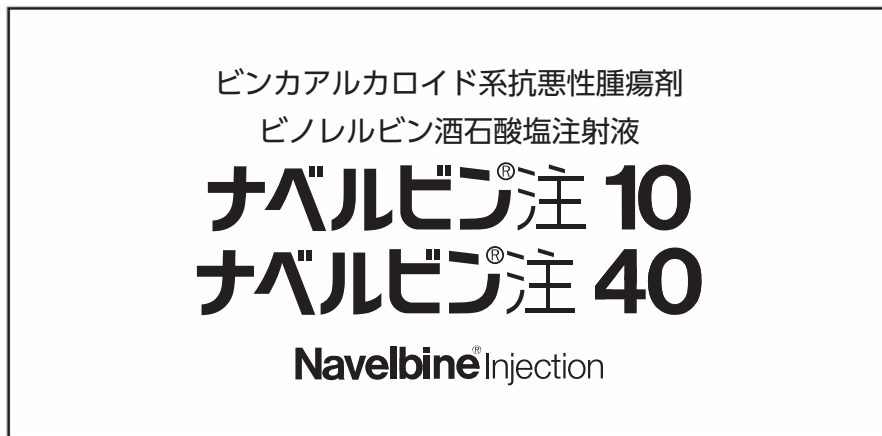


## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]



剤形	注射剤
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
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
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1999年3月12日 薬価基準収載年月日：1999年5月7日 発売年月日：1999年5月24日
開発・製造販売(輸入)・ 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)
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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・祝日及び弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>

本IFは2023年2月改訂の添付文書（第1版）の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

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

#### [IF の発行]

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

### 3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	2.用法及び用量	13
1.開発の経緯	3.臨床成績	14
2.製品の治療学的・製剤学的特性		
2		
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1.販売名	1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
2.一般名	2.薬理作用	25
3.構造式又は示性式		
4.分子式及び分子量		
5.化学名（命名法）	VII. 薬物動態に関する項目	
6.慣用名、別名、略号、記号番号	1.血中濃度の推移・測定法	30
7.CAS登録番号	2.薬物速度論的パラメータ	31
4	3.吸収	31
4	4.分布	31
4	5.代謝	33
4	6.排泄	35
4	7.トランスポーターに関する情報	36
4	8.透析等による除去率	36
III. 有効成分に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1.物理化学的性質	1.警告内容とその理由	37
2.有効成分の各種条件下における安定性	2.禁忌内容とその理由	37
6	3.効能又は効果に関連する注意とその理由	38
7	4.用法及び用量に関連する注意とその理由	38
7	5.重要な基本的注意とその理由	38
7	6.特定の背景を有する患者に関する注意	39
7	7.相互作用	42
7	8.副作用	44
7	9.臨床検査結果に及ぼす影響	51
7	10.過量投与	51
7	11.適用上の注意	51
7	12.その他の注意	52
7		
IV. 製剤に関する項目	IX. 非臨床試験に関する項目	
1.剤形	1.薬理試験	53
2.製剤の組成	2.毒性試験	54
3.注射剤の調製法		
4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意		
5.製剤の各種条件下における安定性		
6.溶解後の安定性		
7.他剤との配合変化（物理化学的变化）		
8.生物学的試験法		
9.製剤中の有効成分の確認試験法		
10.製剤中の有効成分の定量法		
11.力価		
12.混入する可能性のある夾雑物		
13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報		
14.その他		
V. 治療に関する項目		
1.効能又は効果		

## X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	57
2.有効期間又は使用期限	57
3.貯法・保存条件	57
4.薬剤取扱い上の注意点	57
5.承認条件等	57
6.包装	57
7.容器の材質	58
8.同一成分・同効薬	58
9.国際誕生年月日	58
10.製造販売承認年月日及び承認番号	58
11.薬価基準収載年月日	58
12.効能又は効果追加、用法及び用 量変更追加等の年月日及びその内容	58
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	58
14.再審査期間	58
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	59
16.各種コード	59
17.保険給付上の注意	59

## X I. 文献

1.引用文献	60
2.その他の参考文献	61

## X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況	62
2.海外における臨床支援情報	64

## X III. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判 断を行うにあたっての参考情報	66
2.その他の関連資料	66

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1.開発の経緯

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。

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。

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。

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。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。

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。

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。

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又は効果が承認された。

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。

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又は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、「効能又は効果」及び「用法及び用量」は従来からの承認のとおり認められた。



## 2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. 非小細胞肺癌及び手術不能又は再発乳癌に対して臨床効果が認められたビンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤である。

(「V.3. 臨床成績」の項参照)

2. 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。

(「VI.2. 薬理作用」の項参照)

3. 次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### ・ 重大な副作用

骨髄機能抑制、間質性肺炎（1.4%）、肺水腫（0.1%未満）、気管支痙攣（0.1%未満）、麻痺性イレウス（0.4%）、心不全（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%未満）、ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー（0.1%未満）、肺塞栓症（頻度不明）、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（0.1%）、重篤な腎障害、急性膵炎（0.1%未満）

### ・ その他の副作用（20%以上）

食欲不振、嘔気、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

(「VIII.8. 副作用」の項参照)





