

# 別紙2-1

日本化薬株式会社

オンコビン注射用1mg

※※2005年2月改訂 2  
2004年4月作成 1

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤

## オンコビン<sup>®</sup>注射用1mg

Oncovin<sup>®</sup> for Inj. 1mg  
硫酸ビクリスチン製剤

〈規制区分〉 劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
〈貯法〉 冷所保存
〈使用期限〉 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	2005年2月

\*注意-医師等の処方せん・指示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	硫酸ビクリスチン	1mg
添加物・含有量	乳糖	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

※※【用法・用量】  
1. 通常、硫酸ビクリスチンとして小児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  
塩酸ドキソルビシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、標準的な硫酸ビクリスチン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  
硫酸ビクリスチンとして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。

※※【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は0.05mg/kg週1回静脈注射すべきであるとされている。  
(2) 塩酸ドキソルビシン、リン酸デキサメタゾン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(塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ビクリスチン)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：塩酸プロカルバジン(脳腫瘍)」、「抗がん剤報告書：硫酸ビクリスチン(脳腫瘍)」等)を熟読すること。

【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。]

# オンコビン注射用1mg

- (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、他の療法を併用するなど適切な処置を行うこと。
- (8) 塩酸ドキシソルピシン、リン酸デキサメタゾン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。

## 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

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。

※※(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（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）：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。

(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	

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、重篤又は致命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。

フォリン酸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、フォリン酸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。フォリン酸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。フォリン酸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、注射用水又は生理食塩液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。

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。

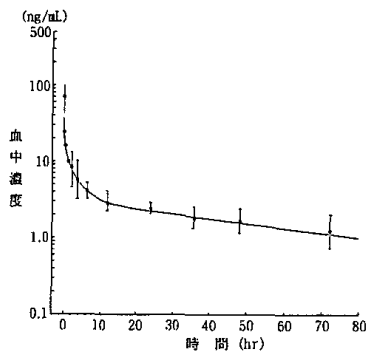
【薬物動態】

1. 血中濃度(外国人のデータ)<sup>1)</sup>

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 <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (hr)	T <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (hr)	T <sub>1/2<math>\gamma</math></sub> (hr)	消失速度定数 (hr <sup>-1</sup> )
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)<sup>1)</sup>

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<sup>3</sup>H-硫酸ビンクリスチン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>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

4. 排泄(外国人のデータ)<sup>4)</sup>

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

【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<sup>5)</sup>

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<sup>6),7)</sup>

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<sup>8)</sup>

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。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名：硫酸ビンクリスチン (JAN)

Vincristine Sulfate

(初期にはLeurocristineの名称で記載された。)

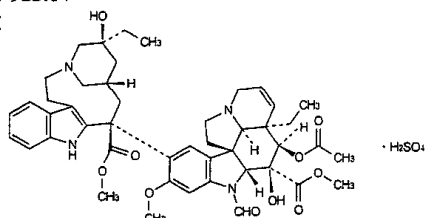
略号：VCR、LCR

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

分子式：C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：923.04

構造式：



性状：硫酸ビンクリスチンは、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 (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

**※※【承認条件】**

市販後の一定期間は、塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ビンクリスチンの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。

**【包装】**

1バイアル

**【主要文献及び文献請求先】**

〈主要文献〉

- 1) Nelson R. L. : Med. Pediatr. Oncol., 10, 115 (1982)
- 2) Owellen R. J. et al. : J. Med. Chem., 15, 894 (1972)
- 3) Zhou-Pan X. R. et al. : Cancer Res., 53, 5121 (1993)
- 4) Bender R. A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 22, 430 (1977)
- 5) Johnson I. S. et al. : Cancer Res., 23, 1390 (1963)
- 6) Cardinali G. et al. : Blood, 21 (1), 102 (1963)
- 7) Frei E. et al. : Cancer Res., 24, 1918 (1964)
- 8) 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 学術部

(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号

(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

03-3237-5051

® 登録商標

輸入販売元  **日本化薬株式会社**  
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

# 別紙2-2

EB

※2005年 2月改訂(効能・効果追加、他)(第6版)

