1.7 同種同効品一覧表

1.7　同種同効品一覧表

販売名	ライアット MIBG-I 131 静注	注射用エンドキサン 100mg／同 500mg	ダカルバジン注用 100	オンコビン注射用 1mg
一般的名称	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I)	シクロホスファミド水和物	ダカルバジン	ビンクリスチン硫酸塩
会社名	富士フイルム富山化学株式会社	塩野義製薬株式会社	協和キリン株式会社	日本化薬株式会社
効能・効果	MIBG 集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ	1.下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，肺癌，乳癌，急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍 (神経芽腫，網膜芽腫)，骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患 (絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎)，横紋筋肉腫，悪性黒色腫 2.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 乳癌 (手術可能例における術前，あるいは術後化学療法) 3.褐色細胞腫 4.下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患 (免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血，Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等) 5.腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置 6.治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症，結節性多発動脈炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，高安動脈炎等)，多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	悪性黒色腫 ホジキン病 (ホジキンリンパ腫) 褐色細胞腫	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
添付文書改訂日	－	2019 年 3 月改訂 (第 17 版)	2019 年 7 月改訂 (第 13 版)	2015 年 2 月改訂 (第 8 版)

類似薬には，褐色細胞腫に対する 3 剤併用療法で使用される薬剤を，褐色細胞腫に対する効能・効果追加の一部変更承認年月日の順に記載した。

＊＊2019年3月改訂（第17版，医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果，用法・用量の項等の改訂）
＊2015年6月改訂

日本標準商品分類番号
874211

貯　　法：2～8℃（冷蔵庫）で保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

アルキル化剤

劇薬，処方箋医薬品[注1)]

注射用エンドキサン®100mg
注射用エンドキサン®500mg ＊＊，＊

注射用シクロホスファミド水和物
Endoxan®

	100mg	500mg
承認番号	21300AMY00054	14000AZY00518
薬価収載	2001年7月	1967年7月
販売開始	1962年8月	1966年7月
再評価結果	1982年8月	1982年8月
効能追加	2019年3月	2019年3月

シオノギ製薬

【警告】

1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。［外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1)]。］
2. 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。
3. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。

(1) 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。
(2) 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので，下記につき十分注意すること。
1) 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
2) 本剤投与後，患者の観察を十分に行い，感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行うこと。
(3) 「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項を参照し，慎重に投与すること。

4. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. ペントスタチンを投与中の患者[1)]［「相互作用」の項参照］
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 重症感染症を合併している患者［特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，感染症が増悪し致命的となることがある。］

【組成・性状】

1. 組成

販売名	注射用エンドキサン100mg	注射用エンドキサン500mg
有効成分（1瓶中）	シクロホスファミド水和物106.9mg（無水物として100mgに相当）	シクロホスファミド水和物534.5mg（無水物として500mgに相当）

2. 性状

販売名	注射用エンドキサン100mg	注射用エンドキサン500mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。（注射剤）	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。（注射剤）
pH	4.0～6.0 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液	4.0～6.0 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液
浸透圧比〔生理食塩液に対する比〕	1.1～1.4 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液	1.1～1.4 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

【効能・効果】＊＊，＊【用法・用量】＊＊，＊

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，肺癌，乳癌，急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫	(1) 単独で使用する場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回100mgを連日静脈内に注射し，患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。 総量3000～8000mgを投与するが，効果が認められたときは，できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は，2～3日おきに投与し，正常の1/2以下に減少したときは，一時休薬し，回復を待って再び継続投与する。 間欠的には，通常成人300～500mgを週1～2回静脈内に注射する。 必要に応じて筋肉内，胸腔内，腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。 また，病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200～1000mgを急速に，あるいは，持続的に点滴注入するか，体外循環を利用して1回1000～2000mgを局所灌流により投与してもよい。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
	(2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。 悪性リンパ腫に用いる場合，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m²（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。

効能・効果	用法・用量
2. 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 乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法）	(1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
	(2) エピルビシン塩酸塩との併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4～6クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
	(3) エピルビシン塩酸塩，フルオロウラシルとの併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4～6クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
3. 褐色細胞腫	ビンクリスチン硫酸塩，ダカルバジンとの併用において，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，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。 なお，患者の状態により適宜減量する。
4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血，Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等）	**(1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群の場合** 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与する。
	(2) 重症再生不良性貧血の場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。
	(3) 悪性リンパ腫の場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。 患者の状態，併用する薬剤により適宜減量すること。
	(4) 遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等）の場合 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間又は1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与するが，疾患及び患者の状態により適宜減量する。 **Fanconi貧血に投与する場合**には，細胞の脆弱性により，移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので，総投与量40mg/kg（5～10mg/kgを4日間）を超えないこと。
5. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置	再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。
6. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症，結節性多発動脈炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，高安動脈炎等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	**(1) 成人** 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500～1000mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
	(2) 小児 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお，年齢，症状により適宜増減する。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には，それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞*

