

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2013に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

注射用フィルデシン®1mg

注射用フィルデシン®3mg

FILDESIN®

剤形	注射用製剤
製剤の規制区分	劇薬，処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	注射用フィルデシン 1mg：1 瓶中ビンデシン硫酸塩 1mg 含有 注射用フィルデシン 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・発売年月日	承認年月日：1985年 4月 16日 薬価基準収載：1985年 7月 29日 発売年月日：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2019年4月改訂（第8版，承継に伴う改訂）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は，医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	12
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	14
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	14
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	15
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	16
7. CAS登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	16
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率	16
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
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	17
3. 有効成分の確認試験法	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
4. 有効成分の定量法	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
IV. 製剤に関する項目	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
1. 剤形	5	5. 慎重投与内容とその理由	17
2. 製剤の組成	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
3. 注射剤の調製法	5	7. 相互作用	20
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5	8. 副作用	20
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	9. 高齢者への投与	27
6. 溶解後の安定性	8	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	27
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	11. 小児等への投与	27
8. 生物学的試験法	9	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	13. 過量投与	27
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	14. 適用上の注意	28
11. 力価	9	15. その他の注意	28
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	16. その他	28
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	IX. 非臨床試験に関する項目	29
14. その他	9	1. 薬理試験	29
V. 治療に関する項目	10	2. 毒性試験	30
1. 効能又は効果	10	X. 管理的事項に関する項目	33
2. 用法及び用量	10	1. 規制区分	33
3. 臨床成績	10		

2. 有効期間又は使用期限	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	33
5. 承認条件等	33
6. 包装	33
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
11. 薬価基準収載年月日	34
12. 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	34
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	34
14. 再審査期間	34
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	34
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34
X I. 文献	35
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35
X II. 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
X III. 備考	36
その他の関連資料	36

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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アルカロイドである¹⁾。

国内においては、1985年4月16日に塩野義製薬が輸入承認を取得した。

1990年6月4日付で「食道癌」の効能・効果及び用法・用量が追加された。

2016年7月1日に「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より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 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アルカロイドである。(1頁)
- (2) 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候の寛解を示す。(10頁)
- (3) 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。(20, 24~26頁)
- (4) 重大な副作用: 骨髄抑制, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH), 麻痺性イレウス, 消化管出血, 間質性肺炎, 心筋虚血, 脳梗塞, 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, 手指連動障害等), 知覚異常, 末梢神経障害, アナフィラキシーがあらわれることがある。(20~21頁)

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®

(3) 名称の由来

FILL (満たす) +DESIN (vindesine の desin) から合成して新たに「Fildesin」と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ビンデシン硫酸塩 (JAN)

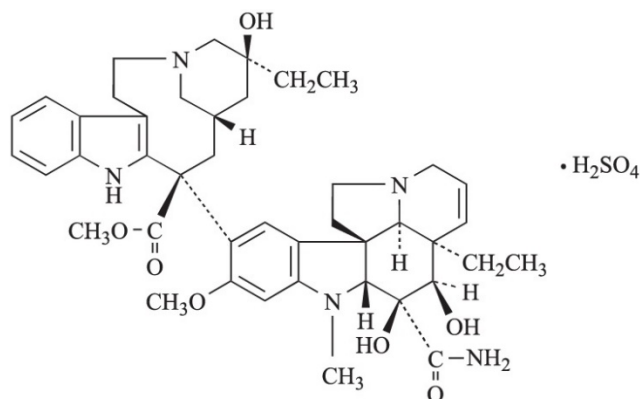
(2) 洋名 (命名法)

Vindesine Sulfate (JAN)

(3) ステム

ビンカアルカロイド : vin-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$

分子量 : 852.00

5. 化学名 (命名法)

3-Carbamoyl-4-deacetyl-3-de (methoxycarbonyl) vincalukoblastine 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

7. CAS 登録番号

59917-39-4

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解やすく，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。

