

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(1998年9月)に準拠して作成

ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤

毒薬、処方箋医薬品

ナベルビン[®]注 10
ナベルビン[®]注 40
 Navelbine[®] Injection

剤形	注射剤
規格・含量	ナベルビン注10: 1瓶1mL中 ビノレルビン酒石酸塩13.85mg (ビノレルビンとして10mg) ナベルビン注40: 1瓶4mL中 ビノレルビン酒石酸塩55.4mg (ビノレルビンとして40mg)
一般名	和名: ビノレルビン酒石酸塩 洋名: Vinorelbine ditartrate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 販売年月日	輸入承認年月日: 1999年 3月12日 薬価基準収載年月日: 1999年 5月 7日 販売年月日: 1999年 5月24日
開発・製造 輸入・販売 提携・販売会社名	製造販売元: 協和キリン株式会社 提携: ピエール ファーブル メディカメン-CNRS (フランス) 製造元: ピエール ファーブル メディカメン (フランス)
担当者の連絡先 電話番号 FAX番号	

整理番号

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

自由にご利用ください

本IFは2019年7月改訂の添付文書(第15版)の記載に基づき改訂した。

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

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、IF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IF記載要領が策定された。

2. IFとは

IF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IFの記載事項とはならない。

3. IF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る。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。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF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「IF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IFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF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IFの内容を充実させ、IF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IF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

1. 概要に関する項目	1
2. 名称に関する項目	3
3. 有効成分に関する項目	4
4. 製剤に関する項目	6
5. 治療に関する項目	10
6. 薬効薬理に関する項目	15
7. 薬物動態に関する項目	18
8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
9. 非臨床試験に関する項目	33
10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	36
11. 文献	37
12. 参考資料	39

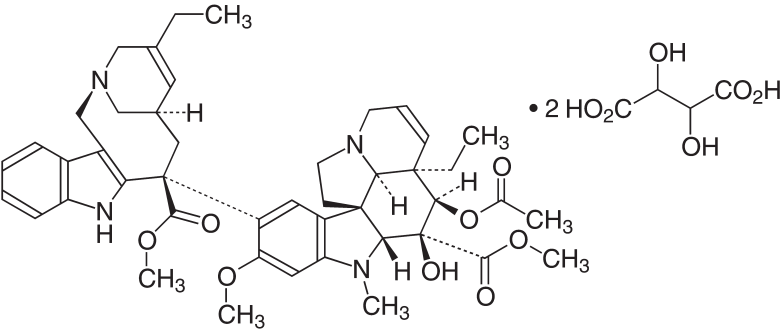
1. 概要に関する項目

開 発 の 経 緯	<p>ナベルピンは、マダガスカル島のニチニチソウの茎、葉、根から抽出された成分から半合成されたビンカアルカロイドである。</p> <p>ニチニチソウの葉から単離されたビンブラスチン、ビンクリスチン等のビンカアルカロイドは、固形癌や白血病に対して強い抗腫瘍効果を示す薬剤として臨床応用されている。しかし、これらのアルカロイドの精製には大量の原料を必要とするため、化学合成による製法改良の試みが続けられていた。1979年にフランス・国立科学研究センターのP. Potierらは、化学合成により従来のビンカアルカロイドと同じビンドリ構造を有するが、カタランチン部分の骨格が異なるナベルピンを精製した。</p> <p>その後、ナベルピンの抗腫瘍活性は従来のビンカアルカロイドと同等以上であること、一方、神経軸索に対する作用は他のビンカアルカロイドに比べて軽度であることが、G.Matheらによって確認された。</p> <p>ナベルピンの臨床試験は、非小細胞肺癌、乳癌等を対象に実施された。フランスでは1989年4月に非小細胞肺癌の適応で認可を受け、その後1991年4月に乳癌の適応が追加された。</p> <p>国内はフランスでの開発が進行中であった1988年に導入され、第Ⅰ相試験が1988年4月より開始された。以下に主な国内における臨床試験の経緯を記す。</p> <p>非小細胞肺癌に対する早期第Ⅱ相試験（1989年4月～1990年5月）、後期第Ⅱ相試験（1990年4月～1991年8月）により、単剤投与で再現性を持って高い奏効率を示すことが確認された。</p> <p>その後、ナベルピン+シスプラチン+マイトマイシンC 3剤併用第Ⅰ～Ⅱ相試験（1993年12月～1996年3月）、ビンデシン+シスプラチン+マイトマイシンCを対象群とする3剤併用後期第Ⅱ相比較試験（1996年8月～1997年8月）が実施され、ナベルピンを含む3剤併用療法は対象群に比べて有意に高い奏効率を示した。</p> <p>これらの成績に基づき、1999年3月12日に非小細胞肺癌に対する効能・効果が承認された。</p> <p>一方、乳癌領域に関しては、単剤による早期第Ⅱ相臨床試験（1989年4月～1991年11月）、後期第Ⅱ相臨床試験〔Ⅰ〕（1991年10月～1993年10月）、後期第Ⅱ相臨床試験〔Ⅱ〕（1996年12月～1999年9月）が行われ、更にナベルピン+5-FUの2剤併用第Ⅰ相臨床試験（1994年11月～1998年3月）、ナベルピン+アドリアマイシン+サイクロホスファミドの3剤併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（1995年6月～1999年3月）がそれぞれ行われた。これらの結果を踏まえ、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による既治療例を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験Ⅲ（2001年10月～2003年9月）が実施され、標準的治療施行後の症例に対しても高い奏効率を示すことが報告された。</p> <p>この成績に基づき、2005年5月に手術不能又は再発乳癌に対する効能・効果が追加承認された。また、2005年3月11日をもって本剤の再審査期間が終了し、同年6月上旬に再審査申請を行い、再審査結果が2008年10月3日付で通知され、「効能・効果」及び「用法・用量」は従来からの承認のとおりに認められた。</p>
-----------	--

製品の特徴及び有用性

1. 世界的に用いられている新規のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤であり、非小細胞肺癌及び手術不能又は再発乳癌に対して高い効果が期待できる。
2. 非小細胞肺癌に対する単剤での奏効率は27.4% (68/248)、そのうち化学療法初回治療例に対しては30.6% (68/222) を示した。また、化学療法初回治療例を対象としたシスプラチン、マイトマイシンCとの3剤併用での奏効率は58.6% (58/99) であった。
進行・再発乳癌におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の既治療例に対する単剤での奏効率は20.0% (10/50) であった。そのうち、肺転移症例には20.8% (5/24)、肝転移症例には15.4% (2/13)、リンパ節転移症例には17.4% (4/22) の奏効率を示した。(国内の第Ⅱ相臨床試験より)
3. 有糸分裂微小管に対する作用を保ちつつ、軸索微小管に及ぼす影響が軽減されていることが基礎実験で確認されている。(in situ)
4. ビンカアルカロイドに特有の神経毒性の発現率は、知覚異常・腱反射減弱 (10.3%)、筋力低下 (1.0%)、筋肉痛 (0.5%) 等であった。
5. 承認時 (効能追加承認時を含む) において、809例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は791例 (発現率97.8%) であった。
主な副作用は骨髄抑制 [白血球減少92.6% (735/794)、好中球減少90.6% (685/756)、血色素量低下73.7% (588/798)、赤血球減少73.4% (586/798)、血小板減少15.0% (120/798)]、食欲不振52.0% (421/809)、全身倦怠感40.3% (326/809)、脱毛26.9% (217/807)、嘔気26.5% (214/809)、発熱25.9% (209/808)、嘔吐21.4% (173/809)、静脈炎18.7% (151/809)、口内炎15.2% (123/809)、便秘13.8% (112/809)、下痢12.5% (101/808)、知覚異常・腱反射減弱12.2% (97/798) 等であった。
非小細胞肺癌に対する使用成績調査において、2,441例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は2,305例 (発現率94.4%) であった。
主な副作用は骨髄抑制 [白血球減少81.7% (1,994/2,441)、好中球減少72.3% (1,765/2,441)、赤血球減少 58.5% (1,428/2,441)、血色素量低下53.5% (1,307/2,441)、血小板減少32.9% (804/2,441)]、嘔気24.1% (589/2,441)、食欲不振17.9% (438/2,441)、嘔吐11.1% (272/2,441)、静脈炎12.5% (304/2,441) 等であった。(再審査終了時)
手術不能又は再発乳癌に対する特定使用成績調査 (調査期間：2006年1月16日～2008年3月31日) において、763例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は551例 (発現率72.2%) であった。
主な副作用は骨髄抑制 [白血球減少56.4% (430/763)、好中球減少39.6% (302/763)、血色素量低下20.1% (153/763)、赤血球減少18.2% (139/763)、血小板減少7.1% (54/763)]、静脈炎 [注射部位血管炎3.7% (28/763)、注射部位疼痛2.4% (18/763)、注射部位静脈炎2.1% (16/763)]、悪心6.4% (49/763)、発熱4.3% (33/763)、倦怠感3.9% (30/763)、嘔吐2.4% (18/763)、食欲不振2.2% (17/763) 等であった。(再審査終了以降)
また、重大な副作用として(1) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(84.4%)、好中球減少(75.8%)、貧血 (74.1%)、血小板減少 (28.5%) 等の骨髄機能抑制、(2) 間質性肺炎 (1.4%)、肺水腫 (0.1%未満)、(3) 気管支痙攣 (0.1%未満)、(4) 麻痺性イレウス (0.4%)、(5) 心不全 (0.1%)、心筋梗塞 (0.1%未満)、狭心症 (0.1%未満)、(6) ショック (0.1%未満)、アナフィラキシー (0.1%未満)、(7) 肺塞栓症、(8) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (0.1%)、(9) 急性腎障害 (0.2%)、(10) 急性膀胱炎 (0.1%未満) の報告がある。

2. 名称に関する項目

販売名	<p>和名：ナベルピン注10、ナベルピン注40 洋名：Navelbine Injection 名称の由来：ナベルピンの構造的特徴を示す名称に由来している。 [Navelbineと構造上類似するVinblastineをもとに名付けられた別名5'-Nor-anhydro-vinblastineとvinblastineの別名であるVincalukoblastine (VLB) との合成による]</p>
一般名(命名法)	<p>和名：ビノレルピン酒石酸塩 (JAN) 洋名：Vinorelbine ditartrate (JAN) Vinorelbine [フリー体] (INN)</p>
構造式又は示性式	<p>化学構造式：</p> 
分子式及び分子量	<p>分子式：C₄₅H₅₄N₄O₈·2C₄H₆O₆ 分子量：1079.11</p>
化学名	<p>(+)-Methyl (3aR, 4R, 5S, 5aR, 10bR, 13aR)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(2R, 6R, 8S)-4-ethyl-1, 3, 6, 7, 8, 9-hexahydro-8-methoxycarbonyl-2, 6-methano-2H-azecino [4, 3-b] indol-8-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a, 4, 5, 5a, 6, 11, 12, 13a-octahydro-1H-indolizino [8, 1-cd] carbazole-5-carboxylate ditartrate</p>
慣用名、別名、略号、記号番号	<p>略号：VNR, VRB, NVB等 開発時治験番号：KW-2307 なお、Navelbineは販売名であるが、慣用名的にも用いられている。</p>
CAS登録番号	<p>71486-22-1 [Vinorelbine (フリー体)]</p>

3. 有効成分に関する項目

物理化学的性質	外 観・性 状	白色～微黄白色の粉末で、においはない。																																																																							
	溶 解 性	水、メタノール、無水エタノールに極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、エーテル、ヘキサンにはほとんど溶けない。またpH4以下では極めて水に溶けやすいが、pH7以上では急激な溶解度の低下が認められた。																																																																							
		各種溶媒に対するピノレルビン酒石酸塩の溶解度																																																																							
		溶 媒					溶 媒																																																																		
		溶解度 (mg/mL)					溶解度 (mg/mL)																																																																		
		水	≥ 1,000				無水エタノール	≥ 1,000																																																																	
		Britton -Robinson 緩衝液	pH2	≥ 1,000			氷酢酸	≥ 1,000																																																																	
	pH4		≥ 1,000			アセトン	110																																																																		
	pH5		520			アセトニトリル	71																																																																		
	pH6		22			<i>n</i> -オクタノール	2.6																																																																		
	pH7		3.2			酢酸エチル	1.6																																																																		
		pH10	0.019			エーテル	0.056																																																																		
	生理食塩液	≥ 1,000				ヘキサン	0.004																																																																		
	メタノール	≥ 1,000																																																																							
	吸 湿 性	重量増加率測定試験により、本剤は吸湿性の高い物質であることが確認された。																																																																							
	融点 (分解点)、 沸点、凝固点	明確な融点はないが、約190℃で赤褐色に変色し、約240℃で液化した。																																																																							
	酸塩基解離定数	pKa1'=5.8, pKa2'=8.2																																																																							
	分 配 係 数	<i>n</i> -オクタノールと各種pHのBritton-Robinson緩衝液により、フラスコシェイキング法で検討した結果を以下に示す。 なお薬剤の含量はHPLC法により測定し、分配係数を算出した。																																																																							
		pH	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																																														
		logP'oct	-2.49	-1.90	-0.50	0.84	1.85	2.76	3.46	4.20	4.62																																																														
	その他の主な示性値	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +17.0° (脱水物に換算したもの0.5g、水、50mL、100mm)																																																																							
	有効成分の安定性	<p>1) 苛酷試験 温度(40℃×30日)、光(白色蛍光1,000Lux×3ヵ月)、湿度(20℃, 75%RH×21日)における苛酷試験では、空気中において不安定であるが、アルゴン中では安定であることが確認された。</p> <p>2) 長期保存試験 5℃, 42ヵ月間、アルゴン置換、密封における長期保存試験では安定であった。</p> <p>3) 加速試験 20℃, 6ヵ月間、アルゴン置換、密封における加速試験では安定であった。</p> <p>●原薬の安定性 試験データ</p> <p>1) 苛酷試験 (1) 加温試験</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">保存条件</th> <th rowspan="2">保存形態</th> <th rowspan="2">ロットNo.</th> <th rowspan="2">試験項目</th> <th colspan="4">保存期間</th> </tr> <tr> <th>試験開始時</th> <th>7日</th> <th>15日</th> <th>30日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="9">40℃ 暗所</td> <td rowspan="9">無色瓶 密封 アルゴン置換</td> <td rowspan="3">RU12</td> <td>外観</td> <td>微黄白色の粉末</td> <td>変化なし</td> <td>変化なし</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>3.63</td> <td>3.62</td> <td>3.61</td> <td>3.61</td> </tr> <tr> <td>含量残存率</td> <td>100.0%</td> <td>99.3%</td> <td>99.0%</td> <td>99.2%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">RU13</td> <td>外観</td> <td>微黄白色の粉末</td> <td>変化なし</td> <td>変化なし</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>3.59</td> <td>3.57</td> <td>3.57</td> <td>3.56</td> </tr> <tr> <td>含量残存率</td> <td>100.0%</td> <td>99.6%</td> <td>100.1%</td> <td>99.8%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">RU15</td> <td>外観</td> <td>微黄白色の粉末</td> <td>変化なし</td> <td>変化なし</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>3.61</td> <td>3.59</td> <td>3.59</td> <td>3.59</td> </tr> <tr> <td>含量残存率</td> <td>100.0%</td> <td>99.3%</td> <td>100.4%</td> <td>99.1%</td> </tr> </tbody> </table>										保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間				試験開始時	7日	15日	30日	40℃ 暗所	無色瓶 密封 アルゴン置換	RU12	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	pH	3.63	3.62	3.61	3.61	含量残存率	100.0%	99.3%	99.0%	99.2%	RU13	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	pH	3.59	3.57	3.57	3.56	含量残存率	100.0%	99.6%	100.1%	99.8%	RU15	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	pH	3.61	3.59	3.59	3.59	含量残存率	100.0%	99.3%	100.4%	99.1%
保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間																																																																					
				試験開始時	7日	15日	30日																																																																		
40℃ 暗所	無色瓶 密封 アルゴン置換	RU12	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし																																																																		
			pH	3.63	3.62	3.61	3.61																																																																		
			含量残存率	100.0%	99.3%	99.0%	99.2%																																																																		
		RU13	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし																																																																		
			pH	3.59	3.57	3.57	3.56																																																																		
			含量残存率	100.0%	99.6%	100.1%	99.8%																																																																		
		RU15	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし																																																																		
			pH	3.61	3.59	3.59	3.59																																																																		
			含量残存率	100.0%	99.3%	100.4%	99.1%																																																																		

有効成分の安定性

(2) 露光試験

保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間			
				試験開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
5℃ 1,000Lux	無色瓶 密封 アルゴン置換	RU12	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.63	3.60	3.63	3.62
			含量残存率	100.0%	101.2%	99.5%	100.2%
		RU13	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.59	3.56	3.59	3.58
			含量残存率	100.0%	101.1%	100.2%	100.9%
		RU15	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.61	3.59	3.61	3.60
			含量残存率	100.0%	101.6%	100.1%	100.8%

(3) 加湿試験

保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間			
				試験開始時	7日	14日	21日
20℃ 75%RH 暗所	無色瓶 瓶開放	RU12	外観	微黄白色の粉末	微黄色	微黄色	黄色
			pH	3.63	3.58	3.58	3.53
			含量残存率	100.0%	98.9%	95.2%	75.0%
		RU13	外観	微黄白色の粉末	微黄色	帯黄色	黄色
			pH	3.59	3.55	3.52	3.49
			含量残存率	100.0%	98.0%	81.6%	61.0%
		RU15	外観	微黄白色の粉末	微黄色	微黄色	黄色
			pH	3.61	3.56	3.55	3.50
			含量残存率	100.0%	98.8%	93.3%	68.6%