1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。

(1) 肥満患者には，投与量が過多にならないように，標準体重から換算した投与量を考慮すること。

(2) 投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように，1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し，輸液の量を調節すること。

2. 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α遮断薬等を投与すること。
3. 悪性リンパ腫に用いる場合，本剤の投与量，投与スケジュール等については，関連学会のガイドライン等，最新の情報を参考に投与すること。
4. **注射液の調製法**
シクロホスファミド（無水物換算）100mg あたり 5mL の生理食塩液，注射用水等を加えて溶解する。
静脈内等へのワンショット投与の場合には，溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。
点滴静注の場合には，溶解後適当な補液で希釈すること。

【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［肝障害が増悪するおそれがある。］
(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［骨髄抑制が増強するおそれがある。］
(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) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］
(6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
(7) 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，次の患者にも慎重に投与すること。
1) 膀胱に障害のある患者［膀胱の障害が悪化するおそれがある。］
2) Fanconi 貧血の患者［細胞の脆弱性が報告されており，副作用が強く発現するおそれがある。］

2. **重要な基本的注意**
(1) **骨髄抑制，出血性膀胱炎等**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，尿検査，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。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。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。
本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告[2]があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように，1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
(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) 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には，**肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD）**の発現に注意すること。初期の症状として体重増加，肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので，体重，肝腫等に注意すること。（VOD の適切な治療法は確立されていない）
(4) 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。
(5) 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。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある[3]。
(6) 二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，発癌のリスクが増加するとの報告がある[3]。
(7) 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：シクロホスファミド水和物（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。

3. **相互作用**
本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン	造血幹細胞移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また，動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD_{50} 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD_{50} 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1]。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1]。

(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 アロプリノール 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。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン，クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し，活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
チオテパ	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また，これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため，治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され，遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. **副作用**
再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例（経口投与を含む）中，主なものは，白血球減少 1903 例（37.90％），悪心・嘔吐 1041 例（20.73％），脱毛 1221 例（24.32％）等であった。
また，急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中，主なものは悪心・嘔吐 61 例（91％），下痢，口内炎各 42 例（各 63％），脱毛 38 例（57％）であった。

(1) 重大な副作用
（副作用の発現頻度は再評価結果の成績による）
造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，副作用の発現頻度が高くなり，重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。
1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，

血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等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）**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，出血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。

3）**出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明※）**：出血性膀胱炎，排尿障害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，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。
本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように，1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
〔※：造血幹細胞移植の前治療に，メスナ未使用で本剤を投与した場合，出血性膀胱炎の発現頻度が 35％（肉眼的血尿）であったとの報告がある[2]。〕［「重要な基本的注意」の項参照］

4）**イレウス，胃腸出血（5％未満）**：イレウス，胃腸出血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。

5）**間質性肺炎，肺線維症（頻度不明）**：間質性肺炎，肺線維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，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6）**心筋障害，心不全（5％未満），心タンポナーデ，心膜炎（頻度不明）**：心筋障害，心不全，心タンポナーデ，心膜炎，心嚢液貯留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。特に本剤を高用量で投与する場合（造血幹細胞移植の前治療等）は，十分に注意すること。

7）**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，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，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，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

8）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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。

9）**肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，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。

10）**急性腎不全（頻度不明）**：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，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）**横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解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。

(2) その他の副作用

1）再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

種類＼頻度	5％以上	5％未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常，黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿，浮腫	
消化器	悪心・嘔吐	口渇，潰瘍性口内炎，腹痛，便秘，下痢	食欲不振，味覚異常，胸やけ，おくび，腹部膨満感
過敏症		発疹	
種類＼頻度	5％以上	5％未満	頻度不明
皮膚	脱毛	皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色	
精神神経系		頭痛，眩暈，不眠，運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫，鼻道刺激感
循環器		心電図異常，心悸亢進，低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症，卵巣機能不全
その他		発熱，注射時熱感，局所痛，CK（CPK）上昇	創傷の治癒遅延，高血糖，低ナトリウム血症