表Ⅲ - 1 溶解性

(測定温度：20℃)

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	溶解やすい
生理食塩水	2.2	溶解やすい
酢酸 (100)	2.4	溶解やすい
メタノール	2.5	溶解やすい
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

(3) 吸湿性

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 $[\alpha]$: +35 ~ +42° (0.025 g, 水, 5 mL, 100 mm)

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

表Ⅲ - 2 長期保存試験及び苛酷試験

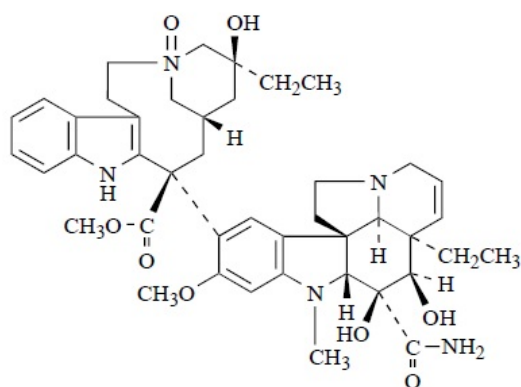
(3ロットの成績)

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 5000 Lx)	ポリエチレン瓶 (密栓)	1 時間	着色, 分解物の生成

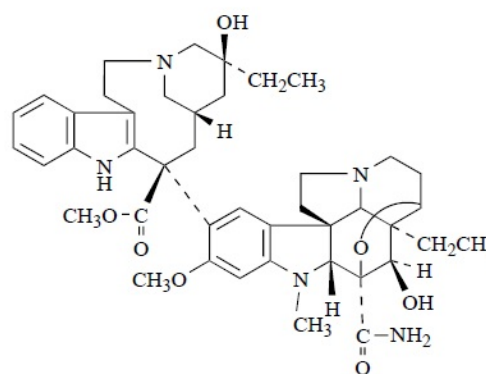
高岸 靖ほか：塩野義製薬研究所所内報告 (1983)

(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

- (1) バニリン・塩酸試液による呈色反応 (あざやかな赤紫色)
- (2) ドラーゲンドルフ試液による沈殿反応 (だいだい色)
- (3) 日局「定性反応の硫酸塩(1)」による確認試験
- (4) 赤外吸収スペクトル

4. 有効成分の定量法

非水滴定 (0.02 mol/L 過塩素酸) により定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形：注射剤

性状：（凍結乾燥品）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。

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH	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）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

注射用フィルデシン 1mg：1 瓶中ビンデシン硫酸塩 1mg 含有

注射用フィルデシン 3mg：1 瓶中ビンデシン硫酸塩 3mg 含有

(2) 添加物

	注射用フィルデシン 1mg	注射用フィルデシン 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

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

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。

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 注射用フィルデシン 1mg の安定性 (粉末状態)

1) 加速試験

保存条件：25℃・遮光

保存状態：密封容器 (ガラス瓶)

6 ヶ月経時後に 1.1~1.6%の分解物を認めたものの、その他の試験項目は変化を認めず、安定であった。

表IV - 1 製剤の安定性 (加速試験) (3 ロットの成績)

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	変化なし	変化なし	変化なし
溶状	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
不溶性異物	認めず	変化なし	変化なし	変化なし
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: 表示含量に対する含量 (%) ; 薄層デンストメトリー

高岸 靖ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1983)

2) 苛酷試験

表IV - 2 製剤の安定性 (苛酷試験) (3 ロットの成績)

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 50000 lx (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。

高岸 靖ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1983)

(2) 注射用フィルデシン 3mg の安定性 (粉末状態)

1) 加速試験

保存条件：25℃・遮光

保存状態：密封容器 (ガラス瓶)

6 ヶ月経時後に 1.3% の分解物を認めたものの、その他の試験項目は変化を認めず、安定であった。

表IV - 3 製剤の安定性 (加速試験) (3 ロットの成績)

