸塩(脳腫瘍)」、「抗がん剤報告書:ビンクリスチン硫酸塩(脳腫瘍)」等)を熟読すること。
- 8.8 褐色細胞腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」<sup>16)</sup>等)を熟読すること。

## 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

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 骨髄抑制のある患者

本剤には骨髄抑制作用がある。

##### 9.1.2 感染症を合併している患者

本剤には骨髄抑制作用があり、感染症を増悪させることがある。

##### 9.1.3 神経・筋疾患の既往歴のある患者

末梢神経障害及び筋障害が強くあらわれることがある。

##### 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。

##### 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。

## 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

腎機能障害が強くあらわれることがある。

(参考)

腎障害時の投与量の減量については規定されていない<sup>17)</sup>。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

本剤の代謝及び排泄が遅延し副作用が増強する可能性がある。

本剤の主要代謝部位は肝臓であり、投与前に肝機能障害を認めた場合には、各施設の基準に従って、減量又は中止をすること。

(参考)<sup>17)</sup>

減量しない : T-Bil <1.5mg/dL かつ AST<60U/L

50%減量 : T-Bil 1.5~3.0mg/dL かつ AST 60~180U/L

投与中止 : T-Bil >3.0mg/dL 又は AST>180U/L

### (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。本剤を含む多剤併用化学療法を受けた患者で、非可逆的な性腺障害(精子形成不全(無精子症等)、無月経等)が認められたとの報告がある。

### (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。動物実験で催奇形作用が報告されている。

(参考)

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項を参照

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

副作用の発現に特に注意すること。

### (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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 7. 相互作用

#### 10. 相互作用

本剤の代謝は肝チトクローム P-450 3A が関与するとされている。

#### (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
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、 ミコナゾール等	本剤の筋神経系の副作用が増強することがある。	アゾール系抗真菌剤は肝チトクローム P-450 3A を阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあ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。	フェニトインの吸収を減少させる、あるいは代謝を亢進させるとの報告がある。
神経毒性を有する薬剤 白金含有の抗悪性腫瘍剤等	神経系副作用が増強することがある。白金含有の抗悪性腫瘍剤の場合、聴覚障害(難聴)が増強する可能性がある。	神経毒性を有する。
L-アスパラギナーゼ	神経系及び造血器系の障害が増強する可能性がある。毒性を最小にとどめるためにL-アスパラギナーゼ投与の12~24時間前に本剤を投与することが望ましい。	本剤投与の前にL-アスパラギナーゼを投与すると本剤の肝クリアランスを低下させる可能性がある。
マイトマイシンC	呼吸困難及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	機序不明
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。患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意すること。	骨髄抑制作用を有する。
他の抗悪性腫瘍剤	心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等が発現したとの報告がある。	機序不明
他の抗悪性腫瘍剤	肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告がある。	機序不明
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意すること。	骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	肝を含む病巣への放射線照射を施行中の患者に、本剤を併用すると肝毒性が増強するとの報告がある。	機序不明

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 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 末梢神経障害（神経麻痺、筋麻痺、痙攣等）（頻度不明）

運動性ニューロパチー（筋麻痺、運動失調、歩行困難、痙攣、言語障害、筋萎縮等）、感覚性ニューロパチー（知覚異常、知覚消失、しびれ感、神経痛、疼痛等）、自律神経性ニューロパチー（起立性低血圧、尿閉等）、脳神経障害（視神経萎縮、味覚障害、眩暈、眼振等の平衡感覚障害等）、下肢深部反射の減弱・消失等があらわれることがある。[8.1 参照]

##### 11.1.2 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（15.0%）、血小板減少（4.8%）、貧血（1.6%）があらわれることがある。なお、致命的な感染症（敗血症、肺炎等）や臓器出血等に至った報告がある。[8.2 参照]

##### 11.1.3 錯乱、昏睡（いずれも頻度不明）

倦怠感、錯乱、昏睡、神経過敏、抑うつ、意識障害等があらわれることがある。

##### 11.1.4 イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、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。

##### 11.1.5 消化管出血、消化管穿孔（いずれも頻度不明）

消化管出血や消化管穿孔があらわれることがあり、致命的な出血や腹膜炎に至ることがある。

##### 11.1.6 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、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があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