※2004年 1月改訂(用法・用量追加、他)

貯法:室温保存

使用期限:2年(包装に表示の使用期限内に使用すること。)

日本標準商品分類番号  
874235

抗悪性腫瘍剤

劇薬、指定医薬品、  
要指示医薬品\*

## アドリアシン<sup>®</sup>注

ADRIACIN<sup>®</sup> Injection  
注射用塩酸ドキシソルピシン

\*注意-医師等の処方せん-指示により使用すること

承認番号	14900EMZ00275
薬価収載	1974年12月
販売開始	1975年 3月
効能追加等	膀胱腫瘍:1979年 5月
	骨肉腫:1983年 5月
	尿路上皮癌(用法追加):2004年 1月
	乳癌、子宮体癌、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍(併用療法等):2005年 2月
	警告設定

### ※【警告】

- 1) 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) 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 心機能異常又はその既往歴のある患者[心筋障害があらわれることがある。]
- 2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

アドリアシン注は、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	日局塩酸ドキシソルピシン	10mg(力価)
添加物	日局乳糖	100mg
	日局パラオキシ安息香酸メチル	1mg
	pH調整剤	

#### 2. 製剤の性状

外 観	規格pH域	浸透圧比
だいたい赤色の粉末又は塊(凍結乾燥製剤)	5.0~6.0	約1 (注射用水1mLに溶解)

安定性:水溶液はpHによって安定性が左右され、酸性側ではほぼ安定であるが、アルカリ側では不安定であり経時的に力価が低下する。

### 【効能・効果及び用法・用量】

#### ◇塩酸ドキシソルピシン通常療法

##### ※【効能・効果】

下記諸症の自覚的及び他覚的症狀の緩解

悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫

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)、子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)

### ※【用法・用量】

悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、骨肉腫の場合

- 1) 1日量、塩酸ドキシソルピシンとして10mg(0.2mg/kg)(力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4~6日間連日静脈内ワンショット投与後、7~10日間休薬する。  
この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。
- 2) 1日量、塩酸ドキシソルピシンとして20mg(0.4mg/kg)(力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2~3日間静脈内にワンショット投与後、7~10日間休薬する。  
この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。
- 3) 1日量、塩酸ドキシソルピシンとして20mg~30mg(0.4~0.6mg/kg)(力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。  
この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。
- 4) 総投与量は塩酸ドキシソルピシンとして500mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)以下とする。

乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 5) シクロホスファミドとの併用において、標準的な塩酸ドキシソルピシンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキシソルピシンとして60mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。  
この方法を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。また塩酸ドキシソルピシンの総投与量は500mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)以下とする。

子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 6) シスプラチンとの併用において、標準的な塩酸ドキシソルピシンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキシソルピシンとして60mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。また塩酸ドキシソルピシンの総投与量は500mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)以下とする。

悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 7) イホスファミドとの併用において、標準的な塩酸ドキシソルピシンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキシソルピシンとして20~30mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3~4週毎繰り返す。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。また塩酸ドキシソルピシンの総投与量は500mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)以下とする。  
本剤単剤では3)、4)に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合  
 8) シスプラチンとの併用において、標準的な塩酸ドキシルピシンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキシルピシンとして20mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。  
 なお、疾患、症状により適宜減量する。また塩酸ドキシルピシンの総投与量は500mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)以下とする。

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  
 9) 硫酸ピクリスチン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、標準的な塩酸ドキシルピシンの投与量及び投与方法は、1日量塩酸ドキシルピシンとして9mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3~4週毎繰り返す方法を1クールとする。  
 なお、年齢、症状により適宜減量する。また塩酸ドキシルピシンの総投与量は500mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)以下とする。

小児悪性固形腫瘍(ユウイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

10) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的な塩酸ドキシルピシンの投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日20~40mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間持続点滴1コース20~80mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)を24~96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)とする。

(2) 1日1回20~40mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)を静注または点滴静注1コース20~80mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、塩酸ドキシルピシンの総投与量は500mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)以下とする。