2）造血幹細胞移植の前治療に対する第 2 相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類＼頻度	5％以上	5％未満
血液		血清 FDP 増加，AT-3 減少，播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ビリルビン値上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇	
腎臓		クレアチニン上昇，BUN 上昇
消化器	悪心・嘔吐，下痢，口内炎，便秘	胃痛
皮膚	脱毛	そう痒，色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常，不整脈
その他	発熱，感染，血清ナトリウム低下	咽頭炎，咽頭痛，疼痛，ウイルス性脳炎，血清カリウム上昇，血清クロール低下，血清総蛋白減少，血清マグネシウム低下

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。また，妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中に妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。［催奇形性を疑う症例報告があり，動物試験では，本剤 2.5mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている[4]。本剤 5.1mg/kg を投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある[5]。］

(2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［乳汁中に分泌されることが報告されている。］

7. 小児等への投与

(1) 自覚的並びに他覚的症状の緩解，乳癌及び褐色細胞腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法，造血幹細胞移植の前治療の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［「重要な基本的注意」の項参照］

(2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。［低出生体重児，新生児に対しては使用経験がない。乳児，幼児に対しては使用経験が少ない。(「重要な基本的注意」の項参照)］

8. 適用上の注意

(1) **調製方法**：本剤は溶解後速やかに使用すること。

(2) **筋肉内注射時**：筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。

1）筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児には注意すること。

2）神経走行部位を避けること。

3) 注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き，部位をかえて注射すること。
4) 注射部位に疼痛，硬結をみることがある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者8例に注射用シクロホスファミドを静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物（4-ヒドロキシシクロホスファミド＋アルドホスファミド）の薬物動態パラメータを表1に示す[6]。（外国人によるデータ）

表1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量[注1] (mg/kg)	*n*	Cmax (μg/mL)	AUC_{0-12} (μg・hr/mL)
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

注1：活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。
（測定法：蛍光法）（mean±S.D.）

本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用した際のシクロホスファミドの薬物動態パラメータを表2に示す。（外国人によるデータ）

表2 造血幹細胞移植の前治療時におけるシクロホスファミドの薬物動態パラメータ

半減期（hr）		P値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p＜0.0005	7)
4.7±1.3	2.8±0.4	p＜0.02	8)
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.00000	9)
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001	10)

（mean±S.D.）

2. 分布

(1) 分布容積：0.763±0.161 L/kg（mean±S.D.）[11]（外国人によるデータ）

(2) （参考）

マウスに^{14}C-標識シクロホスファミド500mg/kgを腹腔内投与又は皮下投与した際の組織内濃度は，血液，肝では投与後1時間で最高濃度を示し，腸を除く他の組織では，2時間まで増加し，その後減少した。腸では4時間で最高濃度を示した[12]。

3. 代謝

(1) 本剤は，主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6も本剤の代謝に関与していることが報告されている。（*in vitro*）[13]

(2) 代謝物[14]：4-ヒドロキシシクロホスファミド※，アルドホスファミド※，ホスファミドマスタード※，アクロレイン，4-ケトシクロホスファミド，カルボキシホスファミド
（※：活性代謝物）

4. 排泄

（外国人によるデータ）

(1) 各種の悪性腫瘍患者26例に，^{14}C-標識シクロホスファミド6.8～80mg/kg※を静脈内投与した場合，尿中には投与量の約62％が2日以内に，約68％が4日以内に排泄された。また，糞便中には投与量の約1.8％が4日以内に排泄され，呼気中には投与量の約0.9～1.4％が4日以内に排泄された[15]。（※：一部承認外の高用量を含む。）

(2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され[14]，活性代謝物の尿中排泄率は12時間で投与量の約1％[6]，未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約10％であった[16]。

5. その他

血漿蛋白結合率：シクロホスファミド12～24％[14]（外国人によるデータ）

【臨床成績】

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

再評価結果における自覚的並びに他覚的症状の緩解による有効性評価対象例（本剤の単独投与例）4976例の疾患別有効率は，次のとおりであった。

表3 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率（%）	疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率（%）
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	膵癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	－	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

2. 造血幹細胞移植の前治療

(1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，再生不良性貧血の有効性評価対象66例の患者に対して，他の前治療の併用下で，本剤1日50～60mg/kgを2～4日点滴静注し，その後造血幹細胞移植を実施し，前治療薬剤の評価を実施した。

