

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998 年 9 月）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤  
 劇薬  
 処方箋医薬品  
**オンコビン<sup>®</sup> 注射用 1mg**  
 ビンクリスチン硫酸塩製剤  
 Oncovin<sup>®</sup> for Inj. 1mg

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
規格・含量	1バイアル中 ビンクリスチン硫酸塩 1mg
一般名	和名：ビンクリスチン硫酸塩（JAN） 洋名：Vincristine Sulfate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	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 発売年月日：2004年4月1日
開発・製造販売 ・発売・提携 販売会社名	日本化薬株式会社
担当者の連絡 先・電話番号 ・FAX番号	☎

本 I F は 2014 年 8 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 し た。

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用下さい

## I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

### 2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

### 3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

### 4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

## I 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の特徴及び有用性……………1

## II 名称に関する項目

1. 販売名……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………2
5. 化学名（命名法）……………2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………2
7. CAS 登録番号……………2

## III 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分……………3
2. 物理化学的性質……………3
3. 有効成分の各種条件下における安定性……………3
4. 有効成分の確認試験法……………3
5. 有効成分の定量法……………4

## IV 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 注射剤の調製法……………5
4. 製剤の各種条件下における安定性……………6
5. 溶解後の安定性……………7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………8
7. 混入する可能性のある夾雑物……………8
8. 製剤中の有効成分の確認試験法……………8
9. 製剤中の有効成分の定量法……………8
10. 容器の材質……………8
11. その他……………8

## V 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
2. 用法及び用量……………9
3. 臨床成績……………10

## 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……………12
2. 薬理作用……………12

## VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………15
2. 薬物速度論的パラメータ……………15
3. 吸収……………16
4. 分布……………16
5. 代謝……………17
6. 排泄……………18
7. 透析等による除去率……………18

## 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……………19
2. 禁忌内容とその理由……………19
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由……………19
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由……………19
5. 慎重投与内容とその理由……………20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………20
7. 相互作用……………21
8. 副作用……………22
9. 高齢者への投与……………25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………25
11. 小児等への投与……………26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………26
13. 過量投与……………26
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）……………27
15. その他の注意……………27
16. その他……………27

## IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 28
2. 毒性…………… 28

## X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限…………… 29
2. 貯法・保存条件…………… 29
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 29
4. 承認条件…………… 29
5. 包装…………… 29
6. 同一成分・同効薬…………… 29
7. 国際誕生年月日…………… 29
8. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 29
9. 薬価基準収載年月日…………… 29
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の  
年月日及びその内容…………… 29
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日  
及びその内容…………… 30
12. 再審査期間…………… 30
13. 長期投与の可否…………… 30
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード…………… 30
15. 保険給付上の注意…………… 30

## XI 文献

1. 引用文献…………… 31
2. その他の参考文献…………… 32
3. 文献請求先…………… 32

## XII 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 33

## XIII 備考

- その他の関連資料…………… 34

# 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 Svoboda<sup>1)</sup>によって *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (*Vinca rosea* L.) (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、Neuss 及び Bieman ら<sup>2)</sup>により構造決定された。最初は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、かえって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発売された。わが国では1968年に承認を得て発売に至った。その後、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2日に「オンコビン注射用1mg」として承認された。これまで白血病、悪性リンパ腫、小児腫瘍に対する本剤の有用性が確認されている。

類薬ビンブラスチン硫酸塩と構造上は類似しているが、抗腫瘍活性と臨床上の毒性において著明な違いを示す。

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、同時に発売した。その後、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の追加承認が得られた。また、2013年3月に褐色細胞腫の効能・効果並びに用法・用量が追加承認された。(V 治療に関する項目-2. 用法及び用量参照)

## 2. 製品の特徴及び有用性

- (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、小児腫瘍(神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫など)、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及び、褐色細胞腫に対する臨床効果が認められている。
- (2) 細胞の有糸分裂の中期に作用して、特異な分裂像(中期停止像)を示し、細胞分裂を阻害する。
- (3) 承認時における安全性評価対象例は、単独投与例62例及び併用投与例125例であった。そのうち認められた主な副作用はしびれ感62例(33.2%)、脱毛41例(21.9%)、下肢深部反射減弱・消失20例(10.7%)、倦怠感(3.7%)、四肢疼痛(3.2%)、筋萎縮(2.1%)、眩暈(1.1%)、排尿困難(1.1%)であった。
- (4) マウスのP-1534白血病に対してビンブラスチン硫酸塩よりも高い抗腫瘍活性を有する<sup>3,4)</sup>。