→ 苛酷試験の結果から、空気（酸素）に対して不安定な物質であることが確認された。

2) 長期保存試験

保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間					
				試験開始時	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	42ヵ月
5℃ 暗所	無色瓶 密封 アルゴン置換	RU12	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.63	3.61	3.60	3.60	3.65	3.61
			含量残存率	100.0%	100.7%	100.4%	100.3%	99.7%	100.1%
		RU13	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.59	3.57	3.56	3.56	3.61	3.57
			含量残存率	100.0%	101.2%	101.2%	100.9%	99.6%	100.3%
		RU15	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.61	3.60	3.59	3.59	3.64	3.59
			含量残存率	100.0%	101.3%	100.5%	100.6%	100.5%	100.2%

3) 加速試験

保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間			
				試験開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
20℃ 暗所	無色瓶 密封 アルゴン置換	RU12	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.63	3.62	3.60	3.62
			含量残存率	100.0%	99.5%	100.0%	100.3%
		RU13	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.59	3.57	3.56	3.57
			含量残存率	100.0%	100.6%	99.7%	101.0%
		RU15	外観	微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.61	3.60	3.59	3.60
			含量残存率	100.0%	100.4%	99.8%	101.0%

有効成分の確認試験法

- 1) 呈色反応
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法
- 3) 酒石酸塩の定性反応 (3)

有効成分の定量法

電位差滴定法

製剤の各種条件下における安定性

3) 加速試験

加速試験(20℃×6ヵ月)では、17-Deacetyl体のわずかな生成を認めたが(但し、規格限度値内の変動)、他の試験項目において目立った変化は認められなかった。

●製剤の安定性試験データ

1) 苛酷試験

(1) 加温試験

保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間			
				試験開始時	7日	15日	30日
40℃ 暗所	無色瓶 密封	1006	外観	微黄色澄明	黄味を増した	黄味を増した	黄味を増した
			pH	3.55	3.55	3.56	3.56
			含量残存率	100.0%	99.2%	98.7%	98.6%
		1007	外観	微黄色澄明	黄味を増した	黄味を増した	黄味を増した
			pH	3.59	3.59	3.60	3.60
			含量残存率	100.0%	99.2%	98.9%	98.9%
		1008	外観	微黄色澄明	黄味を増した	黄味を増した	黄味を増した
			pH	3.54	3.54	3.55	3.55
			含量残存率	100.0%	99.0%	99.3%	99.7%

(2) 露光試験

保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間			
				試験開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
5℃ 1,000Lux	無色瓶 密封	1006	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.55	3.54	3.56	3.55
			含量残存率	100.0%	101.2%	100.5%	99.9%
		1007	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.59	3.58	3.61	3.59
			含量残存率	100.0%	100.5%	99.5%	99.3%
		1008	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.54	3.53	3.55	3.54
			含量残存率	100.0%	100.0%	99.8%	98.7%

(3) サイクルテスト

保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間				
				試験開始時	1回	2回	3回	4回
-20℃⇄25℃* 暗所	無色瓶 密封	1006	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.55	3.48	3.52	3.52	3.51
			含量残存率	100.0%	99.8%	100.7%	101.5%	100.4%
		1007	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.59	3.51	3.56	3.56	3.55
			含量残存率	100.0%	100.2%	100.6%	101.7%	100.3%
		1008	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.54	3.46	3.51	3.51	3.50
			含量残存率	100.0%	99.3%	100.5%	101.7%	100.1%

*-20℃の冷凍庫に7日間、25℃の恒温器に7日間保存で1サイクル

→ 苛酷試験の結果、高温・光により軽度であるが分解が促進されることが確認された。

2) 長期保存試験

保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間					
				試験開始時	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	42ヵ月
5℃ 暗所	無色瓶 密封	1001	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.53	3.57	3.54	3.54	3.54	3.54
			含量残存率	100.0%	101.6%	99.7%	100.8%	99.6%	99.7%
		1002	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.54	3.57	3.54	3.54	3.54	3.54
			含量残存率	100.0%	101.2%	98.6%	100.4%	99.6%	99.5%
		1003	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.53	3.61	3.58	3.58	3.58	3.57
			含量残存率	100.0%	100.6%	99.2%	101.1%	99.5%	99.2%

→ 長期保存試験の結果、5℃及び暗所で3年間安定であると判断された。

製剤の各種条件下における安定性

3) 加速試験

保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間			
				試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
20℃ 暗所	無色瓶 密封	1001	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.53	3.55	3.55	3.58
			含量残存率	100.0%	100.5%	99.8%	100.7%
		1002	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.54	3.55	3.55	3.58
			含量残存率	100.0%	100.1%	99.5%	99.9%
		1003	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.53	3.59	3.59	3.61
			含量残存率	100.0%	99.6%	99.4%	100.8%

溶解後の安定性

該当しない。

(参考)

希釈後の安定性の試験結果は下表の通りである。いずれの条件下においても外観、pHに変化はなく、残存率もほぼ100%であった。

保存条件	希釈液 (40mg 製剤 /)	試験項目	保存期間				
			直後	1 日	7 日	14 日	30 日
室温・散光	生理食塩液 50mL	外観	無色澄明	-	-	-	-
		pH	3.56	3.59	3.62	3.59	3.59
		残存率(%)	100.0	102.8	101.3	102.0	101.4
室温・遮光		外観	無色澄明	-	-	-	-
		pH	3.56	3.58	3.62	3.60	3.60
		残存率(%)	100.0	102.7	102.1	102.3	102.2
5℃・遮光		外観	無色澄明	-	-	-	-
		pH	3.56	3.58	3.82	3.58	3.60
		残存率(%)	100.0	102.6	100.7	103.7	100.0
室温・散光	5%ブドウ糖液 50mL	外観	無色澄明	-	-	-	-
		pH	3.72	3.76	3.80	3.77	3.77
		残存率(%)	100.0	103.1	103.4	104.0	102.7
室温・遮光		外観	無色澄明	-	-	-	-
		pH	3.72	3.76	3.82	3.76	3.78
		残存率(%)	100.0	103.9	102.1	103.4	100.5
5℃・遮光		外観	無色澄明	-	-	-	-
		pH	3.72	3.77	3.80	3.77	3.76
		残存率(%)	100.0	102.3	102.4	102.2	103.0

(-) : 変化なし

他剤との配合変化^{(62), (63)}
(物理化学的变化)

- 輸液中での配合安定性 (室温・散光下、24時間)
各種輸液について本剤の配合安定性を検討した結果、いずれの輸液中においても外観、pH、ビノレルビンの含量にほとんど変化がみられず、本剤は輸液中で安定であることが確認されている。
- 生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液をベースとした他の注射剤との配合変化(室温・散光下、3時間)
生理食塩液100mLあるいは5%ブドウ糖注射液100mLにそれぞれ市販注射剤41品目(抗悪性腫瘍剤17種、抗菌性抗生物質15種、副腎皮質ホルモン剤3種、制吐剤3種、その他3種)と本剤(40mg/4mL)1瓶容量を混合し配合変化を検討した。
配合直後から外観変化がみられたものはスルペラゾン静注用、ベスコール静注用、ソル・メドロール静注用500mg、フトラフル注の4品目で、フトラフル注との配合ではビノレルビンの含量も低下した。また、経時的に外観変化がみられたものはメイロン静注8.4%のみであった。
- 他の抗悪性腫瘍剤との配合変化 (25℃・散光下、24時間)
本剤(40mg/4mL)1瓶と7種の抗悪性腫瘍剤について別途配合変化を検討した結果、マイトマイシンCとの配合(注射用水100mL中)ではマイトマイシンCの力価が著明に低下した。また、プラトシン注(生理食塩液500mL中)との配合ではシスプラチンの含量が低下したが24時間で90%以上に維持されていた。5-FU注250協和(生理食塩液100mL中)との配合では配合直後から微粒子の出現がみられた。

8. 適用上の注意

1) 薬液の調製

- (2) 他の注射剤と配合した場合ビノレルビンが析出するおそれがあるので、原則として他の注射剤との同時混合投与を避けること。

電解質の濃度	該当しない。
混入する可能性のある夾雑物	製造工程由来：ロイロシン、5'-ノルロイロシン等 苛酷条件由来（分解物）：15, 16-エポキシ体、17-脱アセチル体、Nb'-オキシド体等
生物学的試験法	該当しない。
製剤中の有効成分の確認試験法	呈色反応
製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
力 価	該当しない。
容器の材質	無色透明なガラス製瓶（ブチルゴム製の栓をアルミニウム固定）
その他	

5. 治療に関する項目

<p>効 能 ・ 効 果</p>	<p>非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>手術不能又は再発乳癌の場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。 2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。 3. 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。 <p>〔解説〕</p> <p>乳癌領域の効能・効果追加承認取得のために、国内で実施された臨床試験のうち、追加承認の根拠となった後期第2相臨床試験の対象患者が、乳癌に対するアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による既治療例であったこと、及び類薬の効能・効果との整合性の観点から、効能・効果は「手術不能又は再発乳癌」とし、「効能・効果に関連する使用上の注意」を付すことにより、本剤の乳癌化学療法における位置付けを明確にした。</p>
<p>用 法 ・ 用 量</p>	<p>非小細胞肺癌の場合</p> <p>通常、成人にはビノレルビンとして1回20～25mg/m²を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m²とする。</p> <p>手術不能又は再発乳癌の場合</p> <p>通常、成人にはビノレルビンとして1回25mg/m²を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 投与前の白血球数が2,000/mm³未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm³以上に回復するのを待って投与する。 2. 本剤をあらかじめ約50mLの日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。なお、投与後は補液等により、薬液を十分洗い流すこと。 <p>〔解説〕</p> <p>手術不能又は再発乳癌における用法・用量は、追加承認の根拠となった後期第2相臨床試験の投与スケジュールと同一の設定である。又、単一用量での検討であったことから、適宜減量することとした。手術不能又は再発乳癌における用法・用量は、既に承認されていた非小細胞肺癌の用法・用量と異なる設定となるため、区別して記載した。</p>
<p>臨 床 成 績^{1)～13)}</p>	<p>1. 単剤投与による第Ⅰ相試験（用量反応探索試験）¹⁾</p> <p>対 象</p> <p>各種悪性腫瘍患者40例（PS 0～3の肺癌、乳癌、胃癌、悪性リンパ腫患者等）</p> <p>投与方法</p> <p>各投与量群で3例以上を検討し、安全性を確認しながらステップアップした。</p> <p>単回投与：10, 20, 25, 30, 35mg/m² 静脈内投与</p> <p>反復投与：10, 20, 25, 30mg/m² 静脈内投与、毎週1回を4回</p> <p>結 果</p> <p>用量規制因子は白血球減少、好中球減少であり、最大許容量は単回投与30mg/m²、反復投与25mg/m²であった。これらの成績から早期第Ⅱ相試験における推奨用量は20～25mg/m²（毎週1回を4回以上反復投与）とされた。</p>

<p>効 能 ・ 効 果</p>	<p>非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>手術不能又は再発乳癌の場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。 2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。 3. 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。 	
<p>用 法 ・ 用 量</p>	<p>非小細胞肺癌の場合</p> <p>通常、成人にはビノレルビンとして1回20～25mg/m²を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m²とする。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 投与前の白血球数が2,000/mm³未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm³以上に回復するのを待って投与する。 2. 本剤をあらかじめ約50mLの日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。なお、投与後は補液等により、薬液を十分洗い流すこと。 	<p>手術不能又は再発乳癌の場合</p> <p>通常、成人にはビノレルビンとして1回25mg/m²を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>

2. 非小細胞肺癌

1) 単剤投与

(1) 早期第Ⅱ相試験(用量反応探索試験)²⁾

対 象

非小細胞肺癌患者 (PS 0~3)

投与方法

各投与群で20例以上を検討し、安全性を確認しながらステップアップした。

20, 25mg/m² 静脈内投与、毎週1回を4回以上

総合効果

本試験において、20mg/m²投与群では16.1%(5/31)、25mg/m²投与群では20.5%(8/39)の奏効率が得られ、奏効例はすべて初回化学療法例であった。

投与量	化学療法歴	症例数	PR	NC	PD	評価不能	奏効率	奏効期間中央値 (最小~最大)
20mg/m ²	なし	23	5	10	4	4	21.7%	43日 (29~84日)
	あり	8	0	6	2	0	0.0%	
	計	31	5	16	6	4	16.1%	
25mg/m ²	なし	21	8	7	3	3	38.1%	84.5日 (49~166日)
	あり	18	0	14	2	2	0.0%	
	計	39	8	21	5	5	20.5%	

なお、奏効例における50%以上の腫瘍縮小が認められるまでの期間及び投与回数の中央値(最小~最大)は20mg/m²投与群では37日(23~71日)、5回(4~8回)、25mg/m²投与群では39.5日(17~76日)、5回(2~8回)であった。

(2) 後期第Ⅱ相試験(検証的試験)³⁾

対 象

手術及び放射線療法が不能な非小細胞肺癌患者(PS 0~2の初回化学療法例)

投与方法

25mg/m² 静脈内投与、毎週1回を4回以上

総合効果

本試験において、30.7%(23/75)の奏効率が得られた。

症例数	PR	NC	PD	評価不能	奏効率	奏効期間中央値(最小~最大)
75	23	38	8	6	30.7%	71日(32~210日)

なお、組織型別の奏効率は扁平上皮癌36.4%(8/22)、腺癌26.7%(12/45)、大細胞癌28.6%(2/7)、臨床病期別にはⅢB期33.3%(5/15)、Ⅳ期32.1%(17/53)であった。また、奏効例における50%以上の腫瘍縮小が認められるまでの期間及び投与回数の中央値(最小~最大)はそれぞれ37日(8~78日)、4回(1~8回)であった。

(3) ビンデシンと比較する後期第Ⅱ相試験(無作為化非盲検比較試験)^{4),5)}

対 象

非小細胞肺癌患者(臨床病期ⅢB~Ⅳ, PS 0~2の初回治療例)

投与方法

ナベルビン群: ナベルビン25mg/m² 静脈内投与、毎週1回を4回以上

ビンデシン群: ビンデシン3mg/m² 静脈内投与、毎週1回を4回以上

総合効果

本試験において、ナベルビン群では31.1%(32/103)、ビンデシン群では9.2%(9/98)の奏効率が得られ、ナベルビン群で有意に高かった。

群	症例数	PR	NC	PD	評価不能	奏効率	奏効期間中央値 (最小~最大)	奏効率の 比較検定
ナベルビン群	103	32	56	13	2	31.1%	87.5日 (29~233日)	χ ² 検定: p<0.001
ビンデシン群	98	9	61	26	2	9.2%	44日 (28~225日)	

ナベルビン群における組織型別の奏効率は扁平上皮癌12.1%(4/33)、腺癌39.3%(24/61)、大細胞癌37.5%(3/8)、臨床病期別にはⅢB期35.0%(14/40)、Ⅳ期28.6%(18/63)であった。

		ナベルビン群	ビンデシン群
組織型	扁平上皮癌	12.1% (4/33)	10.3% (3/29)
	腺癌	39.3% (24/61)	8.2% (5/61)
	大細胞癌	37.5% (3/ 8)	14.3% (1/ 7)
	腺扁平上皮癌		0.0% (0/ 1)
	未分化癌	100% (1/ 1)	
臨床病期	ⅢB	35.0% (14/40)	4.3% (2/46)
	Ⅳ	28.6% (18/63)	13.5% (7/52)

臨床成績^{1)~13)}

副作用

主な副作用は白血球減少であり、ナベルピン群では76%、ビンデシン群では64%に見られた。また、静脈炎及び貧血はナベルピン群に、脱毛及び知覚異常はビンデシン群に多く見られた。

2) 併用投与

(1) ナベルピン+シスプラチン+マイトマイシンC 3剤併用の第 I, II 相試験⁶⁾

① 第 I 相試験 (用量反応探索試験)

対 象

非小細胞肺癌患者 (臨床病期 III B~IV, PS 0~2の初回化学療法例)

投与方法

下記の投与量を静脈内投与し、4週毎に原則として2コース繰り返した。各ステップで4~15例を検討し安全性を確認しながらステップアップした。

投与群	ナベルピン day 1, 8 (mg/m ²)	シスプラチン day 1 (mg/m ²)	マイトマイシンC day 1 (mg/m ²)
ステップ1	20	80	4
ステップ2	20	80	6
ステップ3	25	80	6
ステップ4	25	80	8
ステップ5	30	80	8

結 果

ステップ4から更に増量可能であったが、白血球減少のため2コース目に減量した症例が半数近く認められた。また、ステップ4では88.9%(8/9)の奏効率が認められた。これらの成績から最大耐容量には達していないもののこれ以上の増量を行わず、ステップ4を推奨用量とした。

投与群	症例数	CR	PR	NC	PD	評価不能	奏効率	奏効期間中央値 (最小~最大)
ステップ1	3	0	1	2	0	0	33.3%	356日
ステップ2	4	0	2	1	0	1	50.0%	46.5日 (37~ 56日)
ステップ3	10	0	4	6	0	0	40.0%	77.5日 (37~149日)
ステップ4	9	1	7	1	0	0	88.9%	53日 (36~258日)

② 第 II 相試験 (検証的試験)

対 象

非小細胞肺癌患者 (臨床病期 III B~IV, PS 0~2の初回化学療法例)

投与方法

ステップ4(ナベルピン25mg/m² dL, 8+シスプラチン80mg/m² dL+マイトマイシンC 8mg/m² dLを静脈内投与し、4週毎に原則として2コース繰り返した。)