##### 11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがある。

##### 11.1.8 心筋虚血（頻度不明）

心筋梗塞、狭心症、心電図上虚血所見が発現したとの報告がある。

##### 11.1.9 脳梗塞（頻度不明）

##### 11.1.10 難聴（頻度不明）

一過性又は永続的な難聴があらわれることがある。

##### 11.1.11 呼吸困難及び気管支痙攣（頻度不明）

##### 11.1.12 間質性肺炎（頻度不明）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.13 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、Al-P 上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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

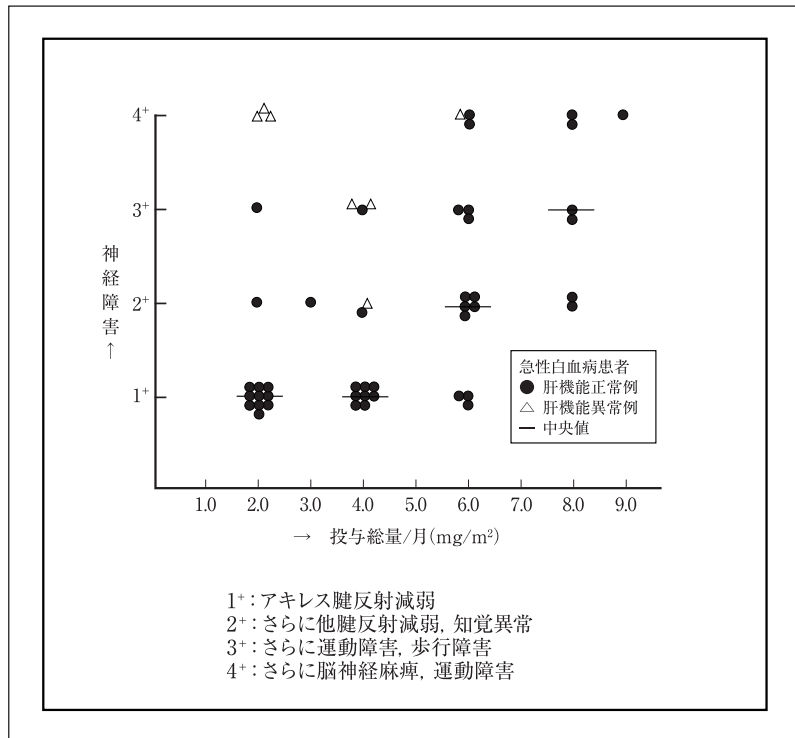
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
末梢神経障害		排尿困難	垂足、背痛、複視
血液		出血傾向	顆粒球減少
消化器	悪心・嘔吐、腹痛、便秘	食欲不振、下痢	口内炎
肝臓			肝機能異常 (AST上昇、ALT上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、Al-P上昇等)
過敏症			発疹
皮膚	脱毛	皮膚落屑	発汗亢進
眼			一過性皮質盲
循環器			低血圧、高血圧
泌尿器			多尿
その他			発熱、体重減少

(参考)

副作用発生及び処置方法

本剤の投与総量と神経障害の間に相関が認められ、1 ヶ月当たりの投与総量が多くなる程、神経障害が強くあらわれた。

なお、特に肝機能障害例では、少量投与で、より重篤な神経障害がみられた<sup>18)</sup>。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

本剤の用量規制因子は神経障害である。

原因：ラットの試験では、本剤による神経軸索の変性が原因であると報告されている<sup>19)</sup>。

発生頻度：報告者によって異なるが19～90%の範囲であり、1回量、投与総量(投与回数)などに関連すると思われる<sup>20、21)</sup>。

初発症状：初発症状はほとんど例外なく指趾尖端のしびれ感で(ピリピリした感じ)、足趾よりも手指の先端にあらわれやすいのが特徴である<sup>21)</sup>。

発現部位：感覚障害、運動障害ともに下肢よりも上肢に早く発現し、また、その程度も上肢に強いといわれている<sup>20、22)</sup>。

対策：現在のところ、確立された対処方法はなく、投与の中止や投与量の減量、または治療計画の変更を考慮する。しかし、特に本剤を治癒のために併用している場合、軽度の末梢神経障害であれば投与量を減量すべきではないとする報告がある<sup>23)</sup>。