## Ⅱ 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

オンコビン<sup>®</sup>注射用 1 mg

(2) 洋名

Oncovin<sup>®</sup> for Inj. 1 mg

(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

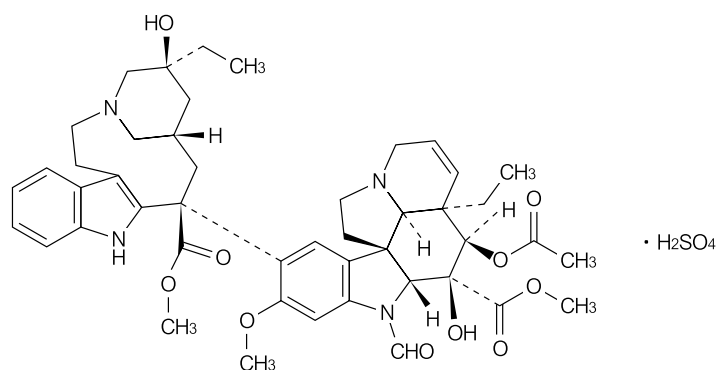
(1) 和名 (命名法)

ビンクリスチン硫酸塩 (JAN) [日局]

(2) 洋名 (命名法)

Vincristine Sulfate (JAN, INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

$\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{10} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  : 923.04

### 5. 化学名 (命名法)

Methyl(3a*R*, 4*R*, 5*S*, 5a*R*, 10b*R*, 13a*R*)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(5*S*,7*S*,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 (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Leurocristine, VCR, LCR, Lilly37231

### 7. CAS登録番号

2068-78-2

# Ⅲ 有効成分に関する項目

1. 有効成分の 規制区分	毒薬
2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色～淡黄白色の粉末である。
(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）
3. 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安定である。
4. 有効成分の確認 試験法	(1) 本品5mgを硫酸第二セリウムアンモニウム・リン酸試液2mLに溶かすとき、液は青紫色を呈する。 (2) 本品の水溶液（1→50000）につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長253～257nm及び294～298nmに吸収の極大を示す。 (3) 本品0.02gを塩化ナトリウム試液10mLに溶かし、アンモニア試液でpHを9～10に調整した後、クロロホルム5mLずつで2回抽出する。クロロホルム抽出液を合わせ、塩化ナトリウム試液少量で洗った後、無水硫酸ナトリウム少量を加え、数分間放置する。脱脂綿を用いてろ過し、ろ液を減圧で蒸発乾固し、残留物を少量のクロロホルムに溶かす。この液につき、赤外吸収スペクトル測定法の溶液法により測定するとき、波数3600cm <sup>-1</sup> 、3480cm <sup>-1</sup> 、1743cm <sup>-1</sup> 、1685cm <sup>-1</sup> 及び1599cm <sup>-1</sup> 付近に吸収を認める。 (4) 本品の水溶液（1→100）は硫酸塩の定性反応を呈する。

### Ⅲ 有効成分に関する項目

---

#### 5. 有効成分の定量法

本品約 0.01g を精密に量り、pH5.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH5.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 50mL とする。この液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 296nm 付近の吸収極大の波長における吸光度  $A$  を測定する。



# IV 製剤に関する項目

## 1. 剤形

### (1) 剤形の区別、規格及び性状

- 1) 区別：用時溶解（凍結乾燥）
- 2) 規格：1バイアル中 ビンクリスチン硫酸塩 1mg を含有する
- 3) 性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である
- 4) 容器：褐色ガラスバイアル

### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

溶解液：注射用水又は生理食塩液  
溶解時の pH：4.0～6.0  
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1（1mg/10mL 生理食塩液）  
安定な pH 域：pH 3.5～5.5（参考：米国添付文書）

### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル中 ビンクリスチン硫酸塩 1mg を含有する。

### (2) 添加物

本剤 1バイアル中 添加物として乳糖水和物 10mg を含有する。

## 3. 注射剤の調製法

オンコビン注射用 1mg 1バイアル（ビンクリスチン硫酸塩 1mg）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。

