

貯法：2～8℃保存

有効期間：3年

	1mg	3mg
承認番号	16000AMY00052000	16000AMY00051000
販売開始	1985年9月	1985年9月

抗悪性腫瘍剤劇薬、処方箋医薬品^{注)}**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[®]3mg****FILDESIN[®] for Injection**

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤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]

3. 組成・性状**3.1 組成**

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

3.2 製剤の性状

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）	

4. 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

6. 用法及び用量

〈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。

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、他の療法を併用するなど適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 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・筋力低下が強くなりあられることがある。[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なりあられることがある。[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。

9.2 腎機能障害患者

腎障害が増悪するおそれがある。

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。

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。

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。

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]

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。

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。

10. 相互作用**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。 心筋梗塞、脳梗塞等が発現したとの報告がある。	共に骨髄抑制作用を有する。 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 ¹⁾ 。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 類薬のピンブラスチンでは、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。

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 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、手指運動障害等）（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。

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	A S T 上昇（14.7%）、A L T 上昇（23.9%）、A l 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]

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²⁾。

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。

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。外国でピ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³⁾。[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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

造血器腫瘍患者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^{4)、5)}。

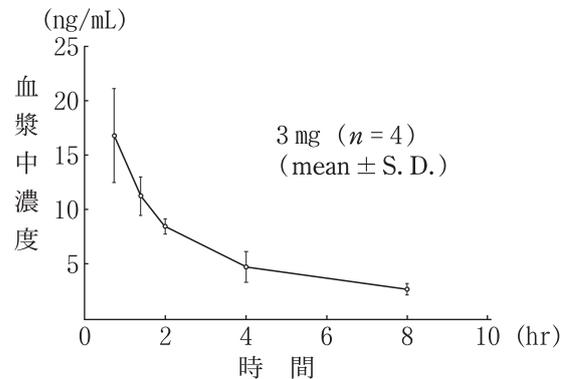


図1 静脈内投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

n	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)	T _{1/2β} (hr)
4	1333±27.7	26±3

(mean ± S.D.)

16.3 分布

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⁶⁾。

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⁶⁾。

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⁷⁾。[9.6 参照]

16.4 代謝

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⁸⁾ (*in vitro*)。

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⁷⁾。

16.5 排泄

16.5.1 各種悪性腫瘍患者4例にビンデシン硫酸塩15～4.0mg/m²(²³⁾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⁹⁾ (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0.5mg/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⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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^{10)、11)}。

表2 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 (%)	
急性リンパ性 白血病	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
悪性リン パ腫	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	—	—	

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

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。

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*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ビンデシン硫酸塩（Vindesine Sulfate）

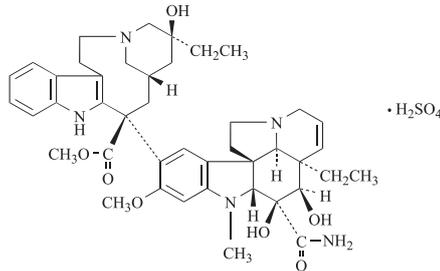
略号：VDS

化学名：3-Carbamoyl-4-deacetyl-3-de(methoxycarbonyl)vincalculoblastine sulfate

分子式：C₄₃H₅₈N₅O₇・H₂SO₄

分子量：852.00

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末又は塊である。

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。

吸湿性である。

分配係数：18.6 [pH7.4、1-オクタノール/緩衝液]

22. 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

23. 主要文献

- 1) Luedke D., et al. : Cancer. 1985 ; 55 (3) : 542-545
- 2) Fiorentino M. V., et al. : Cancer Treat. Rep. 1982 ; 66 (5) : 1247-1248
- 3) Robbins G., et al. : Br. Med. J. 1985 ; 291 : 1094
- 4) 社内資料：血漿中Vindesine 濃度のRadioimmunoassay (1983年)
- 5) 社内資料：悪性腫瘍患者における薬動学的検討 (1983年)
- 6) 社内資料：ラットにおける分布、排泄及び代謝 (1983年)
- 7) 社内資料：ラットの妊娠母体組織内及び胎仔における分布、乳汁移行並びに代謝 (1984年)
- 8) Zhou X. J., et al. : Biochem. Pharmacol. 1993 ; 45 (4) : 853-861
- 9) Owellen R. J., et al. : Cancer Res. 1977 ; 37 : 2603-2607
- 10) 木村禧代二 他：癌と化学療法. 1983 ; 10 (12) : 2509-2515 ほか
- 11) Iizuka T., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 1989 ; 19 (4) : 380-383

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

TEL (0120) 517-215

FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日医工株式会社**
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21