発現を早期に予知するには問診、知覚検査、腱反射、握力検査などを繰り返し実施することが望ましいとされている<sup>24)</sup>。

該当資料なし

設定されていない

### ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

#### 10. 過量投与

##### 13. 過量投与

###### 13.1 症状

本剤の過量投与により、重篤又は致死的な結果をもたらすとの報告がある。

###### 13.2 処置

###### 13.2.1 支持療法として次の処置を考慮すること。

- (1) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の予防(水分摂取の制限及びヘンレ係蹄や遠位尿細管に作用する利尿剤の投与)
- (2) 抗痙攣剤の投与
- (3) 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。)
- (4) 循環器系機能のモニタリング
- (5) 血球検査を毎日行い、必要であれば輸血を行う。

13.2.2 ホリナート(ロイコボリン)を本剤の致死量が投与されたマウスに使用したところ有効であったとの報告がある。また、ホリナートがヒトにおいても本剤の過量投与の治療に有益であったとする症例報告もある。ホリナート100mgを3時間ごとに8回投与し、その後は6時間ごとに少なくとも8回投与することが推奨されている。ホリナートの投与は支持療法と併せて行う。



## 11. 適用上の注意

13.2.3 本剤は透析液中にほとんど流入せず体外除去のための血液透析は有効ではない。

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1バイアルに通常、注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液10mLを加えて溶解する。

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うこと。眼に入った場合重篤な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。本剤を誤って髄腔内に投与し、死亡したとの報告があるため、本剤を誤って髄腔内投与した場合は、死に至る麻痺の進行を阻止するよう直ちに救命措置を実施すること。[2.3 参照]

14.2.3 1回投与量を計算の上、次のいずれか適当な方法により投与する。

- ・ 静脈内に補液中の管の途中から、1分程度をかけて緩徐に注入する。(点滴容器内で他の薬剤と混合してはならない。)
- ・ 直接静脈内に、1分程度をかけて緩徐に注入する。
- ・ 中心静脈内に、カテーテルを留置して持続注入する。

14.2.4 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死・炎症を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。血管外漏出が疑われるときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、残量は他の静脈から投与すること。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

## 15. その他の注意

## 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性悪性腫瘍(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

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

急性毒性 (マウス、ラット)

動物	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
マウス	静脈内	2.10 ± 0.125
	腹腔内	3.0 ± 0.44
	皮下	2.65 ± 0.33
ラット	静脈内	1.5 ± 0.29
	腹腔内	1.9 ± 0.15
	皮下	1.7 ± 0.14

### (2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性 (ラット)

<実験条件>

薬物：ビンクリスチン硫酸塩

動物：ラット

投与量：Vincristine sulfate を 0.025、0.050、0.100、0.200mg/kg/day

投与方法：腹腔内投与

投与期間：30日

<結果>

- ①ビンクリスチン硫酸塩のラット腹腔内連続1ヵ月間投与により、0.025、0.050、0.100、0.200mg/kgの各群で体重抑制が認められた。0.100mg/kg群では8例中6例、0.200mg/kg群では全例が投与に耐えられなかった。
- ②血液所見では、0.050mg/kg以上の投与群で、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数の減少を認めた。
- ③組織所見では、0.050mg/kg以上の投与群で、造血臓器および睾丸の精子形成の抑制が認められた。

	<p>2) 慢性毒性 (ラット)</p> <p>&lt;実験条件&gt;</p> <p>薬 物 : Vincristine sulfate</p> <p>動 物 : ラット</p> <p>投 与 量 : Vincristine sulfate を 0.006、0.0125、0.025、0.05mg/kg/day</p> <p>投与期間 : 3 ヶ月</p> <p>投与方法 : 腹腔内投与</p> <p>&lt;結果&gt;</p> <p>①ビンクリスチン硫酸塩のラット腹腔内連続 3 ヶ月間投与により、0.025mg/kg 以下の投与群では体重抑制を認めなかった。</p> <p>②血液所見では、0.025mg/kg 以上の投与群で、赤血球数、ヘマトクリット値等の減少を認めた。</p> <p>③組織所見では、0.025mg/kg 以上の投与群で、骨髄における赤血球造血系の抑制、睪丸の精子形成抑制、脾の髄外性造血系の増加が認められた。</p>
(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	生殖試験 (ラット、マウス、ハムスター) <sup>25)~28)</sup> 催奇形性 : ビンクリスチン硫酸塩は、動物実験 (ラット、マウス、ハムスター) において催奇形作用が報告されている <sup>29)</sup> 。
(6) 局所刺激性試験	家兔皮膚の色素滲出試験およびマウス皮膚に対する局所刺激作用をしらべたところ、ビンクリスチンは注射局所に催炎性を示した <sup>29)</sup> 。
(7) その他の特殊毒性	