(2) 本剤の骨髄抑制効果ありは98.5％（65例/66例），移植骨髄生着あり97.0％（64例/66例），前治療の総合効果は95.5％（63例/66例）で，すぐれた有効性を示した。

(3) 本剤は白血球数を速やかに減少（300/mm^{3}未満，平均7.5日）させ，その後白血球数1000/mm^{3}以上に比較的早く回復（移植後平均16.5日）させることから，造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗腫瘍効果

(1) 動物移植性腫瘍に対する効果（*in vivo*）

マウスのEhrlich癌，Bashford癌，ラットの吉田肉腫，Walker癌，Jensen肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し，マウスL1210白血病，ラット腹水肝癌AH13等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている[17)～20)]。

(2) 細胞学的効果（*in vitro*）

ラット吉田肉腫の試験において，短時間内に分裂像の減少，異常分裂像がみられ，細胞の膨化，核の崩壊，細胞質の融解を認めた[21]。

2. 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後，腫瘍細胞のDNA合成を阻害し，抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

(1) マウスEhrlich癌（腹水型）に75mg/kgを腹腔内投与し，腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ，DNA及びRNAの合成を共に抑制したがDNAの方をより著明に抑制した[22]。

(2) マウスEhrlich癌（腹水型）に30，60，120mg/kgを腹腔内に投与した場合，いずれの投与量においても，腫瘍細胞分裂周期のG_2期（分裂前期）に作用し，M期（分裂期）への移行を遅らせ，その結果として細胞の増殖を抑制した。
なお，120mg/kg投与群においてはS期（DNA合成期）にも作用した[23]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：シクロホスファミド水和物（JAN）［日局］
Cyclophosphamide Hydrate

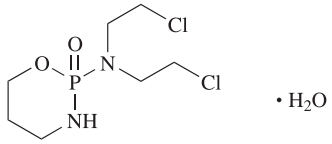
化学名：*N*,*N*-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3,2-

oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

分子量：279.10

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく，エタノール（95），無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく，水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点：45～53℃

分配係数：4.27［1-オクタノール/水］

【包装】

注射用エンドキサン 100mg：10瓶

注射用エンドキサン 500mg：1瓶

【主要文献】

〔文献請求番号〕

1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, **12**, 217 〔199302440〕
2) Hows, J. M. et al. : Br. J. Cancer, 1984, **50**, 753 〔198402851〕
3) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, **4** (10), 550 〔201101120〕
4) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床，1982, **16**(2), 517 〔198200663〕
5) Trasler, J. M. et al. : Nature, 1985, **316**, 144 〔198503489〕
6) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, **100**, 95 〔198101631〕
7) Schuler, U. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 1987, **20**, 248 〔198702539〕
8) Schuler, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1991, **40**, 521 〔200301577〕
9) Fasola, G. et al. : Hemotologica, 1991, **76**, 120 〔200301703〕
10) Ren, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1998, **64**, 289 〔200301553〕
11) Wagner, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1984, **34** (1), Nr. 3, 313 〔198402886〕
12) Rutman, R. J. : Proc. 3rd. Bielafelder Symposium, 1962, 105 〔196200093〕
13) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, **53**(23), 5629 〔199302712〕
14) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態，1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社，大阪
15) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, **33**, 226 〔197300522〕
16) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, **26**, 69 〔198702357〕
17) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, **21**, 1412 〔196100101〕
18) 山口健二ほか：基礎と臨床，1982, **16**(6), 2997 〔198200661〕
19) 桜井欽夫ほか：最新医学，1961, **16**(6), 1729 〔196100102〕
20) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, **19**, 986 〔195900062〕
21) 海老名敏明ほか：日本臨牀，1961, **19**(10), 1990 〔196100005〕
22) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493 〔196500117〕
23) Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497 〔196500116〕

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

ドイツ　バクスター社提携

製造販売元
塩野義製薬株式会社
〒 541-0045　大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

Ⓡ：バクスター社登録商標

※※2019年 7月改訂(製造販売元社名変更、他)〈第13版〉
※2017年 9月改訂(販売元の記載)
貯　　法:冷所保存
使用期限:包装に表示の期限内に使用すること

IG

日本標準商品分類番号
874219

抗悪性腫瘍剤

劇薬、
処方箋医薬品*

ダカルバジン注用100

承認番号	21800AMX10040
薬価収載	2006年 6月
販売開始	1986年 1月
再審査結果	1994年 3月
効能追加	2013年 3月
警告設定	2013年 3月