総合効果

本試験において63.2%(12/19)の奏効率が得られた。同一の投与方法である第 I 相試験ステップ4の9例を加えた奏効率は71.4%(20/28)であった。

症例数	CR	PR	NC	PD	評価不能	奏効率	奏効期間中央値 (最小~最大)
19	0	12	7	0	0	63.2%	77.5日 (29~339日)

(2) ナベルピン+シスプラチン+マイトマイシンCとビンデシン+シスプラチン+マイトマイシンCとを比較する後期第 II 相試験 (無作為化非盲検比較試験)⁷⁾

対 象

非小細胞肺癌 (臨床病期 III B~IV, PS 0~1の初回治療例)

投与方法

ナベルピン群: ナベルピン25mg/m² dL, 8+シスプラチン80mg/m² dL+マイトマイシンC 8mg/m² dL

ビンデシン群: ビンデシン3mg/m² dL, 8+シスプラチン80mg/m² dL+マイトマイシンC 8mg/m² dL

なお、両群とも静脈内投与にて4週毎に原則として2コース繰り返す。

用法・用量

非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはビンレルピンとして1回20~25mg/m²を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m²とする。

手術不能又は再発肺癌の場合

通常、成人にはビンレルピンとして1回25mg/m²を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休業する。なお、年齢、症状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. 投与前の白血球数が2,000/mm³未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm³以上に回復するのを待って投与する。

2. 本剤をあらかじめ約50mLの白濁生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。なお、投与後は補液等により、薬液を十分洗い流すこと。

総合効果

本試験において、ナベルピン併用群では57.4%(31/54)、ビンデシン併用群では38.5%(20/52)の奏効率が得られ、ナベルピン併用群で有意に高かった。

群	症例数	CR	PR	NC	PD	評価不能	奏効率	比較検定
ナベルピン併用群	54	1	30	19	3	1	57.4%	χ^2 検定：p<0.05 Mantel検定：p=0.009
ビンデシン併用群	52	0	20	24	8	0	38.5%	

なお、奏効期間の中央値(最小～最大)はナベルピン併用群121日(35～265日)、ビンデシン併用群114.5日(32～284日)であった。

また、ナベルピン併用群における組織型別の奏効率は扁平上皮癌77.8%(14/18)、腺癌48.6%(17/35)、臨床病期別にはⅢB期60.7%(17/28)、Ⅳ期53.8%(14/26)であった。

		ナベルピン併用群	ビンデシン併用群
組織型	扁平上皮癌	77.8% (14/18)	42.1% (8/19)
	腺癌	48.6% (17/35)	33.3% (10/30)
	大細胞癌	0% (0/ 1)	66.7% (2/ 3)
臨床病期	ⅢB	60.7% (17/28)	39.1% (9/23)
	Ⅳ	53.8% (14/26)	37.9% (11/29)

副作用

両群とも主たる副作用は、白血球減少、好中球減少であった。両治療による副作用の種類は類似していたが、発現頻度は白血球減少(p=0.001)、体重変動(p=0.006)、口腔粘膜障害(p=0.024)、静脈炎(p=0.027)及び局所皮膚障害(p=0.011)はナベルピン併用群で有意に高く、知覚異常(p=0.021)はビンデシン併用群で有意に高かった(Mantel検定)。

なお、注意すべき副作用として、両群で間質性肺炎と気管支痙攣及びナベルピン併用群で肺水腫が発現した。

3. 手術不能又は再発乳癌

1) 単剤投与^{8)~10)}

国内におけるアントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤既治療の進行・再発乳癌に対する抗腫瘍効果は以下のとおりであった。

対 象

アントラサイクリン及びタキサン既治療の進行・再発乳癌患者50症例

投与方法

3週間を1コースとして、ナベルピン注25mg/m²を1日目、8日目に静脈内投与を行う。

ただし、投与直近の好中球数が1,000/mm³以上を確認する。

PD症例以外は3コース以上投与し、投与期間は9コースまでとする。

抗腫瘍効果

奏効率(病巣部位別)

病巣部位	例数	病巣の他覚的効果の総合判定						奏効率 (%) (両側95%信頼区間)
		CR	PR	MR	NC	PD	評価不能	
総合効果判定	50	0	10	1	18	18	3	20.0(10.0~33.7)
原発/対側乳房	3	0	0	0	3	0	0	0.0
皮膚/皮下	9	0	1	1	5	2	0	11.1
リンパ節	23	1	3	6	7	5	1	17.4
縦隔肺門腫瘍	1	0	0	0	1	0	0	0.0
骨	13	0	0	1	7	2	3	0.0
肺	24	0	5	4	12	2	1	20.8
胸膜	13	0	2	0	6	2	3	15.4
肝	13	0	2	0	8	3	0	15.4
中枢神経系	2	0	0	0	0	2	0	0.0
その他	1	0	0	0	0	0	1	0.0

奏効率(背景因子別)

因子	分類	例数	病巣の他覚的効果の総合判定					評価不能	奏効率 (%)
			CR	PR	MR	NC	PD		
PS	0	38	0	8	1	17	12	0	21.1
	1	7	0	2	0	1	3	1	28.6
	2	5	0	0	0	0	3	2	0.0
化療 レジメン数	0	3	0	1	0	1	1	0	33.3
	1	3	0	0	1	1	1	0	0.0
	2	22	0	4	0	6	10	2	18.2
	3	13	0	2	0	7	3	1	15.4
	4	6	0	2	0	2	2	0	33.3
	≥5	3	0	1	0	1	1	0	33.3
タキサン 使用状況	PTXのみ	10	0	1	0	3	6	0	10.0
	DTXのみ	24	0	9	0	7	6	2	37.5
	両薬剤	16	0	0	1	8	6	1	0.0

副作用

臨床検査値異常

項目	Grade				発現率 (%)	G3, 4の発現率 (%)
	1	2	3	4		
赤血球減少*	—	—	—	—	78.0	—
血色素量低下	13	20	3	2	76.0	10.0
白血球数減少	0	15	24	7	92.0	62.0
好中球数減少	1	9	17	20	94.0	74.0
発熱性好中球減少	—	—	6	0	12.0	12.0
血小板数減少	5	1	0	1	14.0	2.0
AST(GOT)上昇	11	4	1	1	34.0	4.0
ALT(GPT)上昇	10	5	2	1	36.0	6.0
Al-P上昇	10	3	1	0	28.0	2.0
LDH上昇*	—	—	—	—	50.0	—
ビリルビン増加	2	2	0	1	10.0	2.0
低アルブミン血症	9	1	1	0	22.0	2.0
総蛋白減少*	—	—	—	—	34.0	—

*NCI CTC Ver. 2.0に記載のない項目

自他覚所見

項目	Grade				発現率 (%)	G3, 4の発現率 (%)
	1	2	3	4		
疲労	26	8	2	0	72.0	4.0
悪心	25	6	1	—	64.0	2.0
食欲不振	22	5	4	0	62.0	8.0
静脈炎(表在性)	—	30	—	—	60.0	—
注射部位の反応	17	12	0	—	58.0	0.0
口内炎/咽頭炎	14	7	0	0	42.0	0.0
嘔吐	13	6	1	0	40.0	2.0
頭痛	17	3	0	0	40.0	0.0
下痢	13	2	0	0	30.0	0.0
神経障害・知覚性	11	4	0	0	30.0	0.0
発熱	12	0	1	0	26.0	2.0
脱毛	6	7	—	—	26.0	—
便秘	1	12	0	0	26.0	0.0
筋肉(筋肉痛)	9	3	1	0	26.0	2.0

- ・アントライサクリン、タキサン系抗悪性腫瘍剤既治療症例において、高い奏効率(10PR/50症例)、disease control率(10PR+1MR+18NC/50症例)を示した。
- ・主たる副作用は回復性のある骨髄抑制であり、その他の副作用は比較的低頻度であり、また脱毛や神経症状、手足症候群等の既存の抗腫瘍剤で問題とされる自覚症状が低頻度であった。

6. 薬効薬理に関する項目

薬理的に関連ある化合物又は化合物群	構造又は作用部位が類似の化合物として以下のものがある。 ビンカアルカロイド系化合物（ビンデシン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）、ドセタキセル水和物、パクリタキセル 等																																																																																																																											
作用部位・作用機序 ¹⁴⁾	作用部位：有糸分裂微小管 作用機序：有糸分裂微小管の構成蛋白質チューブリンに選択的に作用し、その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を示す。																																																																																																																											
薬効を裏付ける試験成績 ¹⁵⁾	<p>1) ヒト腫瘍細胞系に対する増殖抑制効果 (<i>in vitro</i>) 肺癌8株を含むヒト腫瘍細胞35株に対するビノレルビン酒石酸塩 (VNR) の増殖抑制効果を24時間接触・培養して求めた50%増殖抑制濃度 (IC₅₀) を指標に、類薬であるビンデシン、ビンクリスチン及びビンブラスチンと比較検討した。 ビノレルビン酒石酸塩は非小細胞肺癌、胃癌、結腸癌、睪癌株等の増殖を低濃度で抑制したが、ビンデシン、ビンクリスチン及びビンブラスチンと抗腫瘍スペクトルに著差は認められなかった。</p> <p>2) マウス可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果 (<i>in vivo</i>) マウス腹水型可移植性腫瘍6株を腹腔内に移植し、移植翌日ビノレルビン酒石酸塩 (VNR) を単回腹腔内投与して延命率 (ILS% = (投与群平均生存日数 - 対照群平均生存日数) / 対照群平均生存日数 × 100) を指標に類薬と比較検討した。 最大耐量近傍の投与量で得られた各々の系におけるビノレルビン酒石酸塩の最大効果は、いずれの系においてもILS25%以上の延命効果を示したが、類薬のそれとはほぼ同等であった。</p> <p>● マウス腹水型可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果 (<i>in vivo</i>)</p> <table border="1" data-bbox="459 907 1417 1803"> <thead> <tr> <th>腫瘍系^{a)}</th> <th>薬剤^{a)}</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>平均生存日数 ($\bar{x} \pm SD$)</th> <th>ILS^{b)} (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">P388 (白血病)</td> <td>Control</td> <td></td> <td>10.8 ± 0.4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>VNR</td> <td>6.8</td> <td>17.8 ± 1.2^{c)}</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>VDS</td> <td>2.4</td> <td>18.8 ± 1.6^{c)}</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>VCR</td> <td>1.3</td> <td>16.8 ± 0.7^{c)}</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>VBL</td> <td>1.6</td> <td>17.2 ± 0.7^{c)}</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">L1210 (白血病)</td> <td>Control</td> <td></td> <td>9.0 ± 0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>VNR</td> <td>6.8</td> <td>12.4 ± 0.5^{c)}</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>VDS</td> <td>2.4</td> <td>12.8 ± 1.0^{c)}</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>VCR</td> <td>1.3</td> <td>11.0 ± 0</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>VBL</td> <td>1.6</td> <td>11.2 ± 1.2</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">EL-4 (白血病)</td> <td>Control</td> <td></td> <td>9.4 ± 0.5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>VNR</td> <td>6.8</td> <td>12.0 ± 1.4^{c)}</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>VDS</td> <td>3.6</td> <td>13.2 ± 1.3^{c)}</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>VCR</td> <td>1.9</td> <td>13.0 ± 0.9^{c)}</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>VBL</td> <td>2.4</td> <td>12.6 ± 0.5^{c)}</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Colon26 (結腸癌)</td> <td>Control</td> <td></td> <td>26.0 ± 2.7</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>VNR</td> <td>2.0</td> <td>39.0 ± 10.2^{c)}</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>VDS</td> <td>3.6</td> <td>>46.4 ± 13.3^{c)}</td> <td>>78</td> </tr> <tr> <td>VCR</td> <td>0.56</td> <td>39.0 ± 7.0^{c)}</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>VBL</td> <td>0.70</td> <td>36.6 ± 2.0^{c)}</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">FM3A (乳癌)</td> <td>Control</td> <td></td> <td>13.6 ± 0.8</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>VNR</td> <td>4.5</td> <td>18.8 ± 2.5^{c)}</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>VDS</td> <td>1.1</td> <td>17.4 ± 1.0^{c)}</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">M5076 (細網細胞肉腫)</td> <td>Control</td> <td></td> <td>19.0 ± 3.8</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>VNR</td> <td>10</td> <td>25.8 ± 0.4^{c)}</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>VDS</td> <td>5.3</td> <td>25.8 ± 0.8^{c)}</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>VCR</td> <td>1.3</td> <td>23.6 ± 2.4</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>VBL</td> <td>0.70</td> <td>23.8 ± 2.7</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 移植 (day 0, i.p.) : P388, EL-4, FM3A, M5076 (1 × 10⁶/mouse), L1210 (1 × 10⁵/mouse), Colon 26 (20% ホモジネート、0.1mL/mouse) 投与 (day 1, i.p.) : BALB/c マウス LD₁₀ を基準に公比1.5で投与量を設定 (成績は最大効果) b) 延命率 c) ILS (%) ≥ 25, p < 0.05 : Mann-Whitney's U test vs. 対照群</p>	腫瘍系 ^{a)}	薬剤 ^{a)}	投与量 (mg/kg)	平均生存日数 ($\bar{x} \pm SD$)	ILS ^{b)} (%)	P388 (白血病)	Control		10.8 ± 0.4	0	VNR	6.8	17.8 ± 1.2 ^{c)}	65	VDS	2.4	18.8 ± 1.6 ^{c)}	74	VCR	1.3	16.8 ± 0.7 ^{c)}	56	VBL	1.6	17.2 ± 0.7 ^{c)}	59	L1210 (白血病)	Control		9.0 ± 0	0	VNR	6.8	12.4 ± 0.5 ^{c)}	38	VDS	2.4	12.8 ± 1.0 ^{c)}	42	VCR	1.3	11.0 ± 0	22	VBL	1.6	11.2 ± 1.2	24	EL-4 (白血病)	Control		9.4 ± 0.5	0	VNR	6.8	12.0 ± 1.4 ^{c)}	28	VDS	3.6	13.2 ± 1.3 ^{c)}	40	VCR	1.9	13.0 ± 0.9 ^{c)}	38	VBL	2.4	12.6 ± 0.5 ^{c)}	34	Colon26 (結腸癌)	Control		26.0 ± 2.7	0	VNR	2.0	39.0 ± 10.2 ^{c)}	50	VDS	3.6	>46.4 ± 13.3 ^{c)}	>78	VCR	0.56	39.0 ± 7.0 ^{c)}	50	VBL	0.70	36.6 ± 2.0 ^{c)}	41	FM3A (乳癌)	Control		13.6 ± 0.8	0	VNR	4.5	18.8 ± 2.5 ^{c)}	38	VDS	1.1	17.4 ± 1.0 ^{c)}	28	M5076 (細網細胞肉腫)	Control		19.0 ± 3.8	0	VNR	10	25.8 ± 0.4 ^{c)}	36	VDS	5.3	25.8 ± 0.8 ^{c)}	36	VCR	1.3	23.6 ± 2.4	24	VBL	0.70	23.8 ± 2.7	25
腫瘍系 ^{a)}	薬剤 ^{a)}	投与量 (mg/kg)	平均生存日数 ($\bar{x} \pm SD$)	ILS ^{b)} (%)																																																																																																																								
P388 (白血病)	Control		10.8 ± 0.4	0																																																																																																																								
	VNR	6.8	17.8 ± 1.2 ^{c)}	65																																																																																																																								
	VDS	2.4	18.8 ± 1.6 ^{c)}	74																																																																																																																								
	VCR	1.3	16.8 ± 0.7 ^{c)}	56																																																																																																																								
	VBL	1.6	17.2 ± 0.7 ^{c)}	59																																																																																																																								
L1210 (白血病)	Control		9.0 ± 0	0																																																																																																																								
	VNR	6.8	12.4 ± 0.5 ^{c)}	38																																																																																																																								
	VDS	2.4	12.8 ± 1.0 ^{c)}	42																																																																																																																								
	VCR	1.3	11.0 ± 0	22																																																																																																																								
	VBL	1.6	11.2 ± 1.2	24																																																																																																																								
EL-4 (白血病)	Control		9.4 ± 0.5	0																																																																																																																								
	VNR	6.8	12.0 ± 1.4 ^{c)}	28																																																																																																																								
	VDS	3.6	13.2 ± 1.3 ^{c)}	40																																																																																																																								
	VCR	1.9	13.0 ± 0.9 ^{c)}	38																																																																																																																								
	VBL	2.4	12.6 ± 0.5 ^{c)}	34																																																																																																																								
Colon26 (結腸癌)	Control		26.0 ± 2.7	0																																																																																																																								
	VNR	2.0	39.0 ± 10.2 ^{c)}	50																																																																																																																								
	VDS	3.6	>46.4 ± 13.3 ^{c)}	>78																																																																																																																								
	VCR	0.56	39.0 ± 7.0 ^{c)}	50																																																																																																																								
	VBL	0.70	36.6 ± 2.0 ^{c)}	41																																																																																																																								
FM3A (乳癌)	Control		13.6 ± 0.8	0																																																																																																																								
	VNR	4.5	18.8 ± 2.5 ^{c)}	38																																																																																																																								
	VDS	1.1	17.4 ± 1.0 ^{c)}	28																																																																																																																								
M5076 (細網細胞肉腫)	Control		19.0 ± 3.8	0																																																																																																																								
	VNR	10	25.8 ± 0.4 ^{c)}	36																																																																																																																								
	VDS	5.3	25.8 ± 0.8 ^{c)}	36																																																																																																																								
	VCR	1.3	23.6 ± 2.4	24																																																																																																																								
	VBL	0.70	23.8 ± 2.7	25																																																																																																																								