# X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 製 剤：オンコビン注射用 1mg 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：ピンクリスチン硫酸塩 毒薬
2. 有効期間 3年
3. 包装状態での貯法 冷所保存
4. 取扱い上の注意 設定されていない
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 同効薬：ビンブラスチン硫酸塩、ビンデシン硫酸塩
7. 国際誕生年月日 1962年8月30日（米国）

8. 製造販売承認年月日  
及び承認番号、薬価  
基準記載年月日、販  
売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準記載 年月日	販売開始年月日
Eli Lilly社 承認取得 オンコビン注射用	1968年4月18日	(43AMY) 165	1968年5月1日	1968年5月1日
名称変更 オンコビン注射用1mg	2001年8月2日	21300AMY00373	2001年9月7日	2001年9月7日
日本化薬(株)承継 オンコビン注射用1mg	2004年4月1日	21300AMY00373	2001年9月7日	2004年4月1日

<p>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</p>	<p>効能又は効果追加：2005年2月14日 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫、悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫 2013年3月26日 褐色細胞腫</p> <p>用法及び用量追加：2005年2月14日 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 ドキシソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1日量0.4mgを24時間持続静脈注射する。これを4日間連続で行い、その後17～24日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 ビンクリスチン硫酸塩として1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を、2回静脈注射する。1回目の投与の3週間後に2回目の投与を行い、6～8週を1クールとし、投与を繰り返す。ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。 2013年3月26日 褐色細胞腫の場合 シクロホスファミド水和物、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1日1回1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈注射し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
<p>10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容</p>	<p>再審査結果：該当しない 再評価結果：再評価（品質再評価）結果公表日：1989年12月20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。</p>
<p>11. 再審査期間</p>	<p>該当しない</p>
<p>12. 投薬期間制限に関する情報</p>	<p>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。</p>

## X. 管理的事項に関する項目

### 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
オンコピン 注射用1mg	4240400D1030	4240400D1030	109187802	640454006

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Svoboda GH. : Lloydia. 1961 ; 24 : 173
- 2) 社内資料 : オンコビン注射用 1mg 溶解後の安定性及び他抗癌剤との配合変化
- 3) 社内資料 : 再評価申請書
- 4) Cancer 5th edition, Lippincott-Raven, 1997 ; 468-469
- 5) Johnson IS. : Cancer Res. 1963 ; 23 : 1390-1427 (PMID:14070392)
- 6) Cardinali G, et al. : Blood. 1963 ; 21(1) : 102-110
- 7) Frei E 3rd, et al. : Cancer Res. 1964 ; 24 : 1918-1925 (PMID:14247502)
- 8) Nelson RL. : Med Pediatr Oncol. 1982 ; 10(2) : 1. 15-127 (PMID:7070351)
- 9) Sethi SV, et al. : Cancer Res. 1981 ; 41(9 Pt 1) : 3551-3555 (PMID:7260915)
- 10) Martine EW. : Hazards of Medicine, Patient Response. 1971 ; 277
- 11) Jackson DV, et al. : Cancer Res. 1981 ; 41(4) : 1466-1468 (PMID:6260340)
- 12) Owellen RJ & Donigian DW. : J Med Chem. 1972 ; 15(9) : 894-898 (PMID:5051004)
- 13) Bender RA, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1977 ; 22(4) : 430-435 (PMID:902455)
- 14) Zhou-Pan XR, et al. : Cancer Res. 1993 ; 53(21) : 5121-5126 (PMID:8221648)
- 15) Castle MC, et al. : Cancer Res. 36 : 3684, 1976
- 16) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 : ビンクリスチン硫酸塩 (褐色細胞腫 (傍神経節細胞腫を含む))
- 17) Chu E, et al. : Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual, 681, Jones & Bartlett Learning, 2023
- 18) Sandler SG, et al. : Neurology. 1969 ; 19(4) : 367-374 (PMID:5813374)
- 19) Gottschalk PG, et al. : Neurology. 1968 ; 18(9) : 875-882 (PMID:4301062)
- 20) 祖父江逸郎 : 内科. 1971 ; 28(3) : 449-450
- 21) 松岡幸彦 : medicina. 1980 ; 17 : 208
- 22) 里吉營二郎, 向山昌邦 : 最新医学. 1980 ; 35(10) : 1959-1964
- 23) Perry MC, et al. : The Chemotherapy Source Book Williams & Wilkins, 1992 ; 362
- 24) 天木一太 : 癌の化学療法剤 クリニックマガジン社. 1977 ; 148
- 25) 玉置勝 : 先天異常. 1966 ; 6(3) : 167
- 26) 村上氏廣他 : 先天異常. 1966 ; 6(3) : 167
- 27) Ferm VH. : Science. 1963 ; 141(3579) : 426 (PMID:13944772)
- 28) Sieder SH, et al. : Teratology. 1978 ; 18(1) : 31-47 (PMID:694777)
- 29) 社内資料 : オンコビン (ビンクリスチン硫酸塩) の概要