Dacarbazine Injection 100
注射用ダカルバジン

＊**注意－**医師等の処方箋により使用すること

【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、本剤及び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に説明し、同意を得てから投与すること。

【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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組　成・性　状】

1. 組成

ダカルバジン注用100は、1瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

有効成分	ダカルバジン	100mg
添加物	日局D-マンニトール	50mg
	日局クエン酸水和物	

2. 製剤の性状

外　観	規格pH域	浸透圧比
白色～微黄白色の多孔質の軽い塊	3.0～4.0	約0.4(生理食塩液に対する比)〔本剤1瓶(100mg)を注射用水10mLに溶解〕

【効　能・効　果】

悪性黒色腫
ホジキン病(ホジキンリンパ腫)
褐色細胞腫

【用　法・用　量】

1. 悪性黒色腫

通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mgを5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。
これを1コースとし繰り返し投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

2. ホジキン病(ホジキンリンパ腫)

通常成人・小児ともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ダカルバジンとして1日1回 375mg/m^2(体表面積)を静脈内投与し、13日間休薬する。
これを2回繰り返すことを1コースとし、繰り返し投与する。
なお、年齢・症状により適宜減量する。

3. 褐色細胞腫

通常成人では、シクロホスファミド水和物とビンクリスチン硫酸塩との併用において、ダカルバジンとして1日1回600mg/m^2(体表面積)を2日間連日静脈内投与し、少なくとも19日間休薬する。
これを1コースとし、繰り返し投与する。
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. 注射液の調製法:ダカルバジン100mgに、日局注射用水10mLを加えて溶解する。溶解後は遮光することが望ましい。
2. 点滴静注する場合は遮光すること。[「8. 適用上の注意」の項2)の(3)、3)の(4)参照]
3. 副作用がみられた場合は、その副作用が消失するまで休薬すること。
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α遮断薬等を投与すること。

【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) 肝障害又は腎障害のある患者[障害が悪化するおそれがある。また、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
2) 感染症を合併している患者[骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。]
3) 水痘患者[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

1) **骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等**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**の発現又は悪化に十分注意すること。
3) 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。
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) 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:ダカルバジン(褐色細胞腫(傍神経節細胞腫を含む))」等)を熟読すること。

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 **放射線照射**	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

承認時及び使用成績調査において、940例中、副作用の発現例は740例(発現率78.7%)であった。主な副作用は嘔気312件(33.2%)、嘔吐290件(30.9%)、血管痛77件(8.2%)、肝機能障害57件(6.1%)、食欲不振48件(5.1%)等であった。　(再審査終了時)

1) 重大な副作用

(1) **アナフィラキシーショック**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。
(2) **汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制**があらわれることがあるので、頻回に検査

を行うなど観察を十分に行い、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。

(3) **肝静脈血栓症及び肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害**が報告されているので、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。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
肝　臓	AST(GOT)，ALT(GPT)上昇	Al-P，LDH，総ビリルビン上昇、血清総蛋白減少	
腎　臓		BUN上昇、蛋白尿	
消化器	嘔吐、嘔気、食欲不振	下痢、胃痛	
精神神経系		ふらつき、口腔内しびれ感	顔面感覚異常
皮　膚		脱毛、紅斑性発疹、蕁麻疹	光線過敏症
注射部位	血管痛	静脈炎	
循環器			高血圧、低血圧
その他		倦怠感、潮紅、頭痛、発熱	筋肉痛、インフルエンザ様症状

5. 高齢者への投与

高齢者では特に骨髄機能抑制があらわれやすく遷延化するおそれがあるので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また、肝機能障害の発現にも留意すること。

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。[動物実験(ラット、ウサギ)の腹腔内投与で内臓奇形、化骨不全等の催奇形性が報告されている。]

2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

1) 悪性黒色腫：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

2) ホジキン病(ホジキンリンパ腫)：低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない)。[「2. 重要な基本的注意」の項3)4)参照]

3) 褐色細胞腫：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

1)投与経路

皮下、筋肉内投与はしないこと。

2)投与時

(1) 静脈内投与により静脈炎、血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

(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投与すること。

(3) 本剤の血管痛を防止する目的で点滴静注する場合には、点滴経路全般を遮光して投与すること。(遮光すると血管痛が軽減されたという報告がある。[1)2)])

3)調製時

(1) 本剤はヘパリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル等の他剤と混合すると結晶析出あるいは外観変化を生じることがあるので、混合同時投与を避けること。