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	変化なし	変化なし	変化なし
溶状	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
不溶性異物	認めず	変化なし	変化なし	変化なし
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: 表示含量に対する含量 (%); 薄層デンストメトリー

高岸 靖ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1983)

2) 苛酷試験

表IV - 4 製剤の安定性 (苛酷試験) (3 ロットの成績)

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 50000 lx (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。

高岸 靖ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1983)

6. 溶解後の安定性

表IV-5 溶解後の安定性 (1ロットの成績)

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	1 mL	注射用 1 mg	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。
	3 mL	注射用 3 mg			
	1 mL	注射用 1 mg	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。
	3 mL	注射用 3 mg			
	1 mL	注射用 1 mg	室温・散光, 蛍光灯下 約 1200 lx (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。
3 mL	注射用 3 mg				
生理食塩液	1 mL	注射用 1 mg	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。
	3 mL	注射用 3 mg			
	1 mL	注射用 1 mg	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。
	3 mL	注射用 3 mg			
	1 mL	注射用 1 mg	室温・散光, 蛍光灯下 約 1200 lx (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。
3 mL	注射用 3 mg				

山中 朗ほか：塩野義製薬製造本部部内報告 (2006)

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

表IV-6 他剤との配合変化

分類	販売名 [一般名等]	配合量*1	配合剤の pH	外観変化			pH			含量*2 (%)	
				初期値	1時間	6時間	初期値	1時間	6時間	表示量に対する割合 (初期値に対する割合)	
										初期値	6時間
輸液	ソリタ-T3号輸液 [維持液]	500 mL	5.18	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	5.18	5.18	5.18	104.4 (100)	102.1 (97.8)
	ブドウ糖注20%PL 「フソー」 [ブドウ糖注射液]	20 mL	4.71	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	4.61	4.70	4.70	105.3 (100)	103.7 (97.8)
抗生物質	シオマリン静注用1g [ラタモキシセフ Na]	1 g /10 mL	5.80	微黄色 澄明	変化 なし	変化 なし	5.81	5.80	5.88	104.9 (100)	104.6 (99.7)
制吐剤	プリンペラン注射液 10mg [メクロアラミド塩酸塩]	10 mg /2 mL	3.58	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	3.79	3.78	3.58	103.4 (100)	100.7 (97.4)
混合 ビタミン 剤	シーパラ注 [アミン・ニコチン酸アミド配合 剤]	2 mL	4.95	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	4.93	4.98	5.00	105.9 (100)	105.5 (99.6)
解毒剤	タチオン注射用 100mg [グルタチオン]	100 mg /2 mL	6.02	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	5.80	5.81	5.80	100.7 (100)	101.2 (100.5)
※ 抗悪性 腫瘍剤	注射用エンドキサン 100mg [シクロホスファミド水和物]	100 mg /5 mL	4.89	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	4.65	4.50	3.92	106.9 (100)	102.8 (96.2)
	サンラビン点滴静注用 150mg [エノシタビン]	150 mg /5 mL	5.90	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	5.70	5.70	5.70	— (100) *3	— (90.3)
	アドリアシン注用10 [トキシルビシン塩酸塩]	10 mg /5 mL	5.13	赤色 澄明	変化 なし	変化 なし	4.76	4.90	4.90	105.8 (100)	105.2 (99.4)
	マイトマイシン注用 10mg [マイトマイシンC]	2 mg /5 mL	6.60	淡青紫色 澄明	変化 なし	変化 なし	5.20	5.41	5.70	105.9 (100)	104.0 (98.2)
	ブレオ注射用15mg [ブレオマイシン塩酸塩]	15 mg /5 mL	5.01	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	4.91	4.95	4.96	104.9 (100)	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：測定法；HPLC
- *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。

高岸 靖ほか：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 （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。]