## IV 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

オンコピン注射用 1 mg 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、含量に著明な変化を認めない。

	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

(参考)

常温（約 25℃）

	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℃

	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。

5. 溶解後の安定性<sup>5)</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ため、調製後すみやかに使用すること。

オンコビン注射用 1 mg 1 バイアルと各溶解液 10 mL を混合し、室温 (25 ± 3 °C) に保存した場合、室内散光下 (500 ± 30 Lux) 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。

表 1 オンコビン注射用 1 mg 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：10 mL 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：10 mL 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：10 mL 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

表 2 オンコビン注射用 1 mg 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：10 mL 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：10 mL 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：10 mL 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。

## IV 製剤に関する項目

---

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
7. 混入する可能性のある夾雑物	夾雑物は確認されていない。(薄層クロマトグラフ法)
8. 製剤中の有効成分 の確認試験法	(1) 呈色反応による方法 (2) 紫外吸吸スペクトル法 (3) 薄層クロマトグラフ法
9. 製剤中の有効成分 の定量法	液体クロマトグラフ法による。
10. 容器の材質	褐色のガラスバイアル
11. その他	

# V 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

1. 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）
2. 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）
3. 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）
4. 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
5. 褐色細胞腫

## 2. 用法及び用量

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）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）の場合  
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。
2. 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。
3. 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。
4. 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。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (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。

## V 治療に関する項目

- (3) 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、併用薬剤の添付文書及び関連文献（「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。
- (4) 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リ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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

全国 10 研究機関における承認時の臨床検討成績では、小児急性白血病、悪性リンパ腫及び小児腫瘍に高い寛解率を示した。

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		
	辜丸胎児性癌	2	2		
	横紋筋肉腫	2	1		
	血管肉腫	1	1		
	骨肉腫	1	0		
	網膜芽腫	1	0		
	脂肪肉腫	1	0		
	副腎皮質癌	1	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。

(2) 臨床薬理試験：  
忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量  
反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量  
反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

現在、本剤はほとんどの場合、併用療法として他剤と組み合わせて使用されている。

参考として併用療法による臨床試験成績を掲載する。

(参考)

(1) ビンカアルカロイド製剤は非常に広範な抗悪性腫瘍活性を有する。ビンクリスチン硫酸塩は小児及び成人の急性リンパ球性白血病の化学併用療法にとって、欠くことのできない薬剤である。また、一般に、小児のウィルムス腫瘍、神経芽腫、細網肉腫等に対する化学療法において、他剤と併用される<sup>6)</sup>。

(2) ホジキン病 (IA-III A) 患者 28 例に MOPP 療法 (ナイトロジェンマスタード\*、ビンクリスチン硫酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾン) を行ったところ 5 年寛解率、生存率ともに 70%であった<sup>7)</sup>。

(3) 急性リンパ性白血病患者 105 例に VAD 療法 (ビンクリスチン硫酸塩 0.4mg/日×4 日間連続、ドキソルビシン塩酸塩 12mg/m<sup>2</sup>/日×4 日間連続、デキサメタゾン 40mg/日 1-4 日 9-12 日 17-20 日併用) を行ったところ完全寛解率は 84%であった<sup>8)</sup>。

注) 本剤の急性リンパ性白血病に対して承認されている用法・用量は、小児 0.05~0.1mg/kg、成人 0.02~0.05mg/kg、週 1 回静脈注射である。

※ナイトロジェンマスタードは国内では発売されていない。

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・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

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 3 剤を併用する抗がん剤併用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。

# VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビンカアルカロイド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序<sup>9)</sup>

ビンクリスチン硫酸塩の作用機序の詳細はまだ明らかにされていないが、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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果(マウス)<sup>10)</sup>

ビンクリスチン硫酸塩はマウスの P-1534 白血病、S-180 腹水型腫瘍及び B82A 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。

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



2) 細胞学的効果<sup>11,12)</sup>

ビンクリスチン硫酸塩は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。

●ラット骨髓細胞中の細胞分裂に対する効果 (投与量 : 0.9mg/kg)