(2) 本剤の水溶液は、アルカリの添加により主薬が析出するおそれがある。

(3) 溶解後速やかに使用すること。

(4) 溶解後、更に希釈する場合には日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液を用いる。
なお、希釈後も遮光し速やかに使用すること。

9. その他の注意

1) 長期投与した患者に急性白血病（前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。また、マウス、ラットに腹腔内投与した実験及びラットに経口投与した実験で腫瘍が発生したとの報告がある。

2) 外国において本剤を含む多剤併用療法により、性腺への影響(無精子症、無月経等)が認められたとの報告がある。[3)4)]

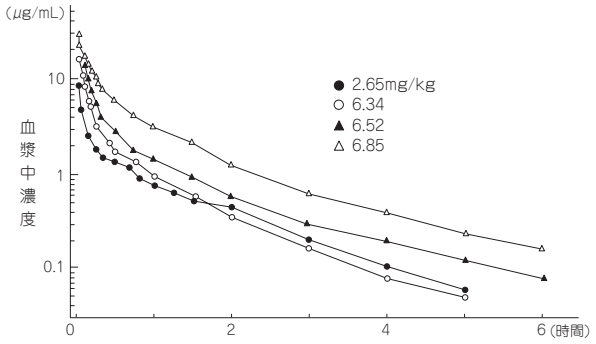
3) マウスのリンホーマ細胞を用いた試験で変異原性が認められている。

4) 外国において化学療法、放射線療法による治療を受けたホジキン病(ホジキンリンパ腫)患者の長期生存例に、固形癌が発生したとの報告がある。[5)]

【薬　物　動　態】

1. 血中濃度(参考：ドイツでの試験成績)[6)]

癌患者4名に各々ダカルバジン2.65、6.34、6.52、6.85mg/kgを5日間連日急速静脈内投与し、各患者の5日間の経時的測定結果を平均した血漿中濃度推移は、下図のとおりである。また、更に2名の測定結果を追加して算出した薬物動態パラメータは、下表のとおりである。



薬物動態パラメータ

半減期(min)		Vd (L/kg)	CL (mL/min/kg)
$T_{1/2\alpha}$	$T_{1/2\beta}$		
2.9	41.4	0.632	15.4

2. 分布

●**体組織への分布**(参考：マウスでのデータ)[7)]

正常マウスにダカルバジン-2-^{14}C 50mg/kgを腹腔内投与した場合、15分後の放射能は、小腸＞肝臓＞腎臓＞大腸＞胃の順に高い分布を示し、24時間目にも放射能が残存した。尿中には15分後までに投与量の5.9%、24時間後までに91.7%の放射能が排泄された。

●**蛋白結合率**(参考：米国での試験成績)[8)]

添加濃度(μg/mL)	血漿蛋白結合率(%)
0.5～5	約20

3. 代謝(参考：米国での試験成績)[7)]

癌患者にダカルバジン-2-^{14}C 250mg/m^{2}を静脈内投与した場合の投与量に対する尿中代謝物の割合は、5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド(AIC)(23.6%)のほか、ヒポキサンチン(3.7%)、キサンチン(1%)、尿酸(5.4%)、アデニン(5.3%)が認められた。

4. 排泄(参考：米国での試験成績)[9)]

癌患者3名にダカルバジン4.5mg/kgを静脈内投与した場合、24時間までに尿中に未変化体が投与量の22.2～23.0%、代謝物であるAICが14.9～28.6%(ダカルバジン換算)排泄された。

【臨 床 成 績】

1. 悪性黒色腫[10)11)]

承認時及び承認後の悪性黒色腫に対する臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率は「固型がん化学療法直接効果判定基準」のPR以上を有効として算定した。(医薬品再審査資料, 1994年)

	症例数		有効率 (有効例／判定可能例)
単独	承認時	33	24.2%(8/ 33)
	承認後	8	33.3%(1/ 3)
併用	承認時	62	25.8%(16/ 62)
	承認後	169	29.4%(35/119)
合計	承認時	95	25.3%(24/ 95)
	承認後	177	29.5%(36/122)

2. ホジキン病(ホジキンリンパ腫)[12)13)]

本邦においてダカルバジンを含むC-MOPP/ABVd*交代療法の臨床試験報告があり、その成績は米国の大規模な無作為化比較試験によるMOPP/ABVD交代療法の成績を再現している。なお、ダカルバジンの投与量は、C-MOPP/ABVd交代療法が250mg/m^2/日であるのに対して外国のMOPP/ABVD交代療法が375mg/m^2/日であり、C-MOPP/ABVd交代療法では減量されている。