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) バニリン・塩酸試液による呈色反応（あざやかな赤紫色）
- (2) ドラーゲンドルフ試液による沈殿反応（だいだい色）
- (3) 日局「定性反応の硫酸塩(1)」による確認試験
- (4) 赤外吸収スペクトル

10. 製剤中の有効成分の定量法

0.5 mol/L 硫酸試液を対照とした吸光度比法により定量する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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. 用法及び用量

(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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

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^{2, 3)}。

表V - 1 臨床効果（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	—	—	

*：奏効率（%）＝寛解例数又は奏効例数/有効性評価対象例数×100

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
Iizuka, T. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 1989, 19(4), 380

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⁴⁾。

表 V - 2 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

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連の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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{5~8)}

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

1) 実験腫瘍に対する効果 (*in vitro*, マウス等)

Ridgeway 骨肉腫, Gardner リンパ肉腫, B16 メラノーマ, P388 白血病, Walker 腹水癌, Ehrlich 腹水癌, S180 腹水癌, 吉田肉腫, ヒト由来 T-ALL, B-ALL 及び乳癌移植系等に対してすぐれた抗腫瘍作用を示した^{1, 9~14)}。

2) 細胞学的効果 (*in vitro*)

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^{5, 9, 15)}。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

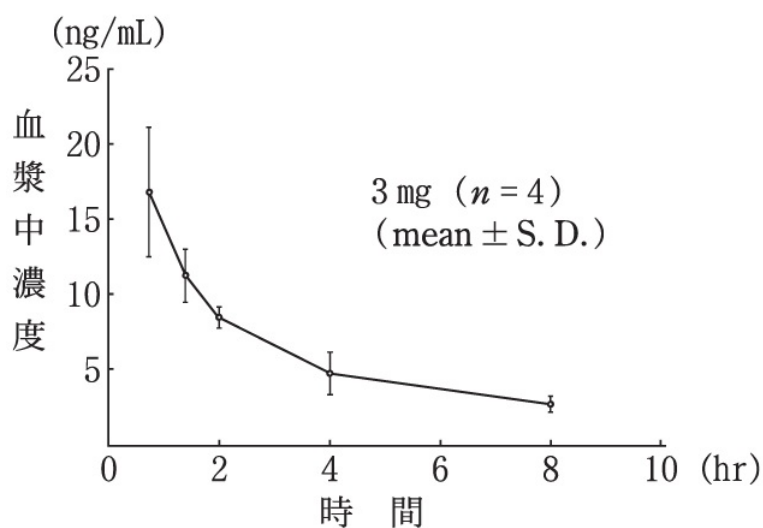
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

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、放射免疫測定法により測定した血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図VII - 1・表VII - 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^{16,17)}。



図VII - 1 静脈内投与時の血漿中濃度

表VII - 1 薬物動態パラメータ

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

(測定法 : RIA) (mean ± S.D.)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(「VIII - 7.相互作用」の項参照)

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

(「VII - 1.血中濃度の推移・測定法」の項参照)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 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¹⁸⁾。

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

該当資料なし

<参考>

³H - 標識ビンデシン硫酸塩を妊娠 13 日目のラット (SD 系) の静脈内に投与した場合、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¹⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

³H - 標識ビンデシン硫酸塩を分娩後 13 日のラット (SD 系) の静脈内に投与した場合、0.5mg/kg 投与群の乳汁中濃度は、30 分後に血中濃度の 79%の濃度を示し、2、4 及び 8 時間後に 83~94%を示した。24 時間では血中濃度の 3.8 倍の高濃度を示した。1.5 mg/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、血中濃度に対する乳汁中濃度の比率は、いずれも 0.5mg/kg 投与群に比し高率 (1.3~4.2 倍) であった^{18, 19)}。

(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

該当資料なし

<参考>⁹⁾

ラット (SD 系) に ³H - 標識ビンデシン硫酸塩を静脈内投与した場合、急速に広範囲の組織に分布し、腎臓、肺臓、脳下垂体、肝臓、副腎等の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¹⁸⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