## 2. その他の参考文献

米国添付文書

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=01cee93f-3ab9-44fa-8c9a-dd5958fd2db9&type=display> (2024年2月1日アクセス)

## 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。

#### 4. 効能又は効果

- 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）
- 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）
- 小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）
- 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
多発性骨髄腫  
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫
- 褐色細胞腫

#### 6. 用法及び用量

〈白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）及び小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）〉

通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児 0.05～0.1mg/kg、成人 0.02～0.05mg/kg を週 1 回静脈注射する。

ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。

〈多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

ドキシソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量 0.4mg を 24 時間持続静脈注射する。これを 4 日間連続で行い、その後 17～24 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。

〈悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

ビンクリスチン硫酸塩として 1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を、2 回静脈注射する。1 回目の投与の 3 週間後に 2 回目の投与を行い、6～8 週を 1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。

〈褐色細胞腫〉

シクロホスファミド水和物、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1 日 1 回 1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈注射し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。なお、患者の状態により適宜減量する。



## 海外での承認状況 (2024年1月時点)

国/地域	販売名 (会社名)	剤型	効能・効果	用法・用量
米国	VinCRISTine Sulfate Injection, USP (Hospira, Inc.)	a sterile, preservative-free, single-dose only solution available for intravenous use in 2 mL (1 mg and 2 mg) vials.	Vincristine sulfate injection is indicated in acute leukemia. Vincristine sulfate injection has also been shown to be useful in combination with other oncolytic agents in Hodgkin's disease, non-Hodgkin's malignant lymphomas, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, and Wilms' tumor.	Neurotoxicity appears to be dose related. Extreme care must be used in calculating and administering the dose of Vincristine Sulfate Injection, USP since overdosage may have a very serious or fatal outcome. The usual dose of Vincristine Sulfate Injection, USP for pediatric patients is 1.5–2 mg/m <sup>2</sup> . For pediatric patients weighing 10 kg or less, the starting dose should be 0.05 mg/kg, administered once a week. The usual dose of Vincristine Sulfate Injection, USP for adults is 1.4 mg/m <sup>2</sup> . A 50% reduction in the dose of Vincristine Sulfate Injection, USP is recommended for patients having a direct serum bilirubin value above 3 mg/100 mL. The drug is administered intravenously at weekly intervals.
英国	Vincristine Sulfate 1 mg/ml solution for injection (Hospira UK Ltd.)	Solution for injection	Vincristine sulfate is used either alone or in conjunction with other oncolytic drugs for the treatment of: 1. Leukaemias, including acute lymphocytic leukaemia, chronic lymphocytic leukaemia, acute myelogenous leukaemia and blastic crisis of chronic myelogenous leukaemia. 2. Malignant lymphomas, including Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. 3. Multiple myeloma. 4. Solid tumours, including breast carcinoma, small cell bronchogenic carcinoma, head and neck carcinoma and soft tissue sarcomas. 5. Paediatric solid tumours, including Ewing's sarcoma, embryonal rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, Wilms'	<b>Adults:</b> The drug is administered intravenously at weekly intervals. The recommended dose is 1.4 to 1.5 mg/m <sup>2</sup> up to a maximum weekly dose of 2 mg. <b>Children:</b> The suggested dose is 1.4 to 2 mg/m <sup>2</sup> given on a weekly basis with a maximum weekly dose of 2 mg. For children weighing 10 kg or less the starting dose should be 0.05 mg/kg administered as a weekly intravenous injection. <b>Elderly:</b> The normal adult dose is still appropriate in the elderly. <b>Hepatic Impairment:</b> Because of the hepatic metabolism and biliary excretion of vincristine, reduced doses are recommended in patients with obstructive jaundice or other hepatic impairment. Patients with liver disease sufficient to decrease biliary excretion may experience an increase in the severity of side-effects. A 50 per cent reduction in the dose of vincristine sulfate is recommended for patients having a direct serum bilirubin value above 3 mg/100 ml (51 micromol/l).