*：C-MOPP/ABVdのMに当たるメクロレタミンは、本邦で市販されていないことから、シクロホスファミド水和物を用いている。また、Bに当たるブレオマイシン塩酸塩は減量されている。

【薬 効 薬 理】

1. 抗腫瘍性[14)～16)]

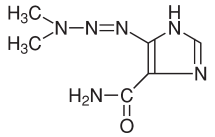
マウスによる実験で、B16メラノーマに対し延命効果を示し、またヌードマウス移植ヒトメラノーマSK-MEL-26、MeLa 3に対して腫瘍増殖抑制効果を示した。マウス白血病L1210、P815、L5178、L4946に対しても延命効果を示し、固型腫瘍ではSarcoma180、Adenocarcinoma755、Lymphosarcoma P1798に対しても腫瘍縮小効果を認めた。L1210のMTX、6-MP、6-TG耐性株、P815の5-FU耐性株に対しても有効であった。

2. 作用機序[17)]

1) 生体内代謝で生じるジアゾメタンを介して、アルキル化作用により抗腫瘍効果を発現すると考えられている。
2) 細胞周期に対する影響では低濃度の場合はG_1期細胞、高濃度の場合はG_2期細胞にも作用する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダカルバジン　Dacarbazine
化学名：5-(3, 3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide
略　名：DTIC又はDIC
分子式：$C_6H_{10}N_6O$ = 182.18
化学構造式：



性　状：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
溶解性：氷酢酸に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。
融　点：約204℃(分解)
分配係数：$\log P'_{OCT}$ = −0.20
(測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液)

【包　　装】

ダカルバジン注用100：5瓶(褐色瓶)

【主要文献及び資料請求先】

〈主要文献〉

1) 河原昌美, 他：臨床薬理, **32**, (1), 15, (2001)
2) Koriech O. M., et al.：Clinical Radiology, **32**, 53, (1981)
3) Kulkarni S. S., et al.：Am. J. Clin. Oncol., **20**, (4), 354, (1997)
4) Bonadonna G., et al.：Cancer, **36**, 252, (1975)
5) Bhatia S., et al.：N. Engl. J. Med., **334**, (12), 745, (1996)
6) Breithaupt H., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., **9**, 103, (1982)
7) Housholder G. E., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., **179**, (2), 386, (1971)
8) Loo T. L., et al.：Cancer Res., **28**, 2448, (1968)
9) Skibba J. L., et al.：Biochemical Pharmacology,**19**, 2043, (1970)
10) DTIC研究グループ：臨床皮膚科, **36**, (2), 183, (1982)
11) DTIC研究グループ：癌と化学療法, **13**, (5), 1940, (1986)
12) Takenaka T., et al.：Jpn. J. Clin. Oncol., **30**, (3), 146, (2000)
13) Canellos GP., et al.：N. Engl. J. Med., **327**, 1478, (1992)
14) 社内資料：吾妻光彦, 他：DTICのメラノーマに対する抗腫瘍性
15) Montgomery J. A.：Cancer Treatment Reports, **60**, (2), 125, (1976)
16) Venditti J. M.：Cancer Treatment Reports, **60**, (2), 135, (1976)
17) Bono V. H.：Cancer Treatment Reports, **60**, (2), 141, (1976)

※〈資料請求先〉

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下さい。

アスペンジャパン株式会社
〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目8番10号
カスタマーセンター
TEL：0120-161-576
FAX：0120-788-654

※※ 製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

aspen

※ 販売元
アスペンジャパン株式会社
東京都千代田区九段北一丁目8番10号
http://www.aspenpharma.co.jp

IG

※※2015年２月改訂　8
※2014年８月改訂　7

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤

オンコビン®注射用 1mg

Oncovin® for Inj. 1mg

ビンクリスチン硫酸塩製剤

〈規制区分〉
劇薬、処方箋医薬品*
〈貯　　法〉
冷所保存
〈使用期限〉
３年（バイアル及び外箱に表示）

承認番号	21300AMY00373
薬価収載	2001年９月
販売開始	2004年４月
再評価結果	1989年12月
効能追加	2013年３月

＊注意-医師等の処方箋により使用すること

【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。

【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］

【組成・性状】

１．組　成

オンコビン注射用1mgは、1バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	ビンクリスチン硫酸塩	1mg
添加物・含有量	乳糖水和物	10mg