薬効を裏付ける
試験成績

マウス固形可移植性腫瘍6株を皮下移植し、移植翌日ビンレリン酒石酸塩(VNR)を単回静脈内投与して腫瘍縮小率(T/C% = 投与群腫瘍体積/対照群腫瘍体積 × 100)を指標に類薬と比較検討した。
各々の系で得られたビンレリン酒石酸塩の最大効果はColon26を除く5株に対し、T/C 50%以下の増殖抑制効果を示し、FM3A, M5076及びSarcoma180に対する効果はビンデシンより強く、B16及びLewis肺癌に対してはビンデシンより弱かった。

●マウス固形可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果 (in vivo)

腫瘍系 ^{a)}	薬剤 ^{a)}	投与量 (mg/kg)	腫瘍の体積 (mm ³ , $\bar{x} \pm SD$)	T/C ^{b)} (%)
B16 (メラノーマ)	Control		4,857 ± 763	100
	VNR	23	577 ± 181 ^{c)}	12
	VDS	8.0	239 ± 59 ^{c)}	5
	VCR	1.3	995 ± 191 ^{c)}	20
	VBL	5.3	421 ± 92 ^{c)}	9
Colon 26 (結腸癌)	Control		1,173 ± 317	100
	VNR	15	869 ± 81	74
	VDS	5.3	703 ± 110	60
	VCR	1.3	786 ± 149	67
FM3A (乳癌)	Control		1,329 ± 291	100
	VNR	15	579 ± 188 ^{c)}	44
	VDS	3.6	813 ± 65	61
	VCR	1.3	815 ± 175	69
Lewis肺癌	Control		1,118 ± 139	100
	VNR	23	199 ± 79 ^{c)}	18
	VDS	8.0	102 ± 19 ^{c)}	9
M5076 (細網細胞肉腫)	Control		1,928 ± 189	100
	VNR	23	741 ± 133 ^{c)}	38
	VDS	5.3	915 ± 165 ^{c)}	47
Sarcoma 180 (肉腫)	Control		1,856 ± 210	100
	VNR	23	635 ± 61 ^{c)}	34
	VDS	3.6	851 ± 68 ^{c)}	46
	VCR	1.9	497 ± 80 ^{c)}	27
	VBL	8.0	859 ± 210 ^{c)}	46

a) 移植(day 0, s.c.): FM3A, M5076(1 × 10⁶/mouse), Sarcoma 180(5 × 10⁶/mouse), B16, Colon 26, Lewis肺癌(20%ホモジネート, 0.1mL/mouse)

投与(day 1, i.v.): BALB/cマウスLD₁₀を基準に公比1.5で投与量を設定(成績は最大効果)

b) vs. 対照群

c) T/C(%) ≤ 50, p < 0.05: Mann-Whitney's U test vs. 対照群

3) ノードマウス移植ヒト腫瘍に対する抗腫瘍効果 (in vivo) ¹⁵⁾

非小細胞肺癌4株を含むヒト腫瘍11株をノードマウスに皮下移植し、腫瘍体積が50~300mm³に達した時点で、静脈内単回投与時の最大耐量薬剤を単回静脈内投与し、抗腫瘍効果を腫瘍縮小率(T/C%)を指標に比較検討した。

ビンレリン酒石酸塩(VNR)は非小細胞肺癌4株、胃癌2株、乳癌2株に対して有意な増殖抑制効果を示し、非小細胞肺癌、胃癌においてはビンデシンよりも効果が強かった。

●ノードマウス移植ヒト腫瘍に対する抗腫瘍効果 (in vivo)

癌種	組織型	腫瘍系 ^{a)}	T/C(%) ^{b)}			
			VNR ^{a)}	VDS ^{a)}	VCR ^{a)}	VBL ^{a)}
肺癌	大細胞癌	Lu-65	28 ^{c)}	43	NT ^{d)}	NT
	大細胞癌	Lu-99	31 ^{c)}	49 ^{c)}	NT	NT
	大細胞癌	LC-6	6 ^{c)}	27 ^{e)}	27 ^{c)}	25 ^{c)}
乳癌	腺癌	L-27	27 ^{c)}	69	NT	49 ^{c)}
	腺癌	MX-1	5 ^{c), f)}	22 ^{c)}	NT	NT
	腺癌	MC-5	83	63	72	71
結腸癌	腺癌	Br-10	20 ^{c)}	22 ^{c)}	29 ^{c)}	10 ^{c), f)}
	腺癌	Co-3	56	69	62	20 ^{f)}
	carcinoma	HCT116	49	29 ^{c)}	NT	NT
胃癌	腺癌	St-4	26 ^{c)}	37 ^{c)}	55	36 ^{c)}
	腺癌	St-40	23 ^{c)}	39 ^{c)}	NT	NT

a) 移植(s.c.): 8mm³腫瘍片、BALB/c-nu/nu(n=5~6/群)

投与(i.v.): 最大耐量(VNR 16mg/kg, VDS 3.3mg/kg, VCR 2.2mg/kg, VBL 4.9mg/kg)

b) vs. control

c) T/C(%) ≤ 50, p < 0.01(片側): Mann-Whitney's U test vs. 対照群

d) 試験せず e) 2匹死亡 f) 1匹死亡

薬効を裏付ける
試験成績

4) マウスP388白血病に対するシスプラチン(CDDP)との併用効果 (*in vivo*)¹⁶⁾

P388白血病細胞をCDF₁マウスの腹腔内に移植し、移植翌日又は翌々日にビノレルビン酒石酸塩(VNR)とCDDPを投与スケジュールに従って単回腹腔内投与して併用効果とスケジュール依存性を延命率(ILS%)を指標に比較検討した。

両薬剤を24時間以内に併用した場合、投与順序・投与間隔に関わらず各々の単独投与群と比較して有意な効果増強が認められた。

● マウスP388白血病に対するシスプラチン(CDDP)との併用効果 (*in vivo*)

投与スケジュール ^{a)}				平均生存日数	ILS
0h	4h	8h	24h	$\bar{x} \pm SD$	(%)
-	-	-	-	10.4 ± 0.6	0
VNR	-	-	-	17.0 ± 0.7 ^{b)}	63
CDDP	-	-	-	19.4 ± 2.2 ^{b)}	87
VNR + CDDP	-	-	-	>26.6 ± 4.1 ^{b,c)}	>156
VNR	CDDP	-	-	>24.4 ± 3.4 ^{b,c)}	>135
VNR	-	CDDP	-	>25.4 ± 3.1 ^{b,c)}	>144
CDDP	VNR	-	-	24.4 ± 1.3 ^{b,c)}	135
CDDP	-	VNR	-	26.8 ± 2.6 ^{b,c)}	158
-	-	-	-	10.8 ± 0.4	0
VNR	-	-	-	16.2 ± 2.6 ^{b)}	50
-	-	-	CDDP	20.0 ± 2.3 ^{b)}	85
VNR	-	-	CDDP	>28.0 ± 2.3 ^{b,c)}	>159
CDDP	-	-	-	16.0 ± 1.0 ^{b)}	48
-	-	-	VNR	17.6 ± 2.2 ^{b)}	63
CDDP	-	-	VNR	>23.2 ± 5.0 ^{b,c)}	>115

a) 移植(day 0, i.p.) : P388(1 × 10⁶/mouse)

投与(day 1 or 2, i.p.) : VNR(4.5mg/kg), CDDP(6.3mg/kg)

b) ILS ≥ 25%, p < 0.05 : Mann-Whitney's U test vs. 非投与群

c) p < 0.05 vs. VNR投与群及びCDDP投与群

<参考> 有糸分裂微小管及び神経軸索微小管に対するビノレルビン酒石酸塩とビンデシンの活性比較 (*in situ*)¹⁴⁾

マウスの胚を卵黄囊ごと採取し、ビノレルビン酒石酸塩(VNR)又はビンデシンを含む培地で90分間培養した後、胚神経系のtectal plate(有糸分裂を起こす細胞と、軸索が成長している幼弱な神経細胞の両方が観察できる)を取り出しポリエチレングリコールに包埋して切片を作成した。ウサギ抗チューブリン・ポリクローナル抗体を一次抗体、蛍光標識ヤギ抗ウサギIgG抗体を二次抗体として処理し、波長515nmの蛍光光線照射下で免疫蛍光検査を行い、同時に位相差顕微鏡で鏡検した。有糸分裂微小管に対する薬剤の活性は、有糸分裂細胞数を反映する有糸分裂指数(MI)及び有糸分裂中期で停止した細胞(Star Metaphase)の存在を指標とし、軸索微小管に対する薬剤の活性は形態的变化(微小管数の減少)を指標とした。

ビノレルビン酒石酸塩はビンデシンよりも低濃度で有糸分裂指数(MI)を増加させたが、Star Metaphaseはビノレルビン酒石酸塩とビンデシンで同濃度で認められた。両薬剤とも軸索微小管よりも有糸分裂微小管に対してより低濃度で作用を示したが、軸索微小管に対して活性を示す濃度はビノレルビン酒石酸塩よりもビンデシンでより低濃度であった。

● 有糸分裂微小管に対する作用

薬剤濃度(μmol/L)	VNR	VDS
0.01	Normal	Normal
0.1	>MI ^{a)}	Normal
0.2	>MI	Normal
0.5	>MI SM ^{b)} ±	>MI SM ±
1	>MI SM ±	>MI SM ±
5	≥MI SM+	≥MI SM+

a) >MI : 有糸分裂指数増加

b) SM : Star metaphase

● 軸索微小管に及ぼす影響

薬剤濃度(μmol/L)	VNR	VDS
0.01~5	Normal	Normal
5	Normal	Normal
5~20	Normal	Normal
25	Normal	<Nber
30	Normal	<Nber
40	<Nber ^{c)}	<Nber

c) <Nber : 微小管数の減少

7. 薬物動態に関する項目

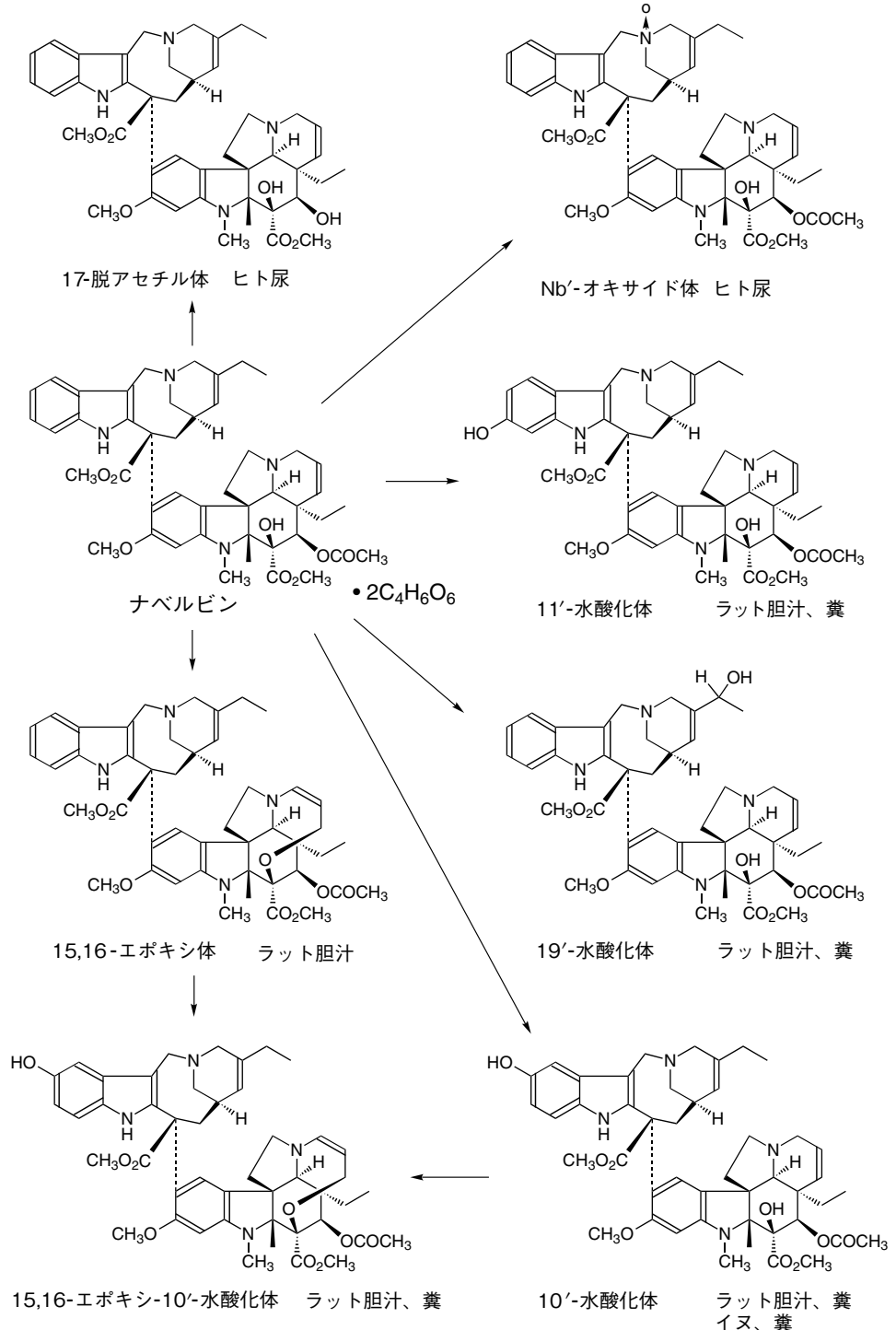
血中濃度の推移・測定法	治療上有効な血中濃度	不詳																					
	最高血中濃度到達時間	投与終了直後																					
薬物速度論的パラメータ	通常用量での血中濃度 ^{1), 17)}	<p>単回投与：各種悪性腫瘍患者を対象に、ナベルビン20mg/m²ないし25mg/m²を静脈内投与した場合の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。主薬の濃度はradioimmunoassay法 (RIA法) により測定した。</p> <p style="text-align: center;">ナベルビン静脈内投与時の血漿中濃度推移</p> <p style="text-align: center;">● 20mg/m² (n=4) □ 25mg/m² (n=5) RIA法, mean ± S.D.</p> <p>● 薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>用量 (mg/m²)</th> <th>患者数</th> <th>T_{1/2} (hr)</th> <th>AUC_{0~∞} (ng·hr/mL)</th> <th>V_{dss} (L/m²)</th> <th>MRT (hr)</th> <th>CL (L/hr/m²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20</td> <td>4</td> <td>32.5 ± 13.2</td> <td>553 ± 379</td> <td>1,790 ± 1450</td> <td>35.5 ± 15.5</td> <td>56.6 ± 47.5</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>5</td> <td>22.2 ± 8.2</td> <td>1,140 ± 550</td> <td>419 ± 177</td> <td>16.6 ± 6.2</td> <td>28.5 ± 17.2</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">mean ± S.D.</p> <p>反復投与：各種悪性腫瘍患者10例を対象に、ナベルビン20mg/m²ないし25mg/m²を毎週1回、計4回反復して静脈内投与した場合の投与24及び48時間後の血漿中濃度は、初回投与時と2回目投与時との間で差を認めなかった。</p>	用量 (mg/m ²)	患者数	T _{1/2} (hr)	AUC _{0~∞} (ng·hr/mL)	V _{dss} (L/m ²)	MRT (hr)	CL (L/hr/m ²)	20	4	32.5 ± 13.2	553 ± 379	1,790 ± 1450	35.5 ± 15.5	56.6 ± 47.5	25	5	22.2 ± 8.2	1,140 ± 550	419 ± 177	16.6 ± 6.2	28.5 ± 17.2
	用量 (mg/m ²)	患者数	T _{1/2} (hr)	AUC _{0~∞} (ng·hr/mL)	V _{dss} (L/m ²)	MRT (hr)	CL (L/hr/m ²)																
	20	4	32.5 ± 13.2	553 ± 379	1,790 ± 1450	35.5 ± 15.5	56.6 ± 47.5																
	25	5	22.2 ± 8.2	1,140 ± 550	419 ± 177	16.6 ± 6.2	28.5 ± 17.2																
	中毒症状を発現する血中濃度	不詳 (中毒症状を示唆する指標はない。)																					
吸収速度定数	該当しない。																						
バイオアベイラビリティ	該当しない。																						
消失速度定数 ¹⁾	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量 (mg/m²)</th> <th>n</th> <th>Ke* (/hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20</td> <td>4</td> <td>約0.021</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>5</td> <td>約0.031</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Ke = Cl/V_{dss}で算出</p>	投与量 (mg/m ²)	n	Ke* (/hr)	20	4	約0.021	25	5	約0.031													
投与量 (mg/m ²)	n	Ke* (/hr)																					
20	4	約0.021																					
25	5	約0.031																					
クリアランス ¹⁾	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量 (mg/m²)</th> <th>n</th> <th>CL* (L/hr/m²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20</td> <td>4</td> <td>56.6 ± 47.5</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>5</td> <td>28.5 ± 17.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>*平均 ± SD</p>	投与量 (mg/m ²)	n	CL* (L/hr/m ²)	20	4	56.6 ± 47.5	25	5	28.5 ± 17.2													
投与量 (mg/m ²)	n	CL* (L/hr/m ²)																					
20	4	56.6 ± 47.5																					
25	5	28.5 ± 17.2																					
分布容積 ¹⁾	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量 (mg/m²)</th> <th>n</th> <th>V_{dss}* (L/m²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20</td> <td>4</td> <td>1,790 ± 1,450</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>5</td> <td>419 ± 177</td> </tr> </tbody> </table> <p>*平均 ± SD</p>	投与量 (mg/m ²)	n	V _{dss} * (L/m ²)	20	4	1,790 ± 1,450	25	5	419 ± 177													
投与量 (mg/m ²)	n	V _{dss} * (L/m ²)																					
20	4	1,790 ± 1,450																					
25	5	419 ± 177																					
血漿蛋白結合率	<table border="1"> <thead> <tr> <th>³H-ナベルビン濃度 (ng eq./mL)</th> <th>ヒト血漿への結合率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>1000</td> <td>88</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>in vitro</i> (限外濾過法、n = 2)</p>	³ H-ナベルビン濃度 (ng eq./mL)	ヒト血漿への結合率 (%)	50	89	1000	88																
³ H-ナベルビン濃度 (ng eq./mL)	ヒト血漿への結合率 (%)																						
50	89																						
1000	88																						