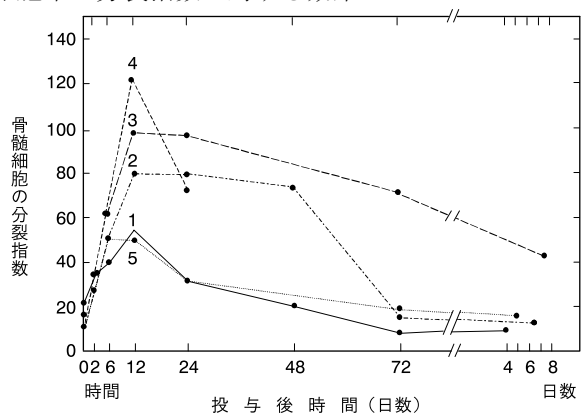
経過	動物数	分裂指数		各期の分裂指数			
		平均	標準誤差	前期	中期	後期	終期
対照	10	18	1	3	12	2	1
投与後							
2時間	6	73	7	4	68	1	0
6時間	6	176	22	3	172	1	0
12時間	6	194	15	2	192	0	0
1日	6	74	12	2	71	1	1
2日	6	10	2	2	7	1	0
3日	6	7	6	1	4	1	1
5日	4	16	4	2	6	3	1
7日	4	24	4	4	16	2	2
14日	4	18	2				

(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。

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。

●ヒト骨髓細胞中の分裂指数に対する効果



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. 骨髓腫 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。

## VI 薬効薬理に関する項目

---

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。

# 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

該当資料なし

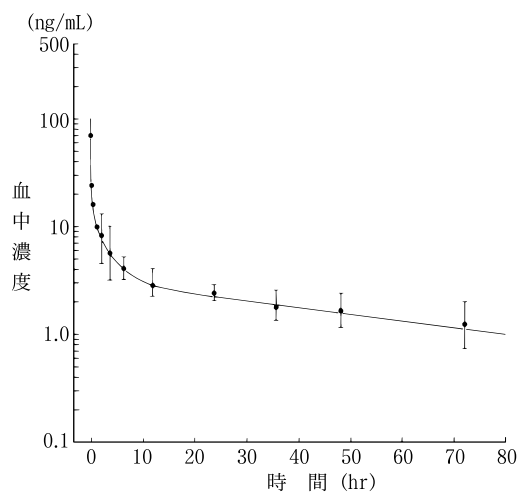
(3) 通常用量での血中濃度<sup>13)</sup>

(参考：外国人によるデータである。)

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。

投与量	n	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)
2mg i. v.	4	$0.077 \pm 0.034$	$2.27 \pm 1.50$	$85.0 \pm 68.9$

(平均±標準偏差)



(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

(参考：外国人によるデータである。)

該当資料なし

## VII 薬物動態に関する項目

- (2) バイオアベイラビリティ  
 (3) 消失速度定数  
 (4) クリアランス  
 (5) 分布容積

該当資料なし

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<sup>13)</sup>。

投与量	n	分布容積 (L/kg)	血清クリアランス (L/kg/hr)	消失速度定数 (hr <sup>-1</sup> )
2 mg i. v.	4	8.42±3.17	0.106±0.061	0.085±0.075

(平均±標準偏差)

### 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 $21,689 \pm 15,047 \text{ nM} \cdot \text{min}$  (M±SD)であった<sup>14)</sup>。

- (6) 血漿蛋白結合率

48.2%<sup>15)</sup>

### 3. 吸収

該当資料なし

### 4. 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。

- (2) 胎児への移行性

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>16)</sup>。

- (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

- (4) 髄液への移行性

リンパ腫患者2例にビンクリスチン硫酸塩2.0mgを静脈内投与したとき、髄液中濃度は血漿中濃度の20~30分の1で、1.1nmolを越えることはなかった<sup>17)</sup>。(参考:外国人によるデータである)

- (5) その他の組織への  
移行性

該当資料なし

[参考] 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>18)</sup>。

## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

肝チトクローム P-450 3A が関与するとされている<sup>19)</sup>。

(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

〔参考〕ラットに <sup>3</sup>H-ビンクリスチン硫酸塩を静脈内投与し、高速液体クロマトグラフ法によりその代謝の動態を検討した<sup>20)</sup>。