XII. 参考資料

			<p>tumour, retinoblastoma and medulloblastoma.</p> <p>6. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Patients with true ITP refractory to splenectomy and short-term treatment with adrenocortical steroids may respond to vincristine but the medicinal product is not recommended as primary treatment of this disorder. Recommended weekly doses of vincristine given for 3 to 4 weeks have produced permanent remissions in some patients. If patients fail to respond after 3 to 6 doses, it is unlikely that there will be any beneficial results with additional doses.</p>	
オーストラリア	Vincristine sulfate (Pfizer Australia Pty Ltd.)	Solution for injection a sterile, hypertonic, preservative-free solution.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• acute leukaemia, usually as a component of various chemotherapeutic regimens.</li> <li>• It has also been used a part of combination therapy <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hodgkin's disease</li> <li>• non-Hodgkin's malignant lymphomas</li> <li>• rhabdomyosarcoma</li> <li>• neuroblastoma</li> <li>• Wilm's tumour</li> <li>• osteogenic sarcoma</li> <li>• mycosis fungoides</li> <li>• Ewing's sarcoma</li> <li>• carcinoma of the uterine cervix</li> <li>• breast cancer</li> <li>• malignant melanoma</li> <li>• oat-cell carcinoma of the lung</li> <li>• gynaecological tumours of childhood</li> </ul> </li> </ul> <p>Vincristine may be useful in patients with true idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to the usual treatment, but is not</p>	<p>This preparation is for intravenous use only and is usually administered at weekly intervals. It can be fatal if administered intrathecally (see sections 4.3 Contraindications and 4.4 Special warnings and precautions for use). Vincristine should not be given intramuscularly, subcutaneously or intrathecally. Intrathecal use of vincristine usually results in death. When dispensed, flexible plastic containers containing this product should be labelled: FOR INTRAVENOUS USE ONLY. FATAL IF GIVEN BY ANY OTHER ROUTE.</p> <p><b>Dosage</b> Neurotoxicity appears to be dose related. Extreme care must be used in calculating and administering the dose of vincristine since overdosage may have very serious or fatal outcome. Vincristine has been given by many different dosing schemes and in combination with many other drugs. As the range between therapeutic and toxic levels is</p>

			recommended as primary treatment for this disorder.	narrow and the response is varied, the dosage must always be carefully adjusted according to the needs of the individual. The calculated dose of the vincristine solution should be administered ONLY through a vein by intravenous infusion (IV) according to the treatment protocol and under constant supervision for signs of extravasation. <b>Children</b> The usual dose is 1.5-2.0mg/m <sup>2</sup> body surface area. For children < 10kg or body surface area <b>Adults</b> The usual dose is 0.4-1.4mg/m <sup>2</sup> body surface area.
--	--	--	---	--

米国

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/071484s0421bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/071484s0421bl.pdf) (2024年2月1日アクセス)

英国

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/1501> (2024年2月1日アクセス)

オーストラリア

<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-07016-3&d=20220901172310101> (2024年2月1日アクセス)

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「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験で催奇形作用が報告されている。

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。

**【Pregnancy】**

オーストラリア分類（2024年2月時点）

カテゴリー：D

（参考）

Definitions of the Australian categories for prescribing medicines 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.

<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database#searchname>

（2024年2月1日アクセス）

# 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

### <多発性骨髄腫 (VAD 療法)>

抗がん剤報告書：ビンクリスチン、ドキソルビシン及びデキサメタゾン（骨髄腫 VAD 療法）の抜粋

#### (1) 報告書の対象となる療法等について

療法名	骨髄腫におけるビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメサゾンの併用療法 (VAD療法)
未承認効能・効果を含む医薬品名	doxorubicin, vincristine, dexamethazone
未承認用法・用量を含む医薬品名	ドキソルビシン 10mg/m <sup>2</sup> 持続点滴 1日を4日間投与、3週間間隔投与
予定効能・効果	骨髄腫 (標準化学療法)
予定用法・用量	VAD療法 薬剤名                      用法・用量 <u>Dexamethasone      40mg/day 点滴4日間((第1~4日、第9~12日、第17~20日) (注射のみとする))</u> <u>Doxorubicin          10mg/m<sup>2</sup> 持続点滴1日を4日間持続点滴</u> 総投与量は塩酸ドキソルビシンとして 500mg (力価) /m <sup>2</sup> (体表面積) 以下とする。 <u>Vincristine          0.4mg/m<sup>2</sup>/day, 4日間</u> 3週から4週毎に3-4コース繰り返す。 副作用を避けるため、1コース (4日間の総投与量) 2mgを超えないものとする。 (使用する薬剤をすべて記載。適応外効能・効果、用法・用量を含む医薬品に下線。適応外用法・用量に下線。)