³H - 標識ビンデシン硫酸塩をラット (SD 系) に静脈内投与した場合の血漿、胆汁、尿、組織内の代謝物を薄層クロマトグラフィーにより検索したが、未変化体の他に明らかなスポットを認めず、ビンデシン硫酸塩は大部分が代謝を受けずに分布、排泄されるものと考えられた¹⁹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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。 (*in vitro*)²⁰⁾

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

³H - 標識ビンデシン硫酸塩をラット (SD 系) に 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¹⁸⁾。

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

(海外データ)

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²¹⁾。

※：承認外用法・用量（「V - 2.用法及び用量」の項参照）

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者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]

(解説)

- (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) 外国でピ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。

<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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

【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]

(解説)

- (1) 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

- (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>

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

(3) 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，p. 494，医薬ジャーナル社，大阪

(4) 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，p. 6，メジカルビュー社，東京

(5) 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

(6) 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

(7) 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，p. 333，医薬ジャーナル社，大阪

(8) 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。

<参考>

清水直容：高齢者への投薬，1991，p. 10，ミクス，東京

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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は，他の療法を併用するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

- (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

- (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。
- (3) 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)

- (4) 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)

- (5) 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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

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

(1) 副作用の概要

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⁴⁾。

(2) 重大な副作用と初期症状 (頻度不明)

- 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。

続き

- 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業，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。

(3) 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%），Al-P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		けん怠感，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		
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²²⁾。

(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。

②アロプリノールによる予防 [承認外投与]

③カモスタットメシル酸塩による予防 [承認外投与]

<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, pp. 133-136, 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, pp. 136-143, 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, pp. 145-150, 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。

続き

<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, pp. 151-153, 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, pp. 201-210, 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, pp. 237-247, 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, pp. 286-295, 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, pp. 331-335, 先端医学社, 東京

(4) 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。

表Ⅷ - 1 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%

副作用の種類		単独投与例	併用投与例
		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)
	全身けん怠・脱力感	2 (0.5)	2 (0.3)
	けん怠感・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³⁾を含む）における投与後の変動を下表に示した。

表Ⅷ - 2 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⁴⁾。

表Ⅷ - 3 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)	骨髓抑制	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)	けん怠 [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

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**：本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **重大な副作用**：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。
- 3) **その他の副作用**：過敏症（発疹等）があらわれることがある。

9. 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。

10. 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。（「VII.薬物動態に関する項目」の項参照）〕

11. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

13. 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²³⁾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。

14. 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²⁴⁾。]

(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。

15. 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。

16. その他

該当記載事項なし

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

表Ⅸ - 1 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	25)
	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	25)
	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	25)
	ウサギ (日本白色種)	静脈内	0.25~2	正常体温を軽度に上昇	25)
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。	26)
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	26)
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。	27)
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	26)
	ラット (SD系)	頸静脈内		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	ex vivo		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。	26)

(4) 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

表IX - 2 急性毒性試験²⁸⁾

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

(LD₅₀, mg/kg)

(プロビット法により算出)

(2) 反復投与毒性試験

表IX - 3 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ボプロテイン及びプロテインの排泄抑制を認めたが、休業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。	29) 30) 31) 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法、投与間隔にかかわらずなく、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、軟便等投与法、投与間隔にかかわらずなく、ほぼ同質の毒性症状が認められた。	31)

表IX - 4 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) 生殖発生毒性試験 (ラット)

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)

(4) 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³²⁾。

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³²⁾。

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

33)。

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示 (使用期間 3 年)

3. 貯法・保存条件

遮光・2～8℃ (冷蔵庫) で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

(「規制区分」, 「貯法・保存条件」の項参照)

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」を参照)

(3) 調剤時の留意点について

(「VIII-14.適用上の注意」の項参照)