- 投与量 (0.5mg/kg ; 25.8μCi/kg) の20%以上の放射活性が最初の15分間に胆汁中へ排泄されたが、ビンクリスチン硫酸塩の代謝物は微量であった。その後の胆汁中への排泄は減少したが、代謝物の量としてはわずかに増加した。なお、4時間以内に注射された放射活性の半分以上が胆汁中に排泄され、うち83%以上がビンクリスチン硫酸塩であった。
- 24時間尿中に、注射された放射活性の12%が排泄され、うち放射活性の約15%はビンクリスチン硫酸塩と異なるものであった。
- 血漿中の放射活性のかなりの部分はビンクリスチン硫酸塩と異なっていたが、これは、対照とした<sup>3</sup>H-ビンクリスチン硫酸塩添加血漿でも類似の結果を得たため、分解生成物の可能性も考えられた。
- ラット肝ホモジネートに<sup>3</sup>H-ビンクリスチン硫酸塩を添加して検討したが、代謝物の生成は検出限界以下であった。これらの結果は、ビンクリスチン硫酸塩がラットではわずかしこ代謝されないことを示唆している。

## VII 薬物動態に関する項目

### 6. 排泄<sup>15)</sup>

- (1) 排泄部位
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

(参考：外国人によるデータである。)

悪性リンパ腫4例に、<sup>3</sup>H-ビンクリスチン硫酸塩 2 mg (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。

[参考] ラットに<sup>3</sup>H-ビンクリスチン硫酸塩 1.0mg/kg を静脈内投与した場合、投与後72時間では投与量の52%以上が、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>21)</sup>。

### 7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
- (2) 血液透析
- (3) 直接血液灌流

該当資料なし

血液透析ではほとんど除去されない。(参考：米国添付文書)

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

#### 【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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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

#### 【禁忌】(次の患者又は部位には投与しないこと)

##### 1. 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) 脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病の患者

〔「重要な基本的注意」の項参照〕

##### 2. 次の部位には投与しないこと

髄腔内

〔「適用上の注意」(2) 投与経路の項参照〕

### 3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V 治療に関する項目」を参照すること。

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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 [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。]
- (2) 腎障害のある患者
- (3) 骨髄抑制のある患者 [本剤には骨髄抑制作用がある。]
- (4) 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。]
- (5) 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。]
- (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]

(参考) <sup>22)</sup>

肝障害時には以下の投与量の調整を推奨する報告がある。

血清総ビリルビンが 1.5~3.0mg/dL では 50%減量、3.0mg/dL 以上になれば 75%減量する。

腎障害時の投与量の減量については規定されていない。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

- (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。しびれ、麻痺、知覚異常等の異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。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) 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。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。  
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。
- (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。
- (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、



## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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。
- (5) 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。
- (6) 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ので、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。
- (7) 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) ドキソルピシン塩酸塩、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。
- (9) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。
- (10) 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: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))<sup>23)</sup>」等)を熟読すること。

### 7. 相互作用

#### 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ことから、肝チトクロームP-450 3Aを阻害する薬剤との併用において、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

#### 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。	本剤は肝チトクロームP-450 3Aにより代謝される。 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。

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

フェニトイン	フェニトインと本剤を含む抗悪性腫瘍剤を同時に投与することで、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。	本剤は併用により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。	ともに神経毒性を有する。
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	ビンカルカロイド製剤で、マイトマイシンCとの併用時に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ので、併用療法を行う場合には、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。	ともに骨髄抑制作用を有する。
	他の抗悪性腫瘍剤との併用により、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
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、併用療法を行う場合には、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。	ともに骨髄抑制作用を有する。
	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

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

##### 副作用

##### 〈概要〉

承認時における安全性評価対象例は、単独投与例 62 例及び併用投与例 125 例であった。そのうち認められた主な副作用はしびれ感 62 例（33.2%）、脱毛 41 例（21.9%）、下肢深部反射減弱・消失 20 例（10.7%）、けん怠感（3.7%）、四肢疼痛（3.2%）、筋萎縮（2.1%）、眩暈（1.1%）、排尿困難（1.1%）であった。

#### 1) 重大な副作用と 初期症状

##### (1) 重大な副作用

- 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

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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ので、このような症状があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