膀胱腫瘍の場合

11) 1日量、塩酸ドキシルピシンとして30mg~60mg(力価)を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg(力価)/mLになるように溶解し、1日1回連日または週2~3回膀胱腔内に注入する。

また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

(塩酸ドキシルピシンの膀胱腔内注入法)

ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、塩酸ドキシルピシン30mg~60mg(力価)を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg(力価)/mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1~2時間膀胱把持する。

※◇M-VAC療法

【効能・効果】

尿路上皮癌

【用法・用量】

メトトレキサート、硫酸ピンプラスチン及びシスプラチンとの併用において、通常、塩酸ドキシルピシンを日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>を1日目に投与した後、2日目に硫酸ピンプラスチン3mg/m<sup>2</sup>、塩酸ドキシルピシン30mg(力価)/m<sup>2</sup>及びシスプラチン70mg/m<sup>2</sup>

を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>及び硫酸ピンプラスチン3mg/m<sup>2</sup>を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、塩酸ドキシルピシンの総投与量は500mg(力価)/m<sup>2</sup>以下とする。

※※(用法・用量に関連する使用上の注意)

24時間持続静脈内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。

【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) 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
- 2) 肝障害又は腎障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 3) 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。]
- 4) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 5) 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、心筋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、心機能検査等)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、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用にも考慮すること。
- ※※2) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が500mg/m<sup>2</sup>を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること。また、胸部あるいは腹部に放射線療法を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるので特に注意すること。
- ※※3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生することがあるので注意すること。
- 4) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- ※※5) 24時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の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、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。
- 6) 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。
- 7) 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。

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
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
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

(全身投与例)

承認時及び副作用頻度調査において、1,196例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,103例(発現率 92.2%)で、3,516件であった。

主な副作用は脱毛737件(61.6%)、白血球減少519件(43.4%)、悪心・嘔吐513件(42.9%)、食欲不振475件(39.7%)、口内炎266件(22.2%)、血小板減少187件(15.6%)、貧血・赤血球減少175件(14.6%)、心電図異常145件(12.1%)であった。



### 〔膀胱腔内注入例〕

承認時及び副作用頻度調査において、919例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は327例(発現率 35.6%)で、796件であった。

主な副作用は膀胱刺激症状312件(33.9%)、発熱11件(1.2%)、食欲不振10件(1.1%)、白血球減少9件(1.0%)、萎縮膀胱、残尿感、脱毛各8件(0.9%)であった。

#### 1) 重大な副作用

- (1) 心筋障害、更に心不全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こと。また、総投与量が500mg/m<sup>2</sup>を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。
- (2) 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髓機能抑制及び出血があらわれることがあるので、定期的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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 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。
- (4) 膀胱腔内注入療法によって萎縮膀胱(0.9%)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、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。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
心臓	<b>心電図異常、頻脈</b>	不整脈、胸痛	
肝臓		肝障害	
腎臓		蛋白尿	
消化器	食欲不振、 <b>悪心・嘔吐</b> 、口内炎、下痢		
皮膚	<b>脱毛</b>	色素沈着	
精神神経系		倦怠感、頭痛	
泌尿器(膀胱時)	<b>頻尿、排尿痛</b> 、膀胱炎、血尿	残尿感	
呼吸器			気胸・血胸(肺転移症例)
過敏症		発疹	
その他	発熱	鼻出血	

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では特に心毒性、骨髓機能抑制があらわれやすく、また、本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### 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(ラット)で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に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。〔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

小児では、本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告があるため、治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。

なお、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。〔警告〕、「重要な基本的注意」の項(6)7)参照

#### 8. 適用上の注意

##### 1) 投与経路

- (1) 皮下、筋肉内投与はしないこと。
- (2) 腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与は避けること。

##### 2) 投与時

- (1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、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) 調製時

- (1) 本剤は溶解時のpHにより安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラルシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ(注射筒)を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。
- (2) 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、1mL以上で速やかに行うこと。〔微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなる。〕
- (3) 溶解後速やかに使用すること。