代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：ラット、イヌ及びヒトにナベルピンを静脈内投与したときの推定代謝経路は以下のとおりである。主な推定代謝反応は、①エステルの加水分解、②芳香環の水酸化、③エポキシド形成、④Nの酸化、と推測されている。ラット及びイヌに³H-ビノレルピンを静脈内投与したときの血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物は、血漿及び尿中では未変化体がほとんどであったが、糞及び胆汁中では数種の代謝物が認められた。

推定代謝経路



代謝

代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種とその比率 (19), (20)

代謝に関与する主なP-450分子種は以下の3点よりCYP 3A4と推定される。

- ① ビノレルピンの代謝活性は、CYP 3A4発現系ミクロソームで78fmol/min/pmol P-450と最も高く、その他のP-450分子種発現系ミクロソームでの活性は1/10以下であった。
- ② ヒト肝ミクロソームによるビノレルピンの代謝は、ヒトCYP 3A4と交差反応性を示す抗ラットCYP 3A2血清及び抗ヒトCYP 3A4/5抗体により阻害された。
- ③ ヒト肝ミクロソームによるビノレルピンの代謝活性は、CYP 3A選択的阻害剤トロレアンドマイシンにより顕著に低下したが、他のP-450分子種選択的阻害剤では影響されなかった。

代謝	初回通過効果の有無及びその割合	該当しない。																																																						
	代謝物の活性の有無及び比率	<p>該当資料なし (参考)</p> <p>1) ヒト子宮頸部癌HeLa S3細胞における代謝物の抗腫瘍活性 (<i>in vitro</i>) 代謝物のIC₅₀は17-脱アセチル体が未変化体の5-10倍強く、N-オキサイド体が10~100倍弱かった。</p> <p>2) P388白血病移植マウスにおける代謝物の延命効果 (<i>in vivo</i>) 17-脱アセチル体は未変化体よりやや優れた延命効果を示し、N-オキサイド体はほとんど活性を示さなかった。 なお、代謝物である17-脱アセチル体及びN-オキサイド体は、ヒト尿中にごくわずかに検出されるだけであった。</p>																																																						
	活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし																																																						
排泄	排泄部位、排泄率、排泄速度 ^{17), 18), 21)}	<p>各種悪性腫瘍患者10例を対象に、ナベルビン10~35mg/m²を単回静脈内投与した場合の24時間までの未変化体の累積尿中排泄率は5.8~12.4%であった。</p> <p style="text-align: center;">ナベルビン及びその代謝物の投与後24時間までの累積尿中排泄率 (%)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">用量 (mg/m²)</th> <th rowspan="2">患者数</th> <th colspan="5">HPLC法^{a)}</th> <th rowspan="2">合計</th> <th rowspan="2">RIA法</th> </tr> <tr> <th>ナベルビン</th> <th>17-脱アセチル体</th> <th>5'-ノルロイロシン</th> <th>N-オキサイド体</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>2</td> <td>5.75</td> <td>0.22</td> <td>0.00</td> <td>0.03</td> <td>5.99</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>4</td> <td>10.09 ±6.77</td> <td>0.33 ±0.27</td> <td>0.03 ±0.02</td> <td>0.16 ±0.20</td> <td>10.60 ±6.94</td> <td>16.7 ±13.2</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>1</td> <td>12.37</td> <td>0.48</td> <td>0.02</td> <td>0.21</td> <td>13.08</td> <td>17.7</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>2</td> <td>7.82</td> <td>0.20</td> <td>0.02</td> <td>0.02</td> <td>8.05</td> <td>13.0</td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>1</td> <td>7.98</td> <td>0.36</td> <td>0.01</td> <td>0.03</td> <td>8.38</td> <td>8.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 検出：蛍光法 (対投与量%, meanあるいはmean ± S.D.)</p> <p>また、海外の報告では、患者2例に³H-ナベルビン30mg/m²を静脈内投与したとき、投与21日までに投与量の33.9~58.4%が糞中、約21%が尿中に排泄された。</p> <p>(参考) ³H-ビンレルピンをマウス、ラット及びビヌに静脈内投与したところ、投与14日までの累積尿中放射能排泄率はそれぞれ9.7%, 15.5%, 10.6%、累積糞中放射能排泄率はそれぞれ78.8%, 71.3%, 76.9%と大部分の放射能は糞中に排泄され、尿及び呼気中への排泄は少なかった。</p>	用量 (mg/m ²)	患者数	HPLC法 ^{a)}					合計	RIA法	ナベルビン	17-脱アセチル体	5'-ノルロイロシン	N-オキサイド体		10	2	5.75	0.22	0.00	0.03	5.99	11.5	20	4	10.09 ±6.77	0.33 ±0.27	0.03 ±0.02	0.16 ±0.20	10.60 ±6.94	16.7 ±13.2	25	1	12.37	0.48	0.02	0.21	13.08	17.7	30	2	7.82	0.20	0.02	0.02	8.05	13.0	35	1	7.98	0.36	0.01	0.03	8.38	8.6
	用量 (mg/m ²)	患者数			HPLC法 ^{a)}							合計	RIA法																																											
ナベルビン			17-脱アセチル体	5'-ノルロイロシン	N-オキサイド体																																																			
10	2	5.75	0.22	0.00	0.03	5.99	11.5																																																	
20	4	10.09 ±6.77	0.33 ±0.27	0.03 ±0.02	0.16 ±0.20	10.60 ±6.94	16.7 ±13.2																																																	
25	1	12.37	0.48	0.02	0.21	13.08	17.7																																																	
30	2	7.82	0.20	0.02	0.02	8.05	13.0																																																	
35	1	7.98	0.36	0.01	0.03	8.38	8.6																																																	
透析等による除去率	<p>腹膜透析</p> <p>血液透析^{22)~26)}</p> <p>直接血液灌流</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし (参考) Rollinoらは、血液透析をしている乳癌患者に、通常用量のナベルビン25mg/m²を透析終了時に投与した場合、白血球減少 (1回目投与時1,700/mm³, 2回目投与時700/mm³) と肺炎を起こしたが、半量 (ナベルビン12.5mg/m²) に減量した場合には安全に投与できたと報告している。 類薬のビンデシンを透析患者に投与した報告によると、ビンデシン3mgを透析開始1時間前に投与したところ、血中濃度は高値を辿ったことから、減量を考慮すべきとしている。また、ビンブラスチンの成績では通常用量の60%に減量した例、ビクリスチンの成績では減量なく投与した例が報告されている。投与に際しては、患者への注意深い観察と臨床検査値を頻回にモニターすることが望まれる。</p> <p>該当資料なし</p>																																																						

効能・効果	非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌	
	<p>(効能・効果に関連する使用上の注意)</p> <p>手術不能又は再発乳癌の場合</p> <p>1. 本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない (使用経験がない)。</p> <p>2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。</p> <p>3. 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。</p>	
用法・用量	非小細胞肺癌の場合	手術不能又は再発乳癌の場合
	<p>通常、成人にはビンレルピンとして1回20~25mg/m²を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。手術不能又は再発乳癌の場合、通常、成人にはビンレルピンとして1回25mg/m²を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休業する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m²とする。なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>(用法・用量に関連する使用上の注意)</p> <p>1. 投与前の白血球数が2,000/mm³未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm³以上に回復するのを待って投与する。</p> <p>2. 本剤をあらかじめ約50mLの日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。なお、投与後は補液等により、薬液を十分洗い流すこと。</p>	

8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>警告内容とその理由</p>	<div style="border: 1px solid red; padding: 10px; text-align: center;"> <p>【 警 告 】</p> <p>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。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。</p> <p>2) 骨髄機能抑制に起因すると考えられる死亡症例が認められているので、投与に際しては、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。</p> </div> <p>〔解説〕</p> <p>1) 「抗がん剤の併用療法に関する通知(医政発第0121004号・薬食発第0121002号、医政発第0121005号・薬食発第0121005号)」によると、抗がん剤使用時においては患者の安全確保を第一に考え、治療に伴い想定される死亡等の発生を可能な限り未然に防ぐための適正使用の確保が重要であることから、抗がん剤の使用上の注意等を熟知し、治療内容や抗がん剤の使用に伴い発生し得る副作用等に関する患者への事前説明と同意の取得に努めるべきであることが医療機関及び製造業者に求められている。これに準じて記載した。</p> <p>2) 本剤の用量規制因子は白血球減少、好中球減少であり、臨床試験ならびに再審査期間中(市販後)においても骨髄機能抑制(白血球減少、好中球減少等)に起因したと考えられる治療関連死が認められている。致命的な経過を辿ることがあるため、十分な経過観察、検査を実施するよう安全性確保のため注意喚起をした。</p>
<p>禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) 27)～30)</p>	<div style="border: 1px solid red; padding: 10px; text-align: center;"> <p>【 禁 忌 (次の患者には投与しないこと) 】</p> <p>1) 骨髄機能低下の著しい患者〔重症感染症を併発し、致命的となることがある。〕</p> <p>2) 重篤な感染症を合併している患者〔感染症が悪化し、致命的となるおそれがある。〕</p> <p>3) 本剤及び他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>4) 髄腔内には投与しないこと。〔「適用上の注意」2) 投与経路の項参照〕</p> </div> <p>〔解説〕</p> <p>1), 2) 「警告」に記載しているように、骨髄機能抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されていることから、骨髄機能低下の著しい患者及び重篤な感染症を合併している患者では、本剤の投与により更に骨髄機能を抑制する可能性があるため禁忌とした。</p> <p>3) 本剤及び他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症が再発する可能性が非常に高いため禁忌とした。</p> <p>4) 海外で誤って髄腔内に類薬(ビンクリスチン)を投与され、死亡した例が報告されている。又、同様に脳室内投与で死亡した例も報告されている。静脈内投与以外での安全性は確認されていないため禁忌とした。</p>
<p>効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由</p>	<div style="border: 1px dashed black; padding: 10px; text-align: center;"> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>手術不能又は再発乳癌の場合</p> <p>1. 本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。</p> <p>2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。</p> <p>3. 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。</p> </div> <p>追加承認された「手術不能又は再発乳癌」について注意事項を記載した。</p> <p>〔解説〕</p> <p>1), 3) 国内で実施された乳癌領域の臨床試験では、本剤の術前・術後化学療法及び初回化学療法における他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の有効性及び安全性の十分な検討がなされていないことから、その旨を記載し注意喚起を行った。</p> <p>2) 追加承認の根拠となった後期第2相臨床試験の成績に基づき、本剤の投与対象をより明確にするため、「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とする」を記載した。</p>

用法・用量に関連する使用上の注意とその理由
31), 32)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 投与前の白血球数が2,000/mm³未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm³以上に回復するのを待って投与する。
2. 本剤をあらかじめ約50mLの日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。なお、投与後は補液等により、薬液を十分洗い流すこと。

〔解説〕

- 1) 本剤の用量規制因子は、白血球減少、好中球減少のため、骨髓機能が十分回復していない状態で投与すると重篤な白血球減少、好中球減少を来す恐れがあるため、投与に際しては白血球数が2,000/mm³以上であることを確認するよう注意喚起した。血球数が2,000/mm³未満の場合には投与を延期する。
- 2) 本剤の投与時間に関しては、非小細胞肺癌承認時には投与時間が短い程静脈炎の発現頻度が少ないものの、腰背痛の発現頻度が高まるとの海外からの報告があったこと、及び承認当時海外で最新の添付文書(オーストラリア)の記載を参考にし、静脈炎と腰背痛の発生を各々低く抑えるために「6～10分かけて投与することが望ましい」と記載した。しかし、その後国内において、1分間での静脈内投与と6分間での点滴静脈内投与との比較結果が報告され、静脈炎の発現頻度は、短時間での投与の方が有意な差は認められないものの低くなる傾向があり、腰背痛の発現頻度では有意差が認められないとの報告があった。従って、国内においては当初懸念したような短時間投与における腰背痛の発現頻度の増加は認められなかったことから、2005年5月「用法・用量に関連する使用上の注意」を「投与は開始から10分以内に終了することが望ましい」との記載に変更し、患者の状態に応じて医師の裁量で静脈炎と腰背痛の発現に対処し易くなるようにした。なお、投与後は補液等により、薬液を十分に洗い流す。

(投与例)

50mLの日局生理食塩液等で希釈したナベルピンを通常の点滴セットを用いて全開で滴下する(約5分間)。投与直後から200mL以上の日局生理食塩液等で血管内の薬液を十分に洗い流す。

〈参考〉

文献上、本剤を約1分間でbolus投与している例や静脈ポートを使用して中心静脈から投与している例もある。

慎重投与内容とその理由
33) ~ 36)

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 骨髓機能抑制のある患者 [骨髓機能をより強く抑制するおそれがある。]
- 2) 肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 3) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者 [症状が再発するおそれがある。]
- 4) 神経・筋疾患の合併あるいは既往歴のある患者 [末梢神経障害(知覚異常、腱反射減弱等)が強くあらわれるおそれがある。]
- 5) 虚血性心疾患又はその既往歴のある患者 [症状を誘発若しくは悪化させるおそれがある。]
- 6) 便秘傾向の強い患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 7) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

〔解説〕

- 1) 本剤は白血球、好中球減少を用量規制因子としており、骨髓機能が抑制状態にある患者への投与は、重篤な骨髓抑制を来す恐れがあるため、特に注意が必要である。
- 2) 本剤は主に肝臓で代謝されており、肝障害のある患者への投与は、本剤の代謝が抑制又は阻害され、副作用が強くあらわれる恐れがあるため、特に注意が必要である。又、本剤の投与によって肝障害の症状が増悪することもある。なお、肝障害例に対するナベルピンの投与量には下記のような例がある。

・肝障害時の減量基準例

一般的なビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の肝障害時の減量基準として、Perryはビリルビン<1.5~3.0mg/dL又はAST (SGOT) 60~180IU/Lで通常量の50%に減量し、ビリルビン≥3.1mg/dL又はAST (SGOT) >180IU/Lで投与禁忌としている。Chabnerはおおよその基準として、ビリルビン>1.5mg/dLで通常用量の50%に減量、ビリルビン>3.0mg/dLで通常用量の25%に減量するとしている。

なお、DRUGDEX® (医薬品情報データベース; 2008 Thomson MICROMEDEX INC.) には総ビリルビンを指標としたナベルピンの減量方法を以下のように規定している。但し、あくまでも目安なので、患者への注意深い観察と臨床検査値を頻回にモニターすることが望まれる。

総ビリルビン	減量率
≤2.0mg/dL	通常用量
2.1~3.0mg/dL	通常用量の50%量
>3.0mg/dL	通常用量の25%量

慎重投与内容とその理由 33) ~ 36)	3) 本剤投与後に間質性肺炎等の肺障害が報告されており、間質性肺炎又は肺線維症の既往がある患者への投与は、その症状が再発するおそれがあるため、特に注意が必要である。 4) ビンカアルカロイド系抗癌剤では、神経軸策系チユプリンへも作用することが報告されており、本剤は他のビンカアルカロイド系抗癌剤と比較するとその作用は弱いとされているものの、神経・筋疾患の合併あるいは既往歴のある患者への投与は、末梢神経障害（知覚異常、腱反射減弱等）が強くあらわれるおそれがあるため、特に注意が必要である。 5) 本剤投与後に狭心症（狭心症発作）が報告されており、虚血性心疾患又はその既往歴のある患者への投与は、その症状を誘発もしくは悪化させるおそれがあるため、特に注意が必要である。 6) 本剤投与後に便秘、重篤なイレウスが報告されており、便秘傾向の強い患者への投与は、その症状を悪化させるおそれがあるため、特に注意が必要である。 7) 高齢者では一般的に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、投与に際しては十分な注意が必要である。「高齢者への投与」の項参照。
---------------------------------	--

重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>重要な基本的注意</p> 1) 骨髄機能抑制、間質性肺炎、イレウス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、心肺機能検査等）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なる可能性があるため、投与は慎重に行うこと。 2) 感染症の発現又は悪化に十分注意すること。 3) 乳癌に対するアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例において、本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行った場合の有効性及び安全性は確立されていない。 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。 <p>〔解説〕</p> 1) 本剤の用量規制因子となっている骨髄機能抑制（白血球減少、好中球減少）では、重篤な例が報告されている。又、間質性肺炎等の呼吸器障害、麻痺性イレウスや循環器障害等の重篤な副作用も報告されている。頻回に臨床検査を行い、患者の状態を十分に観察することで異常を早期に確認し、減量、休薬等の適切な処置を行うことが必要である。 2) 「警告」に記載のある白血球減少に起因すると考えられる死亡症例とは、重篤な白血球減少に伴って感染症を併発し、死亡に至った症例である。感染症の発症及び悪化には十分に注意し、発症時には速やかに適切な処置をとることが必要である。 3) 追記の根拠となった後期第2相臨床試験では本剤単独投与での試験であったため、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法についての有効性及び安全性の十分な検討がされていない。 4) 抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項である。
----------------------------	--