#### (2) 総評

骨髄腫における VAD 療法については、今までに報告された臨床試験結果を考慮し、以下の理由により、用法、用量が doxorubicin 10mg/m<sup>2</sup> および、3 週間間隔投与の有用性は認められると考えられる。国際的に少なくとも 8 報以上の信頼できる学術雑誌に掲載された内容、米国の臨床腫瘍学、血液学の教科書についても記載されており、有効性および安全性は医学薬学上公知であると考えられる。

＜悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫（PAV療法）＞

抗がん剤報告書：硫酸ビクリスチン（脳腫瘍）の抜粋

(1) 報告書の対象となる療法等について

療法名	硫酸ビクリスチンを含む多剤併用療法
未承認効能・効果を含む医薬品名	硫酸ビクリスチン
未承認用法・用量を含む医薬品名	
予定効能・効果	悪性星細胞腫，乏突起膠腫成分を有する神経膠腫
予定用法・用量	<p>現行の用法・用量 通常、硫酸ビクリスチンとして小児0.05-0.1mg/kg、成人0.02-0.05mg/kgを週1回静脈注射する。ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。</p> <p>予定効能における予定用法・用量 本剤を含む多剤併用療法においては、硫酸ビクリスチン1.4mg/m<sup>2</sup>（1回量2mgを超えないものとする）を3週間毎に2回静脈内投与し、これを6-8週毎に繰り返す。</p>

(2) 総評

硫酸ビクリスチンは、悪性星細胞腫ならびに乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対して、外国では主にロムスチン（CCNU）と塩酸プロカルバジンとの多剤併用療法（PCV療法）において用いられる。その有効性および安全性については、十分な量とレベルのエビデンスが存在すると考えられる。

1) 有効性

初発あるいは再発退形成性乏突起膠腫に対し、National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Groupは、本剤とCCNUならびに塩酸プロカルバジンを併用するPCV療法を6週毎に6サイクル投与する多施設共同第Ⅱ相試験を行った。計24症例のうち、CRが9例（38%）、PR9例（38%）、SD4例、PD2例であり、有効率は18/24=75%で、無増悪生存期間中央値は、16.3ヵ月以上であった（J Clin Oncol 12:2013-2021, 1994）。

Jeremic B等は、退形成性乏突起膠腫および退形成性乏突起星細胞腫に対し、手術・放射線療法後に、PCV療法を計6コース、6週間毎で行う第Ⅱ相試験を行った。23症例に対し、3年生存率78%、5年生存率52%であった（J Neuro-oncol 43:179-185, 1999）。日本脳腫瘍統計10版によれば、我が国において1985年から1990年に登録された退形成性乏突起膠腫29例の3年生存率は66.5%、5年生存率は32.5%（Neurologia Medico-Chirurgica 40(Suppl.), 2000）であり、PCV療法の有効性が示唆される。

乏突起膠腫および乏突起星細胞腫に対しては、Mayo ClinicおよびNorth Central Cancer Treatment Groupによる多施設共同第Ⅱ相試験が報告されている。PCV療法を8週毎に6サイクル施行し、終了10週以内或いは腫瘍増悪がみられた時点で放射線治療を行った。評価対象となった28症例において、腫瘍縮小をしめす奏効率は、治療医による評価で29%、盲目化された神経放射線医による評価で52%であった（J Clin Oncol 21:251-255, 2003）。

再発した乏突起膠腫あるいは乏突起星細胞腫に対し、University of Torino のグループは、PCV 療法を 8 週間毎計 6 サイクル行う第 II 相試験を行った。評価対象となった 26 症例において、CR3 例 (12%)、PR13 例 (50%)、SD8 例 (31%)、PD2 例 (8%) で、奏効率は 62%であった (Neurosurgery 43:1066-1073, 1998)。