#### 9. その他の注意

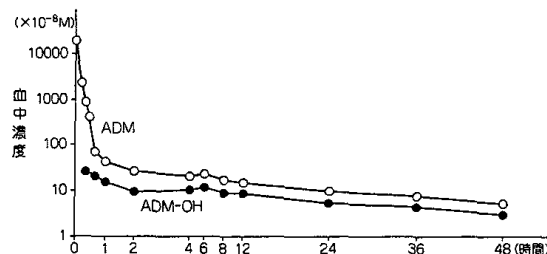
- 1) ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。
- 2) 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度(参考:欧州での試験成績)<sup>1)</sup>

癌患者8名にアドリアマイシン(ADM)50mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与した場合の未変化体(ADM)と活性代謝物アドリアマイシノール(ADM-OH)の血中濃度推移及び薬物速度論的パラメータは下記のとおりである。

(ただし、血中濃度推移は代表的患者の成績である。)



薬物速度論的パラメータ

半減期(hr)			CL	Vd	AUC <sub>0-∞</sub>
T <sub>1/2α</sub>	T <sub>1/2β</sub>	T <sub>1/2γ</sub>	(L/hr)	(L/kg)	(nmol·min/mL)
0.041	0.79	25.8	60.4	24.0	1.79
±0.02	±1.13	±11.4	±23.4	±12.0	±1.17

mean±S.D.

#### 2. 分布

● 体組織への分布(参考:ラットでのデータ)<sup>2)</sup>

ラットに3H-アドリアマイシン(2.3 μCi/mg)を静脈内投与し経時的に臓器内濃度を測定した。

臓器内濃度は脾臓>肺>腎臓>肝臓>心臓の順に高く、脳への分布は極めて少なかったが、他の臓器へは強く吸着され、持続的であった。

● 蛋白結合率

添加濃度(μg/mL)	0.1	1
血漿蛋白結合率(%)	83.0	83.9

#### 3. 代謝(参考:米国での試験データ)<sup>3)~5)</sup>

アドリアマイシンは、細胞内に存在するNADPH依存性のaldo-keto reductase及びmicrosomal glycosidaseによりそれぞれ adriamycinol と deoxyadriamycin aglycone を生じる。更に deoxyadriamycinol aglycone、demethyldeoxyadriamycinol aglycone に代謝され、硫酸、グルクロン酸抱合体を形成する。なお、adriamycinol は未変化体よりも弱い活性を有する。また、代謝物は投与後速やかに血中に出現し、肝機能障害を有する患者では未変化体及び代謝物の血中濃度が肝機能障害のない患者に比して高く、かつ持続することが認められている。



4. 排泄(参考:イタリアでの試験成績)<sup>6)</sup>

癌患者7名に<sup>3</sup>H-アドリアマイシン 0.5mg/kgを静脈内投与し、尿中及び糞中の放射能を測定したところ、尿中排泄は最初の24時間で投与量の11.5%、次の24時間で3.5%が排泄され、7日間の総排泄率は22.7%であった。また、糞中への7日間の総排泄率は14~45%であった。

【臨床成績】

全国29施設における単独使用例448例中190例(42.4%)に臨床効果が認められた。疾患別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率はKarnofsky判定基準の「0-C」以上、日本癌治療学会判定基準及び腫瘍縮小効果に自覚症状の改善を加味した施設毎の判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。<sup>7)~9)</sup>

(医薬品申請時資料, 1973年)

膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入法においては、膀胱鏡所見に基づき腫瘍縮小効果の統一基準を設定し、50%以上の腫瘍縮小を有効例として算定した。<sup>10)11)</sup> (効能・効果追加申請時資料, 1978年)

また、骨肉腫においては肺転移に対する効果をKarnofsky判定基準の「1-A」以上を有効例として算定した。<sup>12)~14)</sup>

(効能・効果追加申請時資料, 1981年)