5. 承認条件等

該当しない

6. 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

7. 容器の材質

アンプル：褐色ホウケイ酸ガラス, ゴム栓：ブチルゴム

キャップ： 注射用フィルデシン 1mg；アルミニウム・ポリプロピレン (薄い灰色)

注射用フィルデシン 3mg；アルミニウム・ポリプロピレン (紫色)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ビンクリスチン硫酸塩, ビンブラスチン硫酸塩

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
注射用フィルデシン 1mg	1985 年 4 月 16 日	16000AMY00052000
注射用フィルデシン 3mg	1985 年 4 月 16 日	16000AMY00051000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価収載年月日
注射用フィルデシン 1mg	1985年7月29日
注射用フィルデシン 3mg	1985年7月29日

12. 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

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・効果及び用法・用量追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

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。

14. 再審査期間

再審査期間：1985年4月16日～1991年4月15日

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT (9桁) コード
注射用フィルデシン 1mg	4240402D1021	644210059	109190802
注射用フィルデシン 3mg	4240402D2028	644210060	109191502

17. 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
- 2) 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
- 3) Iizuka, T. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 1989, **19** (4), 380
- 4) 厚生省薬務局 : 医薬品研究, 1993, **24** (5), 564
- 5) Boder, G. B. : Eli Lilly 社内資料 (1974)
- 6) 戸塚恭一ほか : 医学のあゆみ, 1982, **120** (9), 894
- 7) 戸塚恭一ほか : 医学のあゆみ, 1982, **122** (13), 1144
- 8) Himes, R. H. et al. : Cancer Res., 1976, **36** (10), 3789
- 9) Sweeney, M. J. et al. : Cancer Res., 1978, **38**, 2886
- 10) 北原武志ほか : 癌と化学療法, 1980, **7** (6), 957
- 11) 山口健二ほか : 基礎と臨床, 1983, **17** (4), 1259
- 12) 白取 治ほか : 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]
- 13) 北原武志ほか : 癌の臨床, 1984, **30** (9), 1158
- 14) 小川一誠ほか : 社内資料 [実験腫瘍 (ヒト乳癌) に対する抗腫瘍効果, 1983]
- 15) Howard, S. M. H. et al. : Cancer Res., 1980, **40**, 2695
- 16) 河野昌雄ほか : 社内資料 (血漿中 Vindesine 濃度の Radio immunoassay, 1983)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) Zhou, X. J. et al. : Biochem. Pharmacol., 1993, **45** (4), 853
- 21) Owellen, R. J. et al. : Cancer Res., 1977, **37**, 2603
- 22) Luedke, D. et al. : Cancer, 1985, **55** (3), 542
- 23) Fiorentino, M. V. et al. : Cancer Treat. Rep., 1982, **66** (5), 1247
- 24) Robbins, G. et al. : Br. Med. J., 1985, **291**, 1094
- 25) 山本研一ほか : 応用薬理, 1983, **25** (1), 133
- 26) 上田元彦ほか : 応用薬理, 1983, **25** (1), 143
- 27) 松下 亨ほか : 応用薬理, 1983, **25** (4), 655
- 28) 梅村孝司ほか : 基礎と臨床, 1983, **17** (5), 1549
- 29) 梅村孝司ほか : 基礎と臨床, 1983, **17** (6), 1859
- 30) 三枝 雅ほか : 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)
- 31) Todd, G. C. et al. : J. Toxicol. Environ. Health, 1976, **1** (5), 843
- 32) 原田 稔ほか : 基礎と臨床, 1983, **17** (5), 1556
- 33) Todd, G. C. et al. : Cancer Treat. Rep., 1979, **63** (1), 35

2. その他の参考文献

- 参考 1) 土谷 稔ほか : 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

(1) 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「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」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。

【使用上の注意】「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。（「薬物動態に関する項目」の項参照）〕

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D (1999年12月)

参考：分類の概要

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

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.

(2) 小児等に関する記載

該当資料なし

X III. 備考

その他の関連資料

なし