- 2) **骨髄抑制** (頻度不明) : 汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血があらわれることがある。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。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。
- 3) **錯乱、昏睡** (頻度不明) : けん怠感、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。
- 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。
- 5) **消化管出血、消化管穿孔** (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。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) **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。
- 7) **アナフィラキシー様症状** (頻度不明) : アナフィラキシー様症状(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。
- 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。
- 9) **脳梗塞** (頻度不明) : 脳梗塞が発現したとの報告がある。
- 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) **呼吸困難及び気管支痙攣** (頻度不明) : 呼吸困難及び気管支痙攣が発現したこと、また、これらの症状はビンカアルカロイド製剤とマイトマイシンCとの併用時に発現しやすいことが報告されている。このような症状が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
- 12) **間質性肺炎** (頻度不明) : 間質性肺炎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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 13) **肝機能障害、黄疸** (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 2) その他の副作用

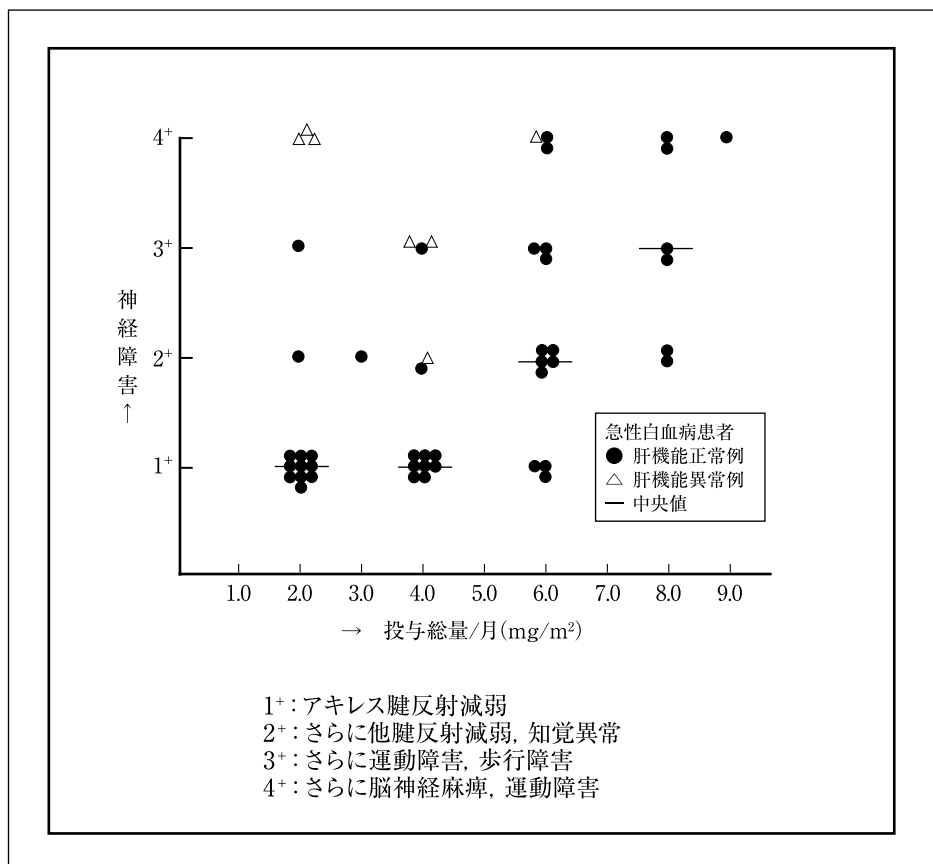
	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満
末梢神経障害	垂足、背痛、複視、排尿困難	
血液	白血球減少、貧血、顆粒球減少	血小板減少、出血傾向
消化器	便秘、腹痛、口内炎、悪心・嘔吐	食欲不振、下痢
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、Al-P 上昇等)	
過敏症	発疹	
皮膚	脱毛、発汗亢進	皮膚落屑
眼	一過性皮質盲	
循環器	低血圧、高血圧	
泌尿器	多尿	
その他	体重減少、発熱	

[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、月あ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<sup>24)</sup>。

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。



## 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>25)</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>26,27)</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）、足趾よりも手指の尖端にあらわれやすいのが特徴である<sup>27)</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>26,28)</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>22)</sup>。