退形成性星細胞腫ならびに膠芽腫に対しては、手術+放射線照射+ACNU (国外においては BCNU) が標準治療であるが、生存期間中央値は、それぞれ 46 カ月と 12 カ月でしかない (Takakura K et al. J Neurosurg 64:53-57, 1986)。臨床の場合においては、特に再発退形成性星細胞腫ならびに膠芽腫症例に対しては、少しでも多くの治療選択肢を可能にすることが脳腫瘍治療における急務である。

Northern California Oncology Group は膠芽腫および退形成性神経膠腫 (退形成性星細胞腫、退形成性混合神経膠腫など) を対象として、hydroxyurea を併用した放射線照射の後、カルムスチン (BCNU) の静脈内投与を 6-8 週毎に繰り返す群と、PCV 療法を 6-8 週毎に繰り返す群とを比較する無作為化比較試験を行った。1977 年から 1983 年までに膠芽腫 60 例、退形成性神経膠腫 73 例が登録された。生存期間中央値は、膠芽腫においては両群に差が無く BCNU 群 (29 例) 57.4 週、PCV 群 (31 例) 50.4 週であったが、退形成性神経膠腫群においては BCNU 群 (37 例) 82.1 週に対して PCV 群 (36 例) 157.1 週と有意に PCV 群が優れていた ( $p=0.021$ ) (Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:321-324, 1990)。

退形成性星細胞腫に対しては Radiation Therapy Oncology Group による無作為化比較試験を集めたメタアナリシスが報告されている。4 つの臨床試験 (3 つは第 III 相無作為化比較試験、1 つは第 I / II 相無作為化比較試験で放射線線量を検討するために施行された) の症例を集め、手術後放射線照射+BCNU 投与群と手術後放射線照射+PCV 療法群の比較を行った。年齢、Karnofsky Performance Score、および手術による摘出度をマッチさせた、BCNU 群 133 例、PCV 群 133 例について比較した結果、生存期間に差は認められなかった (J Clin Oncology 17:3389-3395, 1999)。

以上より、退形成性星細胞腫および膠芽腫においても、PCV 療法は、標準治療であるニトロソウレア系アルキル化剤である BCNU あるいは ACNU と同等以上の有効性が認められると考えられる。

2) 安全性

PCV療法としてCCNU（1回投与量100-130mg/m<sup>2</sup>×1日間、初日、経口投与）、硫酸ビンクリスチン（1回投与量1.4mg/m<sup>2</sup>×2日間、Day8およびDay29、静注）、と塩酸プロカルバジン（1日投与量60-75mg/m<sup>2</sup>×14日間、Day8-21、経口投与）を投与した場合の主たる副作用は骨髄抑制である。その他には悪心・嘔吐ならびに硫酸ビンクリスチンによる神経毒性と塩酸プロカルバジンによる皮疹の頻度が多いが、いずれも重症化する頻度は少ない、ロムスチンを塩酸ニムスチン（ACNU、70mg/m<sup>2</sup>）に置き換えたPAV療法においても同様で、熊本大学の報告によれば、grade3以上の白血球減少と血小板減少がそれぞれ43.7%、12.3%に認められ、塩酸プロカルバジン投与中断を要する皮疹は16.4%に認められた（第61回日本脳神経外科学会総会，松本，2002）。化学療法に熟知した医師が骨髄抑制、および悪心・嘔吐、神経症状、皮疹等に十分な注意を払い、本療法を行うのであれば、安全性は担保できると考えられる。

<公知申請 褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）>

公知申請への該当性に係る報告書及び審査報告書の抜粋

(1) 要望内容の概略

療法名	他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
未承認効能・効果を含む医薬品名	ビンクリスチン硫酸塩
未承認用法・用量を含む医薬品名	ビンクリスチン硫酸塩
予定効能・効果	褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）
予定用法・用量	<p>現行の用法・用量 記載なし</p> <p>予定効能における予定用法・用量 CVD治療（シクロホスファミド750mg/m<sup>2</sup>と硫酸ビンクリスチン1.4mg/m<sup>2</sup>を1日目に静脈投与し、ダカルバジン600mg/m<sup>2</sup>を1日目と2日目に静脈投与する。21日間の休薬を含めて1クールとする。）として、1.4mg/m<sup>2</sup>体表面積静脈投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>

(2) 審査結果

平成24年10月31日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ビンクリスチン硫酸塩（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」に関する事前評価及び提出された資料から本薬の褐色細胞腫に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。



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)