併用禁忌とその理由	設定されていない。												
併用注意とその理由 37) ~ 41)	<p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="427 1489 1465 2094"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニフェジピン ベラパミル等 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム等</td> <td>他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤との併用で筋神経系の副作用の増強が報告されている。</td> <td>左記薬剤は肝チトクロームP-450(CYP 3A4)を阻害するので、併用によりビンカアルカロイドの代謝を阻害する。</td> </tr> <tr> <td>マイトマイシンC</td> <td>息切れ及び気管支痙攣が起こることがある。</td> <td>作用機序は不明。</td> </tr> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤 放射線療法</td> <td>骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。</td> <td>副作用が相互に増強される。</td> </tr> </tbody> </table>	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 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニフェジピン ベラパミル等 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム等	他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤との併用で筋神経系の副作用の増強が報告されている。	左記薬剤は肝チトクロームP-450(CYP 3A4)を阻害するので、併用によりビンカアルカロイドの代謝を阻害する。	マイトマイシンC	息切れ及び気管支痙攣が起こることがある。	作用機序は不明。	他の抗悪性腫瘍剤 放射線療法	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。
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 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニフェジピン ベラパミル等 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム等	他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤との併用で筋神経系の副作用の増強が報告されている。	左記薬剤は肝チトクロームP-450(CYP 3A4)を阻害するので、併用によりビンカアルカロイドの代謝を阻害する。											
マイトマイシンC	息切れ及び気管支痙攣が起こることがある。	作用機序は不明。											
他の抗悪性腫瘍剤 放射線療法	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。											

<p>相 互 作 用</p>	<p>併用注意とその理由 37)～41)</p> <p>【解説】</p> <p>1) アゾール系抗真菌剤等 本剤は主にチトクロームP-450 (CYP3A4) により代謝される。又、ヒト肝マイクロゾームを用いた<i>in vitro</i>実験でイトラコナゾール等のアゾール系抗真菌剤による本剤の代謝阻害がみられた。従って、CYP3A4を誘導、阻害する薬剤はもとよりCPY3A4の基質となる薬剤と本剤との併用は、本剤及び併用薬の体内動態に対して影響を及ぼす可能性がある。 ここに挙げた薬剤はCYP3A4で代謝されることが知られており、併用した場合、本剤の代謝が阻害され血中濃度及び組織内濃度が上昇し、副作用が強く現れる恐れがある。海外では本剤とイトラコナゾールとの併用によると疑われる死亡例が報告されている。又、類薬のビンクリスチンとイトラコナゾールとの併用によりビンクリスチンの筋神経系の副作用（末梢神経障害、麻痺性イレウス等）が増強されたとの報告や麻痺性イレウスが生じたとの報告がある。表には癌患者において合併症等で本剤と併用される可能性のある代表的なCYP3A4代謝薬を記載した。</p> <p>2) マイトマイシンC 本剤とマイトマイシンCとの併用で息切れ、気管支痙攣が報告されている。本剤単独投与による気管支痙攣の報告もあるが、マイトマイシンCとの併用時に気管支痙攣が起りやすいとされている。類薬（ビンデシン、ビンプラスチン）を含めたマイトマイシンCとの併用例では、2時間以内に症状が発現するケースが多く、無処置又は気管支拡張剤やステロイドの投与等により回復している。 従って、マイトマイシンCとの併用時には投与後早い時間に気管支痙攣を発現することがあるので、特に投与後2時間は観察を十分に行い、息切れ、呼吸困難等が認められた場合には速やかに動脈血ガス分析等を行い、症状の程度により気管支拡張剤やステロイドの投与、呼吸補助等を考慮する必要がある。</p> <p>3) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線療法 本項は、抗悪性腫瘍剤に共通する注意事項である。 抗悪性腫瘍剤の多くでは白血球減少等の骨髄抑制、悪心・嘔吐、下痢等の消化器系障害等の副作用が生じ、更に肝、腎、心、肺等の障害をもたらす薬剤もある。又、放射線治療では造血障害や易感染性、呼吸器系障害、悪心・嘔吐、下痢等の様々な障害がみられる。従って、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与あるいは放射線との併用治療により様々な障害が相互に増強される恐れがある。</p>												
<p>副 作 用</p>	<p>副作用の概要 39)～49)</p> <p>副作用 承認時(効能追加承認時を含む)において、809例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は791例(発現率97.8%)であった。 主な副作用は骨髄抑制[白血球減少92.6%(735/794)、好中球減少90.6%(685/756)、血色素量低下73.7%(588/798)、赤血球減少73.4%(586/798)、血小板減少15.0%(120/798)]、食欲不振52.0%(421/809)、全身倦怠感40.3%(326/809)、脱毛26.9%(217/807)、嘔気26.5%(214/809)、発熱25.9%(209/808)、嘔吐21.4%(173/809)、静脈炎18.7%(151/809)、口内炎15.2%(123/809)、便秘13.8%(112/809)、下痢12.5%(101/808)、知覚異常・腱反射減弱12.2%(97/798)等であった。 非小細胞肺癌に対する使用成績調査において、2,441例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は2,305例(発現率94.4%)であった。 主な副作用は骨髄抑制[白血球減少81.7%(1,994/2,441)、好中球減少72.3%(1,765/2,441)、赤血球減少58.5%(1,428/2,441)、血色素量低下53.5%(1,307/2,441)、血小板減少32.9%(804/2,441)]、嘔気24.1%(589/2,441)、食欲不振17.9%(438/2,441)、嘔吐11.1%(272/2,441)、静脈炎12.5%(304/2,441)等であった。(再審査終了時) 手術不能又は再発乳癌に対する特定使用成績調査(調査期間：2006年1月16日～2008年3月31日)において、763例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は551例(発現率72.2%)であった。 主な副作用は骨髄抑制[白血球減少56.4%(430/763)、好中球減少39.6%(302/763)、血色素量低下20.1%(153/763)、赤血球減少18.2%(139/763)、血小板減少7.1%(54/763)]、静脈炎[注射部位血管炎3.7%(28/763)、注射部位疼痛2.4%(18/763)、注射部位静脈炎2.1%(16/763)]、悪心6.4%(49/763)、発熱4.3%(33/763)、倦怠感3.9%(30/763)、嘔吐2.4%(18/763)、食欲不振2.2%(17/763)等であった。(再審査終了以降)</p> <p>●白血球減少(2,000/mm³未満)、好中球減少(1,000/mm³未満)の発現数と頻度 (承認時データによる)</p> <table border="1" data-bbox="427 1839 1437 1993"> <thead> <tr> <th></th> <th>単剤投与時</th> <th>併用投与時*</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球減少 (2,000/mm³未満)</td> <td>55.5% (324/584)</td> <td>77.1% (162/210)</td> <td>61.2% (486/794)</td> </tr> <tr> <td>好中球減少 (1,000/mm³未満)</td> <td>68.6% (376/548)</td> <td>84.6% (176/208)</td> <td>73.0% (552/756)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* シスプラチンとの併用投与時 シスプラチン、マイトマイシンCとの併用投与時 フルオロウラシルとの併用投与時 ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物との併用投与時</p>		単剤投与時	併用投与時*	計	白血球減少 (2,000/mm ³ 未満)	55.5% (324/584)	77.1% (162/210)	61.2% (486/794)	好中球減少 (1,000/mm ³ 未満)	68.6% (376/548)	84.6% (176/208)	73.0% (552/756)
	単剤投与時	併用投与時*	計										
白血球減少 (2,000/mm ³ 未満)	55.5% (324/584)	77.1% (162/210)	61.2% (486/794)										
好中球減少 (1,000/mm ³ 未満)	68.6% (376/548)	84.6% (176/208)	73.0% (552/756)										

副作用の概要
39) ~ 49)

1) 重大な副作用

- (1) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(84.4%)、好中球減少(75.8%)、貧血(74.1%)、血小板減少(28.5%)等の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、重度の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) 間質性肺炎(1.4%)、肺水腫(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。
- (3) 気管支痙攣(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、呼吸困難等の異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。なお、本症状は投与直後から2時間以内に発現する例が多いことと、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。
- (4) 麻痺性イレウス(0.4%)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の適切な処置を行うこと。
- (5) 心不全(0.1%)、心筋梗塞(0.1%未満)、狭心症(0.1%未満)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の適切な処置を行うこと。
- (6) ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) 肺塞栓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の適切な処置を行うこと。
- (8) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、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)(0.1%)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。
- (9) 急性腎障害(0.2%)等の重篤な腎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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) 急性膵炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等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。

b>

	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明
過敏症			アレルギー様症状	
呼吸器			呼吸困難、喘鳴	
循環器			不整脈、血圧低下、血圧上昇、動悸、頻脈	
神経・筋症状			知覚異常・腱反射減弱、筋肉痛、関節痛、筋力低下、腰背痛、筋痙攣、運動障害、排尿障害	
精神神経系			頭痛、不穏、めまい、不眠	激越
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P上昇、LDH上昇	肝機能障害、総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、γ-GTP上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	蛋白尿、クレアチニンクリアランス低下	
消化器	食欲不振、嘔気	嘔吐、便秘、下痢	口内炎、腹痛、腹部不快感、腹部膨満感、腹部膨隆、嚥下障害	
皮膚		脱毛	紅斑・丘疹、水疱・落屑、爪の異常、そう痒	
注射部位		静脈炎		
代謝栄養障害	総蛋白低下、血漿中電解質(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム)異常	アルブミン低下	尿糖	
その他		発熱、全身倦怠感、CRP上昇	血尿、体重減少、体重増加、味覚異常、疼痛、出血、胸痛、浮腫、出血性膀胱炎、潮紅、しゃっくり	

副

作

用

副作用の概要
39) ~ 49)

重大な副作用と安全性対策

(1) 骨髄機能抑制

① 白血球減少、好中球減少に関しては単剤投与時においてそれぞれ91.0% (424/466)、88.0% (381/433) の発現率を示し、他の抗癌剤との併用投与時には同様に93.6% (160/171)、93.5% (158/169) の発現率で認められた。また、いずれも本剤の用量規制因子であり、用量依存的に発現率が上昇するとともに、グレード3及び4の白血球減少や好中球減少を示す症例も多く認められている。(承認時データ)

● グレード3及び4の血球成分減少

血球成分	グレード (/mm ³ 又はg/dL)	発現例数/評価例数(発現率%)			全(G1~4)発生件数
		単剤投与	併用投与	計	
白血球	G3(1,000~2,000)	227/466(48.7)	87/171(50.9)	314/367(49.3)	584/637(91.7)
	G4(<1,000)	43/466(9.2)	45/171(26.3)	88/637(13.8)	
好中球	G3(500~1,000)	131/433(30.3)	24/169(14.2)	155/602(25.7)	539/602(89.5)
	G4(<500)	173/433(40.0)	121/169(71.6)	294/602(48.8)	
ヘモグロビン	G3(6.5~8)	65/470(13.8)	48/171(28.1)	113/641(17.6)	465/641(72.5)
	G4(<6.5)	5/470(1.1)	10/171(5.8)	15/641(2.3)	
血小板	G3(25,000~50,000)	2/470(0.4)	18/171(10.5)	20/641(3.1)	101/641(15.8)
	G4(<25,000)	1/470(0.2)	6/171(3.5)	7/641(1.1)	

グレード分類の評価基準：WHO癌治療結果報告基準

② 非小細胞肺癌を対象とした臨床試験において、白血球数、好中球数がグレード3あるいはグレード4となった症例では、4ないし6週で最低値となり、回復には1週程度を要している。本剤投与期間中には臨床検査を頻回に行い、これらの数値の推移に十分注意を払うほか、感染などの徴候を早期に発見して適切な処置を行う必要がある。(承認時データ)

● 白血球及び好中球のグレード3以上の減少が発現するまでの期間と回復に要する期間

		最低値 (/mm ³)	投与開始から 2,000/mm ³ 未満 (1,000/mm ³ 未満) に減少するまでの 日数	投与開始から 最低値に至る までの日数	2,000/mm ³ 未満 (1,000/mm ³ 未満)から 2,000/mm ³ 以上 (1,000/mm ³ 以上) に回復する日数	最低値から 2,000/mm ³ 以上 (1,000/mm ³ 以上) に回復する日数
単剤	白血球数	1,600	20 [6~162]	27 [7~241]	8 [2~57]	8 [1~ 57]
	(好中球数)	(531)	(16) [4~143]	(26) [3~509]	(8) [2~59]	(8) [1~337]
併用	白血球数	1,400	15 [8~120]	43 [5~145]	5 [2~24]	5 [2~ 24]
	(好中球数)	(378)	(15) [8~ 50]	(43) [11~141]	(8) [2~24]	(6) [2~ 24]

数値は中央値〔最小値~最大値〕を示す。

〈注〉単剤投与群については約9割がG-CSF製剤未使用であり、一方、併用投与群では約6割の症例でG-CSF製剤が使用されていた。従って、両群の背景が異なることにご留意ください。

白血球減少とともに、赤血球減少(71.6%)、血色素量の低下(72.5%)、ヘマクリット値の低下(71.7%)が高頻度に認められているが、グレード3以上の減少は約20%であった。また、血小板減少は15.8%に発現したが、グレード3以上の発現は5.3%であった。

(承認時データ)

(2) 間質性肺炎、肺水腫

間質性肺炎：発現機序は明確ではない。発現例の約7割は、初回投与から2ヵ月以内に発現している。発熱、咳嗽、息切れ等の初期症状がみられたら、本剤の投与中止と速やかにX線等により肺の画像所見をチェックし、ステロイドのパルス療法等の適切な処置を速やかに行う。又、同時に呼吸管理や感染対策を講じる。

肺水腫：発現機序は明確ではない。発現例の約7割は、本剤投与終了2時間以内に発症している。自覚症状としては、呼吸困難、喘鳴、大量の痰等が特徴的である。主にステロイドのパルス療法、利尿薬の使用や酸素投与等が行われる。

(3) 気管支痙攣

発現機序は明確ではないが、アレルギー性の機序によるものとの推測もある。全ての発現例で本剤投与から数時間以内に発症している。臨床的には気道の通過障害を伴い、喘鳴、呼吸困難、胸部笛音の聴取等が出現し、処置としては、気管切開、酸素吸入を実施し、薬物療法としては気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、あるいはアトロピン等が行なわれる。マイトマイシンCとの併用時に発現しやすいとの報告があるため、マイトマイシンCとの併用時には注意が必要である。「相互作用」の項参照。

副

作

用

副作用	<p>副作用の概要 39) ~ 49)</p>	<p>(4) イレウス 発現機序は自律神経を介しての腸管運動の抑制によるものと考えられている。発現例の約6割は、投与開始から2週間以内に発症している。腹痛、嘔吐、排便・排ガスの停止がイレウスの三主候とされており、絶飲食、補液、パントテン酸等のビタミン剤、プロスタグランジン製剤等の投与等の処置が行なわれる。腹部膨満等のために患者の苦痛が増し、全身状態を悪化させたり、腸管壊死に至る可能性があるため、便秘、腹痛等の発現に注意し、発症の初期に適切な処置をとることは重要である。</p> <p>(5) 心不全、心筋梗塞、狭心症 発現機序は明確ではないが、動脈閉塞につながる凝固メカニズムの増強効果、筋原線維の障害、心筋への直接効果等が推察されている。発現例の約6割では、投与開始から1ヵ月以内に発症している。狭心症の主な症状は、胸痛、胸部圧迫感等であり、亜硝酸塩、抗血栓剤等が投与される。心筋梗塞では、激しい胸痛がみられ、亜硝酸塩、Ca拮抗剤、利尿薬等が投与される。心不全は、呼吸困難、喘鳴、泡沫状の血痰を伴う咳等がみられ、利尿薬、Ca拮抗剤、強心薬等の投与が行われる。</p> <p>(6) ショック、アナフィラキシー 発現機序は一般的な薬物アレルギーと同様に、本剤又は本剤の代謝産物がハプテンとして作用したものと考えられる。全ての発現例で本剤投与中から投与直後に発症している。投与中に発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状が現れた場合には直ちに投与を中止し、症状に応じた適切な処置を行う。</p> <p>(7) 肺塞栓症 発現機序は明確ではない。発現例では1週間以内に発症している例がある。肺塞栓症は診断困難なものとしてされているが、発現時には閉塞血栓を短時間の間に血栓溶解療法等で溶解・除去することが必要とされている。</p> <p>(8) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) 発現機序は明確ではない。発現例の約7割では、投与後10日以内に発現している。電解質異常や頭痛、冷感、嘔吐などに注意し、血漿浸透圧、尿浸透圧等の検査を定期的に行い、SIADHの症状が現れた場合には、水分摂取制限、Na補給、利尿剤の投与等の適切な処置を行う。</p> <p>(9) 急性腎障害 発現機序は明確ではない。発現例では腎毒性を持つ薬剤との併用例が多く、ほとんどが投与後2週間以内に発症している。尿量、BUN、クレアチニン等の検査値の推移に注意し、利尿剤、補液、血液透析、食事管理等の適切な処置を行なう。</p> <p>(10) 急性膵炎 発現機序は明確ではない。発現例のほとんどが投与開始から1ヶ月以内に発症している。重要な症状は腹痛である。典型例では、上腹部の激痛を初期症状とし、疼痛は徐々に増強して数時間でピークに達し、悪心・嘔吐を高頻度に伴う。これらに併せ血清アミラーゼ、リパーゼ等の膵酵素の上昇が認められた場合、投与を中止し、適切な処置を行う。ガベキサートメシル酸塩やナファモスタットメシル酸塩の投与や絶食等の保存的療法で良好な経過をたどることが多いとされている。</p>
-----	------------------------------------	---