症状は、投与中止後2～8週で軽快、消失するという報告<sup>26)</sup>や、かなりの時間を要するという報告<sup>28)</sup>もある。

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>29)</sup>。

### (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (3) 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

### (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「(1) 副作用の概要 1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

## 9. 高齢者への投与

### 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

### 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。

[動物実験で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 11. 小児等への投与

#### 小児等への投与

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。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

本剤の副作用はその用量と関連し、13歳以下の小児で、通常の治療用量の10倍量の投与を受け死亡した症例があり、この年齢群では3～4 mg/m<sup>2</sup>の用量で、重篤な症状があらわれる可能性がある。また、成人では1回投与量が3 mg/m<sup>2</sup>以上になると、重篤な症状があらわれる可能性がある。(米国添付文書参考)

#### 過量投与

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。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。

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<sup>10)</sup>。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<sup>30)~32)</sup>。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。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。

理論的にはビンクリスチン硫酸塩の組織内濃度は少なくとも72時間は高いままと予測されるので、この程度のホリナートの投与量は必要と考えられている。なお、ホリナートの同効薬として、ホリナートカルシウムを使用し、過量投与の症状から回復したとの報告がある<sup>32)</sup>。

静注されたビンクリスチン硫酸塩は、速やかに組織と結合した後、そのほとんどが胆汁中へ排泄される。胆汁排泄の減少を伴うような肝疾患を有する患者では、副作用がより重篤な症状としてあらわれることがあるので、注意が必要である。

コレステラミンの前投与を受けた犬で、ビンクリスチン硫酸塩の糞便中への排泄が促進されたと報告されているが、臨床でのデータはない。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

ビンクリスチン硫酸塩の経口摂取に関する臨床報告例はない。もし、経口摂取した場合は、胃内を空にした後、活性炭と下剤の投与を行うこと。(米国添付文書参考)

適用上の注意

(1) 調製方法

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。

本剤の注射液調製にあたり、注射用水、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液以外の溶解液の使用は望ましくない。

2) 注射液調製後はすみやかに使用すること。

[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。]

(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。]

(3) 投与时

1) 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。

① 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。)

② 直接静脈内に、1 分程度をかけて緩徐に注入する。

③ 中心静脈内に、カテーテルを留置して持続注入する。

2) 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。

15. その他の注意

その他の注意

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。

16. その他

該当しない

# IX 非臨床試験に関する項目

## 1. 一般薬理

ネコに 0.03mg/kg を週 2 回、8 週間連続静脈内投与したところ、軽度の歩行障害、筋緊張の低下、食欲減退、脱毛、下痢、神経伝導速度の低下などが認められた<sup>33)</sup>。麻酔ネコに 0.08～1 mg/kg 静脈内投与したとき、呼吸運動と心拍数に対してほとんど影響を及ぼさなかったがネコの頸動脈圧を持続的に上昇せしめた<sup>34)</sup>。

## 2. 毒性

### (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)

- 1) ビンクリスチン硫酸塩のラット腹腔内連続 1 ヶ月間投与により、0.025、0.05、0.1、0.2mg/kg の各群全体に体重抑制が認められた。0.1mg/kg 群では 8 例中 6 例、0.2mg/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、0.05mg/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、0.05mg/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。

(2) 慢性毒性 (ラット)

- 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。
- 2) 血液所見では、0.025mg/kg 以上の投与群で、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値等の減少を認めた。
- 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、睾丸の精子形成抑制、脾の髓外性造血系の増加が認められた。

### (3) 生殖発生毒性試験

(4) 生殖試験 (ラット、マウス、ハムスター)<sup>35)~38)</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。

### (4) その他の特殊毒性

(5) その他の特殊毒性 (マウス)

局所刺激作用：マウスにビンクリスチン硫酸塩 0.05mg、0.1mg を皮下注射し、24 時間目をピークとして強い皮膚の浮腫、血管拡張、部分的な脂肪組織の壊死、毛球の変性等が認められた。