対象疾患	有効率(有効例/群価例)	対象疾患	有効率(有効例/群価例)
リンパ肉腫	46.7% ( 7/15)	結腸癌	22.2% ( 2/ 9)
細網肉腫	23.1% ( 6/26)	肝臓癌	16.7% ( 1/ 6)
ホジキン病	40.0% ( 2/ 5)	膵臓癌	40.0% ( 2/ 5)
肺癌	34.2% (25/73)	乳癌	50.0% (10/20)
胃癌	29.7% (22/74)	膀胱腫瘍	59.3%(102/172)
胆のう・胆管癌	60.0% ( 3/ 5)	骨肉腫	25.9% ( 7/27)
直腸癌	9.1% ( 1/11)		

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性<sup>15)16)</sup>

移植癌に対して広い抗癌スペクトラムを有し、Ehrlich ascites carcinoma, Sarcoma180, Hepatoma MH-134, Lymphoma 6C3HED・OG, L-1210, 吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果を示す。

また、本剤はマイトマイシンC、5-FU等の他剤に耐性となった吉田肉腫に対しても抗腫瘍効果を示した。

2. 作用機序<sup>17)18)</sup>

腫瘍細胞のDNAとcomplexを形成することによって、DNA polymerase反応、RNA polymerase反応を阻害し、DNA、RNAの双方の生合成を抑制することによって抗腫瘍効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

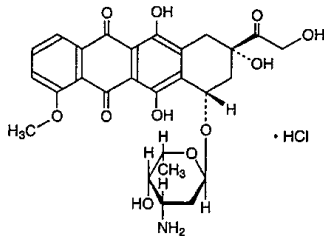
一般名: 塩酸ドキシソルピシン Doxorubicin Hydrochloride

慣用名: アドリアマイシン Adriamycin

化学名: (2S,4S)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyloxy)-2-hydroxyacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,5,12-trihydroxy-7-methoxynaphthacene-6,11-dione monohydrochloride

分子式: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>11</sub>·HCl=579.98

化学構造式:



性状: 赤だいたい色の結晶性の粉末である。

溶解性: 水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

分配係数: logP<sub>oct</sub>=1.4

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】  
10瓶

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)	(文献請求No.)
1) K. Mross, et al.: J. of Clin. Oncol., 6, (3), 517, (1988)	009-359
2) 根岸朝治, 他: 基礎と臨床, 7, (3), 425, (1973)	011-962
3) S. Takanashi, et al.: Drug Metab. Disp., 4, (1), 79, (1976)	001-279
4) R. Benjamin, et al.: Cancer Research, 37, 1416, (1977)	001-280
5) R. Benjamin, et al.: Cancer Chemotherapy Reports, 58, (2), 271, (1974)	001-281
6) G. Di Fronzo, et al.: Biomedicine, 19, 169, (1973)	003-108
7) 小川一誠, 他: 癌の臨床, 18, (11), 806, (1972)	002-325
8) 横山正和, 他: 癌の臨床, 20, (7), 536, (1974)	002-321
9) 伊勢 孝, 他: 小児科診療, 37, (5), 576, (1974)	002-315
10) 宇山 健, 他: 西日本泌尿器科, 39, (6), 916, (1977)	002-303
11) 塚田吉信, 他: 癌と化学療法, 5, (suppl. 1), 275, (1978)	002-304
12) 山脇慎也, 他: 癌の臨床, 22, (11), 848, (1976)	002-293
13) 阿部光俊, 他: 整形外科, 27, (2), 119, (1976)	002-292
14) 前山 巖, 他: 癌と化学療法, 7, (10), 1832, (1980)	001-719
15) 北浦晴三, 他: Jap. J. of Antibiotics, XXV, (2), 65, (1972)	002-313
16) 太田和雄, 他: 医学のあゆみ, 91, (4), 161, (1974)	001-355
17) A. Di Marco: Cancer Chemother. Rep., 6, (2), 91, (1975)	001-813
18) 根岸朝治, 他: 薬学雑誌, 93, (11), 1498, (1973)	002-326

(文献請求先)

協和発酵工業株式会社 医薬品情報センター  
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1  
電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150  
FAX 03 (3282) 0102  
受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造発売元  
協和発酵工業株式会社  
東京都千代田区大手町1-6-1  
提携  
ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7



EB