項目別副作用発現率及び臨床検査値異常(副作用として)一覧表

項目別副作用発現率：

時期	承認時までの状況	適応追加時の状況	使用成績調査	合計	[参考] 特定使用成績調査*
調査症例数	652	157	2,441	3,250	763
副作用等の発現症例数	634	157	2,305	3,096	551
副作用等の発現症例率 (%)	97.24	100	94.43	95.26	72.21

1) 重大な副作用

副作用等の種類	承認時までの状況		適応追加時の状況		使用成績調査		合計		[参考] 特定使用成績調査*		
	発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)	
(1) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少	汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少	584	89.57	151	96.18	2,009	82.30	2,744	84.43	435	57.01
	好中球減少	539	82.67	146	92.99	1,779	72.88	2,464	75.82	314	41.15
	貧血	505	77.45	135	85.99	1,768	72.43	2,408	74.09	205	26.87
	血小板減少	101	15.49	19	12.10	807	33.06	927	28.52	54	7.08
(2) 間質性肺炎	間質性肺炎	16	2.45			28	1.15	44	1.35		
	肺水腫	1	0.15			1	0.04	2	0.06		
(3) 気管支痙攣	1	0.15					1	0.03			
(4) 麻痺性イレウス	5	0.77			9	0.37	14	0.43	1	0.13	
(5) 心不全	心不全				4	0.16	4	0.12	1	0.13	
	心筋梗塞				3	0.12	3	0.09			
	狭心症				1	0.04	1	0.03	1	0.13	
(6) ショック	ショック				1	0.04	1	0.03			
	アナフィラキシー様症状				3	0.12	3	0.09			
(7) 肺塞栓症*							-	-			
(8) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)					4	0.16	4	0.12			
(9) 急性腎不全					6	0.25	6	0.18	2	0.26	
(10) 急性膵炎					3	0.12	3	0.09			

*肺塞栓症については、承認・適応追加時の治験症例及び使用成績調査症例では発現が認められていない。

2) その他の副作用

副作用等の種類	承認時までの状況		適応追加時の状況		使用成績調査		合計		[参考] 特定使用成績調査*		
	発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)	
過敏症	アレルギー様症状	8	1.23	1	0.64	5	0.20	14	0.43		
呼吸器	呼吸困難	23	3.53	7	4.46	15	0.61	45	1.38	2	0.26
	喘鳴	1	0.15			2	0.08	3	0.09		
循環器	血圧上昇	10	1.53	1	0.64	6	0.25	17	0.52		
	血圧低下	15	2.30			1	0.04	16	0.49		
	不整脈	5	0.77	1	0.64	10	0.41	16	0.49		
	頻脈	3	0.46	1	0.64	1	0.04	5	0.15		
	動悸	1	0.15	4	2.55	7	0.29	12	0.37	1	0.13
神経・筋症状	知覚異常・腱反射減弱	66	10.12	31	19.75	63	2.58	160	4.92	23	3.01
	運動障害	2	0.31			1	0.04	3	0.09		
	関節痛	2	0.31	12	7.64	10	0.41	24	0.74	3	0.39
	筋肉痛	4	0.61	20	12.74	11	0.45	35	1.08	9	1.18
	筋力低下	6	0.92	5	3.18			11	0.34	2	0.26
	腰背痛	2	0.31	8	5.10	17	0.70	27	0.83	5	0.66
	筋痙攣	1	0.15	4	2.55	2	0.08	7	0.22		
	排尿障害			2	1.27	4	0.16	6	0.18		
精神神経系	めまい	1	0.15	10	6.37	9	0.37	20	0.62	7	0.92
	頭痛	14	2.15	40	25.48	34	1.39	88	2.71	6	0.79
	不穏	8	1.23	8	5.10	2	0.08	18	0.55		
	不眠			5	3.18	8	0.33	13	0.40	3	0.39
	激越*							-	-		

*激越については、承認・適応追加時の治験症例及び使用成績調査症例では発現が認められていない。

副

作

用

項目別副作用発現率及び臨床検査値異常(副作用として)一覧表

副 作 用

副作用等の種類		承認時までの状況		適応追加時の状況		使用成績調査		合計		[参考] 特定使用成績調査*	
		発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)	発現症例数	発現率 (%)
肝 臓	AST (GOT) 上昇	96	14.72	53	33.76	280	11.47	429	13.20	62	8.13
	ALT (GPT) 上昇	116	17.79	57	36.31	365	14.95	538	16.55	65	8.52
	Al-P 上昇	39	5.98	26	16.56	175	7.17	240	7.38	44	5.77
	LDH 上昇	114	17.48	69	43.95	342	14.01	525	16.15	49	6.42
	ウロビリノーゲン陽性	11	1.69	3	1.91	16	0.66	30	0.92		
	総ビリルビン上昇	22	3.37	19	12.10	70	2.87	111	3.42	8	1.05
	γ-GTP 上昇					1	0.04	1	0.03		
肝機能障害					52	2.13	52	1.60	8	1.05	
腎 臓	BUN 上昇	77	11.81	13	8.28	244	10.00	334	10.28	15	1.97
	クレアチニン上昇	23	3.53	2	1.27	155	6.35	180	5.54	5	0.66
	クレアチニンクリアランス低下	6	0.92			1	0.04	7	0.22		
	尿蛋白	49	7.52	10	6.37	81	3.32	140	4.31	2	0.26
消 化 器	食欲不振	337	51.69	84	53.50	478	19.58	899	27.66	20	2.62
	嘔気	137	21.01	77	49.04	589	24.13	803	24.71	49	6.42
	下痢	63	9.66	38	24.20	76	3.11	177	5.45	8	1.05
	口内炎	80	12.27	44	28.03	37	1.52	161	4.95	14	1.83
	便秘	75	11.50	37	23.57	168	6.88	280	8.62	15	1.97
	嘔吐	125	19.17	48	30.57	272	11.14	445	13.69	18	2.36
	腹痛	12	1.84	12	7.64	32	1.31	56	1.72	10	1.31
	腹部不快感	3	0.46	18	11.46	27	1.11	48	1.48	3	0.39
	腹部膨満感	15	2.30	2	1.27	11	0.45	28	0.86	1	0.13
	腹部膨隆	7	1.07			3	0.12	10	0.31		
嚥下障害			1	0.64	2	0.08	3	0.09			
皮 膚	脱毛	162	24.85	55	35.03	68	2.79	285	8.77	8	1.05
	紅斑・丘疹	14	2.15	21	13.38	51	2.09	86	2.65	8	1.05
	水疱・落屑	6	0.92	3	1.91	4	0.16	13	0.40	1	0.13
	痒痒			4	2.55	1	0.04	5	0.15	1	0.13
	爪の異常			7	4.46			7	0.22		
注射部位	静脈炎	88	13.50	64	40.76	304	12.45	456	14.03	58	7.60
代 謝 栄 養 障 害	総蛋白低下	185	28.37	62	39.49	571	23.39	818	25.17	30	3.93
	アルブミン低下	146	22.39	40	25.48	434	17.78	620	19.08	23	3.01
	血漿中電解質(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム)異常	137	21.01	58	36.94	518	21.22	713	21.94	29	3.80
	尿糖	34	5.21	8	5.10	38	1.56	80	2.46		
そ の 他	全身倦怠感	236	36.20	93	59.24	157	6.43	486	14.95	34	4.46
	体重減少	34	5.21	24	15.29	1	0.04	59	1.82		
	発熱	170	26.07	42	26.75	241	9.87	453	13.94	33	4.33
	CRP 上昇	4	0.61	6	3.82	565	23.15	575	17.69		
	血尿	13	1.99	8	5.10	42	1.72	63	1.94		
	胸痛	4	0.61	4	2.55	24	0.98	32	0.98	3	0.39
	出血	6	0.92	5	3.18	3	0.12	14	0.43	2	0.26
	体重増加	2	0.31	2	1.27			4	0.12		
	潮紅	1	0.15	2	1.27	8	0.33	11	0.34	1	0.13
	味覚異常	2	0.31	12	7.64	28	1.15	42	1.29	5	0.66
	出血性膀胱炎			3	1.91			3	0.09	1	0.13
	疼痛	1	0.15	12	7.64	7	0.29	20	0.62	10	1.31
	しゃっくり					41	1.68	41	1.26		
	浮腫			6	3.82	14	0.57	20	0.62	2	0.26

* 単剤による特定使用成績調査(手術不能又は再発乳癌)

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、白血球減少、貧血、血小板減少、BUN上昇、発熱、間質性肺炎、便秘等の副作用があらわれやすいので、用量、投与間隔等に注意して、患者の状態を観察し慎重に投与すること。

〔解説〕

高齢者では、一般に生理機能が低下していることが多く、薬剤の影響が強く現れる恐れがあり、投与の際には患者の全身状態に十分な注意を払う。国内の臨床試験では単剤投与時に、全身状態の反映とも考えられる総蛋白の低下、アルブミンの低下、電解質異常が高齢者に多い傾向が見られる。主な副作用の年齢別発現状況は下記の通りである。

なお、年齢に応じたナベルピンの減量基準を明示した報告ない。

〔参考〕

使用成績調査において、65歳以上の高齢者における副作用発現症例率は94.78% (1,217/1,284例)であり、65歳未満の症例における副作用発現症例率94.04% (1,088/1,157例)と比較したが、有意差は認められなかった (Fisher P=0.427)。

単剤投与、併用投与における年齢層別副作用発現率(非小細胞肺癌適応症取得時の治験成績より)

臨床検査値項目	単剤投与				併用投与				
	～64歳		65歳～		～64歳		65歳～		
	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	
血液学的検査	赤血球減少	161	58.8	142	72.4	100	90.9	56	91.8
	血色素減少	164	59.9	143	73.0	101	91.8	57	93.4
	ヘマトクリット値減少	168	61.3	148	75.5	65	90.3	40	88.9
	白血球減少	241	88.9	183	93.8	100	90.9	60	98.4
	好中球減少	209	85.3	172	91.5	101	91.8	57	96.6
	血小板減少	10	3.7	15	7.7	48	43.6	28	45.9
血液生化学的検査	AST (GOT) 上昇	40	14.4	28	14.1	20	18.2	8	13.1
	ALT (GPT) 上昇	48	17.3	26	13.1	30	27.3	12	19.7
	Al-P 上昇	17	6.3	8	4.0	11	10.0	3	4.9
	LDH 上昇	33	12.0	37	18.6	29	26.4	15	24.6
	血清総蛋白減少	35	12.5	51	25.5	66	60.0	33	54.1
	アルブミン低下	26	9.3	33	17.3	58	52.7	29	47.5
副作用	BUN 上昇	8	2.9	12	6.0	29	26.4	28	45.9
	発熱	49	17.4	59	29.5	39	35.5	20	32.8
	便秘	16	5.7	23	11.5	23	20.9	13	21.3
	間質性肺炎	4	1.4	9	4.5	2	1.8	1	1.6
	全身倦怠感	72	25.6	76	38.0	56	50.9	31	50.8
	発現件数	555		466		502		273	
発現例数	195		153		105		59		
評価例数	281		200		110		61		
発現例数/評価例数 (%)	69.4		76.5		95.5		96.7		

妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{50), 51)}

- 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。〔動物実験で催奇形性(ラット:頸椎椎弓の癒合、頸椎配列異常等の骨格変異、ウサギ:耳介低形成、側脳室拡張、腰肋等の骨格変異)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。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

〔参考:外国での妊婦への投与事例〕

外国にて妊婦にナベルピンを投与した例がある。妊娠24～29週からナベルピンと5-FUを投与された乳癌3例における新生児3例中1例に貧血を認めた。出生後23～35ヶ月時点で新生児3例に発育異常は認められなかった。肺癌1例に妊娠26週時点でナベルピンとシスプラチンの投与が行われ、4日後に帝王切開にて胎児が取り出された。新生児には一過性の白血球減少と血小板減少を認めたが、発育遅延はなかった。

小児等への投与⁵²⁾

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)。〔重要な基本的注意〕の項4) 参照

〔参考〕

米国食品医薬品局(FDA)の安全性情報報告によると、小児固形癌46例に成人と同じような投与量のナベルピンを使用した成績より、臨床的に意義のある効果はなく、副作用は成人で報告されているものと類似していたとされている。

臨床検査結果に及ぼす影響	特に報告されていない。
過量投与 ⁵³⁾	<p>該当資料なし 〈参考：外国での事例〉 ナベルピンの過量投与時における解毒剤はない。これまで推奨用量30mg/m²(日本では25mg/m²)の10倍量までの過量投与例が報告されている。報告された毒性は、麻痺性イレウス、口内炎及び食道炎等、常用量のものとは一致していた。又、骨髄形成不全、敗血症及び不完全麻痺も報告され、過量投与による死亡例もある。過量投与が生じた場合、必要に応じて、適切な輸血、CSFおよび抗生物質の投与を行い、これに加えて一般的な支持療法を行う(56Edition Physicians' Desk Reference[®]より)。</p> <p>文献上、45歳の女性非小細胞肺癌例に誤ってナベルピン360mg(240mg/m²)を投与した例がある。翌日に発熱と急激で重篤な下痢、4日後に呼吸困難、両側肺の浮腫、敗血症を伴う好中球減少、6日後に発熱、頻脈、呼吸困難、重篤な麻痺性イレウスを伴う腹部膨満感、末梢神経障害、粘膜炎及び重篤な皮膚剥離を認め、更にその数日後に一過性の錯乱を生じた。血漿交換、抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス剤及びG-CSFの投与と血小板輸血、そしてイレウスに対してプロスタグランジンF2αの投与が行われた。血液毒性及びイレウスは回復し、患者は投与から24日後に退院した。</p>
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) ⁵⁴⁾	<p>適用上の注意</p> <p>1) 薬液の調製</p> <p>(1) 本剤投与による血管痛、静脈炎及び薬液の血管外漏出による重篤な組織障害を防止する意味で、本剤をあらかじめ日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液約50mLに希釈することが望ましい。</p> <p>(2) 他の注射剤と配合した場合ピノレルピンが析出するおそれがあるので、原則として他の注射剤との同時混合投与を避けること。</p> <p>(3) 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。</p> <p>(4) 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。</p> <p>2) 投与経路</p> <p>静脈内注射のみに使用し、髄腔内には投与しないこと。[海外で誤ってビンカアルカロイド系薬剤を髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある。]</p> <p>3) 投与时</p> <p>(1) 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、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。</p> <p>(2) 血管痛、静脈炎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、投与後は補液等により薬液を十分洗い流すこと。</p>
その他の注意 ^{55), 56)}	<p>その他の注意</p> <p>他のビンカアルカロイド系薬剤により脳梗塞等が発現したとの報告がある。</p> <p>〔解説〕</p> <p>類薬に記載されていることから、海外文献に基づいて記載した。</p>

9. 非臨床試験に関する項目

一般薬理^{57)~61)}

各種動物及び摘出標本を用いて一般症状、中枢神経系、自律神経系、平滑筋、消化器系、呼吸・循環器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響を検討した。
試験成績の概要を以下に示す。