２．製剤の性状

オンコビン注射用1mgは、白色～微黄白色の凍結乾燥製剤である。

pH	4.0～6.0
浸透圧比	約1 （本剤1バイアルを生理食塩液10mLに溶解時）

（浸透圧比：日局生理食塩液に対する比）

【効能・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

【用法・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^2（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^2（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。
（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α遮断薬等を投与すること。

【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
［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］

2．**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、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。

（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））[1]」等）を熟読すること。

3．**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。

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。
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	ビンカアルカロイド製剤で、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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

4．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%）、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。

[承認時]

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）の使用成績調査における安全性解析対象例は253例であり、併用療法による副作用及び臨床検査値異常の発現率は、69.6%であった。主なものは白血球減少130例（51.4%）、血小板減少98例（38.7%）、好中球減少23例（9.1%）、貧血22例（8.7%）、肝機能異常28例（11.1%）、食欲不振13例（5.1%）、悪心・嘔吐12例（4.7%）、発疹8例（3.2%）であった。

[調査終了時]

※※(1) **重大な副作用**

1）**末梢神経障害（神経麻痺、筋麻痺、痙攣等）**（25.5%）：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**：汎血球減少（0.7%）、白血球減少（29.8%）、血小板減少（19.8%）、貧血（5.7%）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）：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。

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**（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。

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**（0.5%）：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**（0.5%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-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。

※※(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	顆粒球減少	出血傾向
消化器	悪心・嘔吐、腹痛	食欲不振、便秘、口内炎、下痢
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-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		発熱、体重減少

＊：頻度不明

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。]

7．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。

8．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。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。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。

9．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) 投与時
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。

10．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。

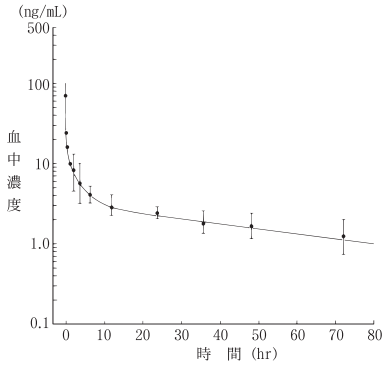
【薬物動態】

1．血中濃度（外国人のデータ）[2]

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α期、比較的ゆるやかに低下するβ期、更に非常に緩徐な低下を示すγ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)	消失速度定数 (hr^{-1})
2mg i.v.	4	0.077±0.034	2.27±1.50	85.0±68.9	0.085±0.075

（平均±標準偏差）



2．分布（外国人のデータ）[2]

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。

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

（平均±標準偏差）

（参考）
ラットに^{3}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[3]。

3．代謝

主要代謝部位：肝臓
肝チトクロームP-450 3Aが関与するとされている[4]。

4．排泄（外国人のデータ）[5]

悪性リンパ腫4例に、^{3}H-ビンクリスチン硫酸塩2mg（40μCi/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。

【臨床成績】

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	
	睾丸胎児性癌		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。

【薬効薬理】

1．薬理作用

（1）動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果[6]

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。

（2）細胞学的効果[7),8)]

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。

2．作用機序[9)]

本剤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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビンクリスチン硫酸塩

Vincristine Sulfate

（初期にはLeurocristineの名称で記載された。）

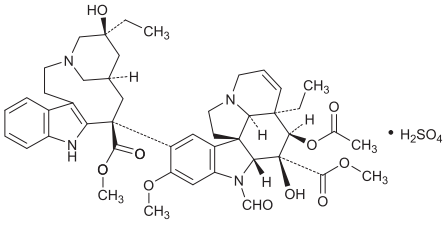
略　号：VCR、LCR

化学名：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

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

分子量：923.04

構造式：



性　状：ビンクリスチン硫酸塩は、白色～淡黄白色の粉末である。

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。吸湿性である。

【包　装】

1バイアル

※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1）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））

2）Nelson R. L.：Med. Pediatr. Oncol., 10, 115（1982）

3）Owellen R. J. et al.：J. Med. Chem., 15, 894（1972）

4）Zhou-Pan X. R. et al.：Cancer Res., 53, 5121（1993）

5）Bender R. A. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 22, 430（1977）

6）Johnson I. S. et al.：Cancer Res., 23, 1390（1963）

7）Cardinali G. et al.：Blood, 21（1）, 102（1963）

8）Frei E. et al.：Cancer Res., 24, 1918（1964）

9）Cancer 5th edition, 468-469（1997）, Lippincott-Raven

〈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）

Ⓡ　登録商標

※製造販売元　日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

J-8-12DK