

**2019年4月改訂(第8版, 承継に伴う改訂)
*2016年7月改訂

日本標準商品分類番号
87424

貯法: 遮光・2~8℃(冷蔵庫)で保存
使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)

抗悪性腫瘍剤

劇薬, 処方箋医薬品^{注1)}

注射用 **フィルデシン**® 1mg
注射用 **フィルデシン**® 3mg

注射用ビンデシン硫酸塩
Fildesin®

	1mg	3mg
承認番号	16000AMY00052	16000AMY00051
薬価収載	1985年7月	1985年7月
販売開始	1985年9月	1985年9月
再審査結果	1992年6月	1992年6月
効能追加	1990年6月	1990年6月

【禁忌(次の患者又は部位には投与しないこと)】

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. 髄腔内【「適用上の注意」の項参照】

【組成・性状】

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
成分・含量 (1瓶中)	ビンデシン硫酸塩 1mg	ビンデシン硫酸塩 3mg
添加物	D-マンニトール 5mg 水酸化ナトリウム, 硫酸	D-マンニトール 15mg 水酸化ナトリウム, 硫酸

2. 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
性状・剤形	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。(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。(注射剤)
pH	3.5~5.5 1mg/mL 水溶液	3.5~5.5 1mg/mL 水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約1 1mg/mL 生理食塩液	約1 1mg/mL 生理食塩液

【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の寛解

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

【用法・用量】

1. 急性白血病, 悪性リンパ腫

通常, 成人にはビンデシン硫酸塩として1回3mg(0.06mg/kg), 小児には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。

2. 肺癌, 食道癌

通常, 成人にはビンデシン硫酸塩として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1mg(1瓶)又は3mg(1瓶)に, 1mgあたり1mLの割合で注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者〔肝障害のある患者では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。〕
- (2) 腎障害のある患者〔腎障害が増悪するおそれがある。〕
- (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪するおそれがある。〕
- (4) 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。〕

- (5) 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。〕
- (6) 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。〕
- (7) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
- (8) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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。異常が認められた場合には, 減量, 休薬等の適切な処置を行うこと。また, 使用が長期間にわたると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, 投与は慎重に行うこと。
- (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児等に投与する場合には, 副作用の発現に特に注意し, 慎重に投与すること。
- (4) 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。
- (5) 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, 他の療法を併用するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

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ので, 異常が認められた場合には, 減量, 休薬等の適切な処置を行うこと。	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ので, 異常が認められた場合には, 減量, 休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
マイトマイシンC	息切れ及び気管支痙攣が発現しやすいとの報告がある。	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ので, 副作用が発現した場合には, 減量, 休薬, 投与中止等の適切な処置を行うこと。	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 類薬のピンラスチンでは, 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。

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

4. 副作用

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。

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¹⁾。

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，また，出血（0.1～5%未満）等があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（0.1～5%未満）：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ので，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。
- 3) 麻痺性イレウス（頻度不明），消化管出血（0.1～5%未満）：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。また，消化管出血があらわれることがある。
- 4) 間質性肺炎（0.1～5%未満）：間質性肺炎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し，適切な処置を行うこと。
- 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し，適切な処置を行うこと。
- 6) 脳梗塞（頻度不明）：脳梗塞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し，適切な処置を行うこと。
- 7) 神経麻痺，痙攣，聴覚異常，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），知覚異常，末梢神経障害（0.1～5%未満）：これらの副作用が発現した場合には減量又は休薬，投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) 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ので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	食欲不振（13.9%），悪心・嘔吐（11.2%），口内炎，便秘	腹痛，下痢，味覚低下	味覚異常等
肝臓	AST（GOT）上昇（14.7%），ALT（GPT）上昇（23.9%），ALP 上昇（13.3%）等	黄疸	
腎臓	BUN 上昇，クレアチニン上昇等	蛋白尿	
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%），知覚低下	深部腱反射減弱，疼痛，筋痛，顎痛，排尿障害，尿閉等	
呼吸器 ^{注1}	息切れ，気管支痙攣		

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
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1：マイトマイシンCとの併用時に発現しやすいことが報告されている²⁾。

5. 高齢者への投与

高齢者では，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ので，用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]