試験項目 (試験方法)	動物種 (系統、性、数/群)	適用法	投与・添加量	試験成績
一般症状	マウス (ICR、雄、5~10)	i.v.	1, 3, 10mg/kg	10mg/kgで投与当日に、自発運動減少、眼瞼下垂。7~14日目に運動失調、立毛、体重増加抑制。
中枢神経系への影響 1. 自発運動量 (回転カゴ、Automex)	マウス (ICR、雄、10~25)	i.v.	1, 3, 10mg/kg	10mg/kgで一過性の自発運動量減少 ^{a)} 。
2. 協調運動障害作用 (ローターロッド)	マウス (ICR、雄、10)	i.v.	1, 3, 10mg/kg	影響なし。
3. 麻酔増強作用 (pentobarbital)	マウス (ICR、雄、10)	i.v.	1, 3, 10mg/kg	影響なし。
4. 抗痙攣作用 (pentetrazol、最大電撃)	マウス (ICR、雄、10)	i.v.	1, 3, 10mg/kg	影響なし。
5. 鎮痛作用 (酢酸wringing、圧刺激)	マウス (ICR、雄、10)	i.v.	1, 3, 10mg/kg	影響なし。
6. 体温への影響	ウサギ (JW、雄、4)	i.v.	1, 3mg/kg	3mg/kgで2/4例が死亡。生存の1例が体温低下 (7日目)。
7. 自発脳波への影響	ウサギ (JW、雄、3)	i.v.	1mg/kg	影響なし。
自律神経系、平滑筋への影響 摘出回腸 (自動収縮) (ACh収縮) (Hist収縮)	ウサギ (JW、雄、3~9) モルモット (Hartley、雄、5)	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL $10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/mL	3×10^{-5} g/mL以上で、収縮力減弱 ^{a)} 、 10^{-4} g/mLで収縮頻度減少 ^{a)} 。 10^{-5} g/mL以上で、筋緊張度上昇。 10^{-3} g/mLで、収縮抑制。
呼吸・循環器系への影響 1. 呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図 (本試験) 麻酔下 (追加試験) 麻酔下	イヌ (ビーグル、雄、5) イヌ (ビーグル、雄、3~6)	i.v. i.v.	0.1, 0.3, 1mg/kg (漸増投与) 0.3, 1, 3mg/kg (単回投与)	0.3, 1mg/kgで各1例死亡 (麻酔死)。生存例では影響なし。 影響なし。
2. 無麻酔・無拘束下、血圧、心拍数、左心室内圧一次微分最大値への影響	イヌ (ビーグル、雄、6)	i.v.	0.3, 1mg/kg (2週間間隔)	1mg/kg投与当日は影響を認めないが、2~9日目に心拍数増加及び左心室内圧一次微分最大値上昇を伴う日内リズムの乱れ発現。
3. 摘出臓器への影響 右心房標本 (自動能)	モルモット (Hartley、雄、5)	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 10^{-4}$ g/mL	影響なし。
右心室乳頭筋標本 (収縮張力)	モルモット (Hartley、雄、5)	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 10^{-4}$ g/mL	10^{-4} g/mLで収縮張力軽度減弱 ^{c)} 。
横隔膜神経筋標本 (神経、筋肉刺激収縮)	ラット (Wistar、雄、5)	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 10^{-4}$ g/mL	影響なし。
胸部大動脈標本 (静止張力、KCl, NA収縮)	ウサギ (JW、雄、5~6)	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/mL	10^{-4} g/mLで静止張力軽度上昇 ^{b)} 。KCl, NA収縮に影響なし。
消化器系への影響 胃腸管輸送能 (炭末法)	マウス (ICR、雄、10)	i.v.	1, 3, 10mg/kg	10mg/kgで投与当日に炭末輸送率増加 ^{c)} 、7日目では影響なし。
水及び電解質代謝への影響 尿量、尿中Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻	ラット (Wistar、雄、10~12)	i.v.	1, 3, 10mg/kg	10mg/kgで投与当日、尿量、尿中Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ 増加。7日目では尿量のみ増加。

a) DunnettあるいはSteelの多重比較検定法

b) Dunnettの多重比較検定法

c) Student-tあるいはAspin-Welch検定法

毒

性

各種動物及び細菌を用いて単回・反復投与毒性、生殖に及ぼす影響、抗原性、変異原性、癌原性、局所刺激性及び神経毒性を検討した。
試験成績の概要を以下に示す。

試験項目	動物種又は試験条件	投与(処理)経路 期間	投与量 (mg/kg/日) 又は処理濃度	成績		
単回投与 毒性	ラット(雌雄) イス(雌)	静脈内 静脈内	6, 9, 12, 15 1.0, 1.5	ラット: 投与後5~9日で死亡例(肺出血、胸腺の退行性変化等)を認めたことから、推定LD ₅₀ : 雄9~12、雌12.2 mg/kg。 イス: 一過性の肝・心障害を認め、投与後4日に死亡例(心外膜下、胸腺の出血等)を認めたことから、推定LD ₅₀ : 1.5mg/kg。		
反復投与 毒性	ラット(雌雄)	静脈内、 2回/週×13 静脈内、 2回/週×26	0.03, 0.10, 0.35, 1.20 0.05, 0.16, 0.50	ラット(13週): 0.35mg/kg以上の投与群にリンパ・造血器障害、投与部位壊死等を認め、1.20mg/kg投与群の5~10週目に死亡例(敗血症、心障害等)を認めた(推定無毒性量: 0.03mg/kg)。 ラット(26週): 死亡例は認めず、0.16mg/kg以上の投与群に軽度の腎障害、投与部位の炎症性病変等を認めた(推定無毒性量: 0.05mg/kg)。		
		イス(雌雄)	静脈内、 2回/週×13 静脈内、 2回/週×26	0.05, 0.16, 0.50 0.01, 0.08, 0.25	イス(13週): 0.16mg/kg投与群に骨髄、肝機能への影響を認め、0.50mg/kg投与群に軽度の心障害及びリンパ・造血器障害、肝障害と死亡例(化膿性肺炎)を認めた(推定無毒性量: 0.05mg/kg)。 イス(26週): 死亡例は認めず、0.25mg/kgの投与群に軽度の骨髄障害と腎機能・心機能への影響及び投与部位の炎症を認めた(推定無毒性量: 0.01mg/kg)。	
	生殖に 及ぼす 影響		妊娠前 及び妊娠 初期投与 試験	ラット(雌雄)	静脈内、1回/3日 雄: 同居前8週 ~交尾成立 雌: 同居前2週 ~妊娠7日	0.10, 0.26, 0.70
		胎児の器 官形成期 投与試験	ラット(雌)	静脈内、1回/3日 [妊娠7日~16日]	0.10, 0.22, 0.50	ラット: 母動物への影響は認めなかったが、0.50mg/kg投与群の胎児及び出生児に骨格異常(頸椎椎弓癒合、胸椎配列異常等)を認め、催奇形作用が示唆された(母動物の一般毒性及び生殖に関する推定無影響量: 0.50mg/kg、次世代の発生に関する推定無影響量: 0.22mg/kg)。 ウサギ: 0.40mg/kg以上の投与群に脾臓腫大、0.70mg/kg投与群に死亡、流産する母動物を認めた。また、0.70mg/kg投与群の胚・胎児に早期死亡率の増加、耳介低形成や骨格変異の増加を認めた(母動物の一般毒性に関する推定無影響量: 0.22mg/kg、母動物の生殖及び次世代の発生に関する推定無影響量: 0.40mg/kg)。
周産期 及び授乳 期投与試験			ラット(雌)	静脈内、1回/3日 [妊娠17日~ 分娩後21日]	0.10, 0.32, 1.00	1.00mg/kg投与群に母動物の摂餌量減少、出生児の体重増加抑制が認められたが、妊娠期間、出生率、哺育児生存率、出生児の生殖、行動・学習機能等に影響は認められなかった(母動物の一般毒性、分娩・哺育、出生児に対する推定無影響量: 0.32mg/kg)。
抗原性	モルモット マウス	筋肉内、3回 静脈内、3回 腹腔内、3回 静脈内、3回	130, 649.8 µg/animal 130, 649.8 µg/animal 8.7, 43.3 µg/animal 8.7, 43.3 µg/animal	VNR単独、VNRとウシ血清アルブミンの混合物で感作したがビノレルビンに対する抗体の産生は認められなかった。		
変異 原性	復帰 突然変異	サルモネラ菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	8~500 µg/plate 16~2,000 µg/plate	陰性。	
	染色体 異常	CHL細胞	直接法 代謝活性化法	0.05~0.2 µg/mL 6~12 µg/mL	染色体の数的異常が誘発されたが、構造異常は惹起されなかった。	
	小核試験	マウス(雄)	静脈内、1回	15, 22, 33	小核を有する多染性赤血球出現(染色体異常)の頻度が増加した。	

(次頁へ続く)

毒 性

試験項目	動物種又は試験条件	投与(処理)経路 期 間	投与量 (mg/kg/日) 又は処理濃度	成 績
癌 原 性	マウス (雌雄)	静脈内、 1回/2週×39	0.08, 0.25, 0.80	肝細胞腫、ハーダー氏腺腫瘍の発生が増加したが、腫瘍の自然発生頻度の上限を越えなかった。非腫瘍病変として胸腺皮質の過形成が認められた。
	ラット (雌雄)	静脈内、 1回/2週×52	0.04, 0.13, 0.40	有意な腫瘍発生頻度の増加はなかった。非腫瘍病変として脾臓の髄外造血亢進、副腎皮質過形成、白内障、網膜変成・萎縮が認められた。
局所刺激性	ウサギ (雄)	筋肉内、1回	10mg/mL, 0.4mL/animal	陽性対照の17%酢酸より強く、総合評価はグレード4。
神 経 毒 性	サル (雄)	静脈内、 1回/週×39	VNR: 0.5~1.7 VCR: 0.04~0.17 [白血球数が半分以下 となる用量]	神経系異常を示す症状は認めなかったが、病理学検査で軸索腫大を認めた。VCR投与群では歩行異常、筋力低下を認め、VNRの神経毒性はVCRより軽度であった。

VNR: ビノレルビン酒石酸塩

VCR: ビンクリスチン

10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

使用期限	3年（包装に表示の使用期限内に使用すること。）
貯法・保存条件	2～8℃、遮光
薬剤取扱い上の注意点	<p>1. 本剤は細胞障害性のある抗悪性腫瘍剤であり、直接の接触により粘膜の刺激作用、潰瘍、組織の壊死等を起こす可能性があるため、取扱いにあたっては十分な注意が必要である。 〔「8. 安全性に関する項目」の「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）」P.32を参照〕</p> <p>2. 本剤は毒薬、処方箋医薬品である。</p> <p>3. 注意-医師等の処方箋により使用すること。</p>
承認条件	なし
包装	<p>ナベルピン注10：1瓶</p> <p>ナベルピン注40：1瓶</p>
同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：なし</p> <p>同効薬：ビンデシン硫酸塩、パクリタキセル、ドセタキセル水和物、イリノテカン塩酸塩水和物</p>
国際誕生年月日	1989年4月11日（フランス 非小細胞肺癌の適応で承認）
製造・輸入承認年月日及び承認番号	<p>輸入承認年月日：1999年3月12日</p> <p>承認番号： ナベルピン注10：21100AMY00087 ナベルピン注40：21100AMY00088</p>
薬価基準収載年月日	1999年5月7日
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	2005年5月 手術不能又は再発乳癌
再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<p>ナベルピン注10・40</p> <p>再審査結果通知日：2008年10月3日</p> <p>審査結果：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。</p>
再審査期間	6年（2005年3月11日終了）
投与期間制限医薬品に関する情報	該当しない
厚生省薬価基準収載医薬品コード	<p>ナベルピン注10：4240407A1028</p> <p>ナベルピン注40：4240407A2024</p>
保険給付上の注意	<p>1. 本剤を含む癌化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌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。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。</p> <p>2. 本剤の投与に際しては、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。</p>

11. 文献

- | | 〈文献請求 No.〉 |
|---|------------|
| 1) 仁井谷久暢, 他: 癌と化学療法, 21 , (2), 177-187, (1994) | 013-641 |
| 2) 古瀬 清行, 他: 癌と化学療法, 21 , (6), 785-793, (1994) | 013-648 |
| 3) 古瀬 清行, 他: 癌と化学療法, 21 , (12), 1941-1947, (1994) | 013-642 |
| 4) 古瀬 清行, 他: 癌と化学療法, 22 , (1), 67-76, (1995) | 013-609 |
| 5) Y. Kusunoki, et al.: Proc. ASCO, 14 , 353, (1995), (抄録#1071) | 013-165 |
| 6) 古瀬 清行, 他: 新薬と臨床, 47 , (7), 1089-1100, (1998) | 013-510 |
| 7) 古瀬 清行, 他: 新薬と臨床, 47 , (7), 1101-1113, (1998) | 013-511 |
| 8) 富永 健, 他: 癌と化学療法, 21 , (6), 801, (1994) | 013-650 |
| 9) 富永 健, 他: 癌と化学療法, 21 , (6), 809, (1994) | 013-651 |
| 10) M. Toi, et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 35 , (6), 310, (2005) | 016-881 |
| 11) T. Tominaga, et al.: 17th International Cancer Congress, (1998), (抄録#668) | 016-888 |
| 12) 富永 健, 他: 癌と化学療法, 32 , (7), 983, (2005) | 016-900 |
| 13) T. Saeki, et al.: Breast Cancer, 13 , (2), 159, (2006) | 017-202 |
| 14) S. Binet, et al.: Seminars in Oncology, 16 , (2), (Suppl. 4), 5-8, (1989) | 013-724 |
| 15) 芦沢 忠, 他: 癌と化学療法, 20 , (1), 59-66, (1993) | 013-675 |
| 16) T. Ashizawa, et al.: Anti-Cancer Drugs, 4 , 577-583, (1993) | 013-690 |
| 17) 社内資料: 酒井東日, 他: 国内第 I 相臨床試験における KW-2307 単回及び反復静脈内投与時の
血漿中動態及び尿中排泄 | |
| 18) S. Kobayashi, et al.: Arzneim. -Forsch. /Drug Res., 43 , (12), 1367-1377, (1993) | 013-691 |
| 19) 社内資料: 梶田治郎, 他: ヒト肝ミクロゾームによる KW-2307 の代謝酵素の推定及び
P-450 活性に与える影響 | |
| 20) F. Jehl, et al.: J. Chromatogr., 525 , (1), 225-233, (1990) | 013-713 |
| 21) P. Bore, et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 23 , 247-251, (1989) | 013-164 |
| 22) 岸本武利監修: 透析患者への投薬ガイドブック、薬業時報社、東京、1999、pp309-321 | |
| 23) Rollino C, et al.: Nephron, 61 , 232-233, (1992) | 013-702 |
| 24) 綾部公懿, 他: 癌と化学療法, 16 , 3283-3285, (1989) | 015-390 |
| 25) 徳永 仁, 他: 癌と化学療法, 27 , 2079-2085, (2000) | 015-391 |
| 26) 佐野文明, 他: 臨床血液, 37 , 688-693, (1996) | 015-392 |
| 27) Slyter H, et al.: Neurology, 30 , (8), 867-871, (1980) | 013-773 |
| 28) Manelis J, et al.: J Neurol, 228 , (3), 209-213, (1982) | 013-771 |
| 29) al Fawaz IM. Ann Trop Paediatr, 12 , (3), 339-342, (1992) | 013-788 |
| 30) Meggs WJ, et al.: J Toxicol Clin Toxicol, 36 , (3), 243-246, (1998) | 013-789 |
| 31) Cynthia N, et al.: Oncol Nurs Forum, 21 , (2), 377, (1994), #273 | 016-028 |
| 32) Yoh K, et al.: Proc. ASCO, 22 , 14S, (2004), #8117 | 016-551 |
| 33) Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents. In: Toxicity of Chemotherapy.
Grune&Stratton, New York, (1984), pp297-315 | 015-797 |
| 34) 吉田清一監修: がん化学療法の副作用対策-改訂版-, 先端医学社、東京、(1996)、pp487-493 | |
| 35) Chabner B, Pharmacologic Principles of Cancer Treatment W. B. Saunders, Philadelphia,
(1982), pp445 | |
| 36) 古瀬清行, 他: 癌と化学療法, 22 , (1), 67-76, (1995) | 013-609 |
| 37) Bosque E. Ann Intern Med, 134 , (5), 427, (2001) | 016-883 |
| 38) Bohme A, et al.: Ann Hematol, 71 , (6), 311-312, (1995) | 013-703 |
| 39) Rouzaud P, et al.: Rev Mal Respir, 16 , 81-84, (1999) | 013-924 |
| 40) Rivera MP, et al.: Am J Clin Oncol, 18 , 245-250, (1995) | 013-754 |
| 41) Leudke D, et al.: Cancer, 55 , 542-545, (1985) | 005-914 |
| 42) Raderer M, et al.: Ann Oncol, 7 , 973-975, (1996) | 013-589 |
| 43) Cattan CE, et al.: Pharmacotherapy, 19 , 992-994, (1999) | 013-958 |
| 44) Mandel EM, et al.: Cancer, 36 , 1979-1982, (1975) | 016-884 |
| 45) Yancey RS, et al.: Cancer Treat Rep, 66 , 587-589, (1982) | 016-885 |
| 46) Nesme P, et al.: Cah Oncol, 2 , 237-238, (1993) | 016-886 |
| 47) Garrett CA, et al.: Ann Pharmacother, 32 , 1306-1309, (1998) | 013-782 |
| 48) Tester W, et al.: J Natl Cancer Inst, 90 , 329, (1998) | 013-517 |
| 49) Raderer M, et al.: J Natl Cancer Inst, 89 , 1631, (1997) | 013-546 |
| 50) Cuvier C, et al.: Eur J Cancer, 33 , 168-169, (1997) | 013-535 |
| 51) Janne PA, et al.: Oncology, 61 , 175-183, (2001) | 016-887 |

- | | |
|--|---------|
| 52) FDA safety-related drug labeling changes. November, (2002) | |
| 53) Lotz JP, et al. : Ann Oncol, 8 , 714-715, (1997) | 013-544 |
| 54) 山本明史 : 臨床腫瘍プラクティス, 6 , (2), 216-225, (2010) | 019-061 |
| 55) Hofeler H, et al. : Dtsch Med Wochenschr, 111 , 1961-1966, (1986) | 013-888 |
| 56) Samuels BL, et al. : Cancer Chemother Pharmacol, 19 , 253-256, (1987) | 013-884 |
| 57) 池上 二郎, 他 : 基礎と臨床, 27 , (4), 1197-1203, (1993) | 013-677 |
| 58) 佐伯 幸司, 他 : 基礎と臨床, 27 , (4), 1204-1276, (1993) | 013-678 |
| 59) 佐伯 幸司, 他 : 基礎と臨床, 27 , (4), 1281-1372, (1993) | 013-679 |
| 60) 貞永納, 他 : 基礎と臨床, 27 , (4), 1375-1399, (1993) | 013-680 |
| 61) 田中 一三, 他 : 基礎と臨床, 27 , (4), 1401-1412, (1993) | 013-681 |
| 62) 幸保 文治, 他 : 医薬ジャーナル, 33 , (2), 739-752, (1997) | 013-538 |
| 63) 幸保 文治, 他 : 医薬ジャーナル, 33 , (4), 1187-1192, (1997) | 013-534 |

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

電話 0120-850-150

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

医療関係者向けホームページ <https://medical.kyowakirin.co.jp/>

12. 参考資料

主な外国での販売状況	本剤は、フランス、イタリア、アメリカ等、世界76ヵ国で販売されている（2015年4月現在）。
------------	--