# X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（バイアル及び外箱に表示）
2. 貯法・保存条件	冷所保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	本剤の注射液調製にあたり、注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外の溶解液の使用は望ましくない。 注射液調製後はすみやかに使用すること。〔保存剤を含有していないため。〕 「注意－医師等の処方箋により使用すること」
4. 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3剤を併用する抗がん剤併用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。
5. 包装	1 バイアル
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
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2001年8月2日 承認番号：21300AMY00373
9. 薬価基準収載年月日	2001年9月7日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	効能・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 用法・用量変更追加：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

## X 取扱い上の注意等に関する項目

	<p>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。</p> <p>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>
11. 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：該当しない 再評価結果：1989年12月20日〔Ⅷ 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用〕の項参照]
12. 再審査期間	該当しない
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	4240400D1030
15. 保険給付上の注意	該当しない

# XI 文献

## 1. 引用文献

- 1) Svoboda : Lloydia 24 : 173, 1961
- 2) Neuss N, Bieman K et al. : J. Am. Chem. Soc. 84 : 1509, 1962
- 3) Johnson IS et al. : Proc. Am. A. Cancer Res. 3 : 331, 1962
- 4) Svoboda GH et al. : J. Pharm. Sc. 51 : 707, 1962
- 5) 日本化薬株式会社 社内資料 : 溶解後の安定性試験
- 6) Cancer 4th edition/J.B. Lippincott : 409, 1993
- 7) Mauch P et al. : Blood 56 : 892, 1980
- 8) Kantarjian HM et al. : J Clin Oncol 8 : 994, 1990
- 9) Lippincott-Raven, Cancer 5th edition, 468, 1997
- 10) Johnson IS : Cancer Res 23 : 1390, 1963
- 11) Cardinali G. et al. : Blood 21 (1) : 102, 1963
- 12) Frei E et al. : Cancer Res 24 : 1918, 1964
- 13) Nelson RL : Med Pediatr Oncol 10 : 115, 1982
- 14) Sethi SV et al. : Cancer 41 : 3551, 1981
- 15) Bender RA et al. : Clin. Pharmacol Ther 22 : 430, 1977
- 16) Martine EW : Hazards of Medicine, Patient Response : 277, 1971
- 17) Jackson DV et al. : Cancer Research 41 : 1466, 1981
- 18) Owellen RJ et al. : J Med Chem 15 : 894, 1972
- 19) Zhou-Pan X.R. et al. Cancer Res., 53, 5121, 1993
- 20) Castle MC et al. : Biochem Pharmacol 27 : 37, 1978
- 21) Castle MC et al. : Cancer Res 36 : 3684, 1976
- 22) Perry MC et al. : The Chemotherapy Source Book Williams & Wilkins : 362, 1992
- 23) 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))
- 24) Sandler SG et al. : Neurology, 19 : 367, 1969
- 25) Gottschalk PG et al. : Neurology 18 : 875, 1968
- 26) 祖父江逸郎 : 内科 28 : 449, 1971
- 27) 松岡幸彦 : medicina 17 : 208, 1980
- 28) 里吉營二郎他 : 最新医学 35 : 1959, 1980
- 29) 天木一太 : 癌の化学療法剤 クリニックマガジン社, 148, 1977
- 30) Conter V et al. : Pediatr Hematol Oncol 8 : 171, 1991
- 31) Owen C et al. : Clin Toxicol 14 (1) : 71, 1979
- 32) Takeda S et al. : J Jpn Soc Cancer Ther 24 (11) : 2617, 1989
- 33) 松下亨他 : 応用薬理 25 (4) : 655, 1983
- 34) 上田元彦他 : 応用薬理 25 (1) : 143, 1983
- 35) 玉置勝 : 先天異常 6 (3) : 167, 1966
- 36) 村上氏廣他 : 先天異常 6 (3) : 167, 1966
- 37) Ferm VH : Science 141 : 426, 1963

38) Sieder SH et al. : Teratology 18 : 31, 1978

2. その他の参考文献

米国添付文書

3. 文献請求先

日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 医薬品情報センター  
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号  
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

## XII 参考資料

---

主な外国での発売状況

Oncovin (Eli Lilly 社 ; 米国・英国・フランス等) などの販売名で、2000 年 12 月現在、世界 66 カ国で発売されている。

# XIII 備考

---

その他の関連資料



文献請求 No.	ONC-10
----------	--------

日本化薬医薬品情報  
<http://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2014年9月作成  
ONC-10-DAI-201409-9-1-00