(2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。[動物試験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。（「薬物動態」の項参照）]

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。

(2) 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。

8. 過量投与

ビンデシン硫酸塩の過量投与により，重篤あるいは致死的な結果をもたらすとの報告³⁾があるため，投与量の決定及び投与に際しては慎重に行うことが望ましい。支持療法として次の処置を考慮する。

(1) 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）

(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) 循環器機能のモニタリング

(5) 末梢血液検査を毎日行い，必要であれば輸血を行う。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

- 1) 本剤の注射液調製にあたり，注射用水又は生理食塩液以外の溶解液の使用は望ましくない。
- 2) 注射液調製後は数時間以内に使用すること。[保存剤を含有していないため]
- 3) 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。]

(2) 投与経路

- 1) 静脈内注射にのみ使用すること。
- 2) 髄腔内には投与しないこと。[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⁴⁾。]

(3) 投与时：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。

(4) 保存時：本剤は冷蔵庫（2～8℃）に保存すること。

10. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

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^{5), 6)}。

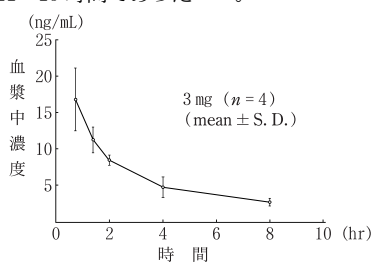


図1 静脈内投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

n	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)	T _{1/2β} (hr)
4	133.3±27.7	26±3

(mean±S. D.)

2. 分布

(参考)

- 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⁷⁾。
- 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⁷⁾。
- 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⁸⁾。

3. 代謝

- 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⁹⁾。(in vitro)

(2) (参考)

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⁸⁾。

4. 排泄

- 各種悪性腫瘍患者 4 例にビンデシン硫酸塩 1.5~4.0mg/m² 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¹⁰⁾。(外国人によるデータ)
- (参考)
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⁷⁾。

【臨床成績】

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^{11), 12)}。

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	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

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 (%)	
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	—	—	

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¹⁾。

表3 臨床成績 (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

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗腫瘍作用

(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。

(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。

2. 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。

【有効成分に関する理化学的見解】

一般的名称：ビンデシン硫酸塩 (JAN)

Vindesine Sulfate

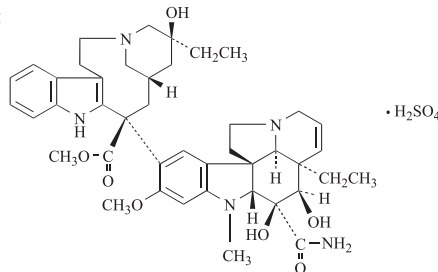
略号：VDS

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

分子式：C₄₃H₅₃N₅O₇・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]

【包装】

注射用フィルデシン 1mg : 1 瓶

注射用フィルデシン 3mg : 1 瓶

【主要文献】

- 1) 厚生省薬務局 : 医薬品研究, 1993, 24(5), 564
- 2) Luedke, D. et al. : Cancer, 1985, 55(3), 542
- 3) Fiorentino, M. V. et al. : Cancer Treat. Rep., 1982, 66(5), 1247
- 4) Robbins, G. et al. : Br. Med. J., 1985, 291, 1094
- 5) 河野昌雄ほか : 社内資料 (血漿中 Vindesine 濃度の Radioimmunoassay, 1983)
- 6) 山田秀雄ほか : 社内資料 (悪性腫瘍患者における薬動力学的検討, 1983)
- 7) 三次孝一ほか : 社内資料 (ラットにおける分布, 排泄及び代謝, 1983)
- 8) 江角凱夫ほか : 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)
- 9) Zhou, X. J. et al. : Biochem. Pharmacol., 1993, 45(4), 853
- 10) Owellen, R. J. et al. : Cancer Res., 1977, 37, 2603
- 11) 塩野義製薬集計 ; 木村禧代二ほか : 癌と化学療法, 1983, 10(12), 2509 ほか
- 12) Iizuka, T. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 1989, 19(4), 380

【文献請求先】*

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

☎ (0120) 517-215

Fax (076) 442-8948



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