#### 4.分子式及び分子量

分子式 :  $C_{45}H_{54}N_4O_8 \cdot 2C_4H_6O_6$

分子量 : 1079.11

#### 5.化学名 (命名法)

(+)-Methyl(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(2*R*,6*R*,8*S*)-4-ethyl-1,3,6,7,8,9-hexahydro-8-methoxycarbonyl-2,6-methano-2*H*-azecino[4,3-*b*]indol-8-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate ditartrate

#### 6.慣用名、別名、略号、記号番号

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。

#### 7.CAS 登録番号

71486-22-1 [Vinorelbine (フリー体)]

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄白色の粉末で、においはない。

(2) 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。

各種溶媒に対するビノレルビン酒石酸塩の溶解度

溶 媒		溶解度 (mg/mL)	溶 媒		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			

(3) 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。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

明確な融点はもたないが、約 190℃で赤褐色に変色し、約 240℃で液化した。

(5) 酸塩基解離定数：

$pK_{a1}' = 5.8$ ,  $pK_{a2}' = 8.2$

(6) 分配係数：

$\log P'_{OCT} = 2.76$

(測定法：フラスコシェイキング法、*n*-オクタノール/pH7 緩衝液)

*n*-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
$\log P'_{OCT}$	-2.49	-1.90	-0.50	0.84	1.85	2.76	3.46	4.20	4.62

(7) 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）

2.有効成分の各種条件下における安定性

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 アルゴン置換	RU12	外観 pH 含量残存率	微黄白色の粉末 3.63 100.0%	変化なし 3.62 99.3%	変化なし 3.61 99.0%	変化なし 3.61 99.2%
		RU13	外観 pH 含量残存率	微黄白色の粉末 3.59 100.0%	変化なし 3.57 99.6%	変化なし 3.57 100.1%	変化なし 3.56 99.8%
		RU15	外観 pH 含量残存率	微黄白色の粉末 3.61 100.0%	変化なし 3.59 99.3%	変化なし 3.59 100.4%	変化なし 3.59 99.1%

(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 箇月	2 箇月	3 箇月
5℃ 1,000lx	無色瓶 密封 アルゴン置換	RU12	外観 pH 含量残存率	微黄白色の粉末 3.63 100.0%	変化なし 3.60 101.2%	変化なし 3.63 99.5%	変化なし 3.62 100.2%
		RU13	外観 pH 含量残存率	微黄白色の粉末 3.59 100.0%	変化なし 3.56 101.1%	変化なし 3.59 100.2%	変化なし 3.58 100.9%
		RU15	外観 pH 含量残存率	微黄白色の粉末 3.61 100.0%	変化なし 3.59 101.6%	変化なし 3.61 100.1%	変化なし 3.60 100.8%

(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 pH 含量残存率	微黄白色の粉末 3.63 100.0%	微黄色 3.58 98.9%	微黄色 3.58 95.2%	黄色 3.53 75.0%
		RU13	外観 pH 含量残存率	微黄白色の粉末 3.59 100.0%	微黄色 3.55 98.0%	帯黄色 3.52 81.6%	黄色 3.49 61.0%
		RU15	外観 pH 含量残存率	微黄白色の粉末 3.61 100.0%	微黄色 3.56 98.8%	微黄色 3.55 93.3%	黄色 3.50 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 箇月	12 箇月	24 箇月	36 箇月	42 箇月
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%
5℃ 暗所	無色瓶 密封 アルゴン置換	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%
5℃ 暗所	無色瓶 密封 アルゴン置換	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 箇月	3 箇月	6 箇月
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%
20℃ 暗所	無色瓶 密封 アルゴン置換	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%
20℃ 暗所	無色瓶 密封 アルゴン置換	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%

### 3.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)

### 4.有効成分の定量法

電位差滴定法

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

販売名	ナベルピン注 10	ナベルピン注 40
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液	
pH	3.3～3.8	
浸透圧比	約 0.1	
キャップ・ラベル色調	キャップ：青 ラベル：紫	キャップ：オレンジ ラベル：オレンジ

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

製 剤	ナベルピン注 10	ナベルピン注 40
測定時の液温	25℃	同左
粘 度 (mPa・s)	0.9380	0.9369
密 度 (g/cm <sup>3</sup> )	1.001	同左
比 重	1.004	同左

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

窒素置換製剤である

##### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名		ナベルピン注 10	ナベルピン注 40
容量 (1 瓶中)		1mL	4mL
有効成分	ビノレルピン酒石酸塩	13.85mg	55.4mg
	(ビノレルピンとして)	(10mg)	(40mg)

(2) 添加物：

なし

(3) 電解質の濃度：

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

(5) その他：

該当しない

### 3.注射剤の調製法

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

### 4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5.製剤の各種条件下における安定性

#### 1) 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 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.55 100.0%	黄味を増した 3.55 99.2%	黄味を増した 3.56 98.7%	黄味を増した 3.56 98.6%
		1007	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.59 100.0%	黄味を増した 3.59 99.2%	黄味を増した 3.60 98.9%	黄味を増した 3.60 98.9%
		1008	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.54 100.0%	黄味を増した 3.54 99.0%	黄味を増した 3.55 99.3%	黄味を増した 3.55 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箇月	2箇月	3箇月
5℃ 1,000lx	無色瓶 密封	1006	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.55 100.0%	変化なし 3.54 101.2%	変化なし 3.56 100.5%	変化なし 3.55 99.9%
		1007	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.59 100.0%	変化なし 3.58 100.5%	変化なし 3.61 99.5%	変化なし 3.59 99.3%
		1008	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.54 100.0%	変化なし 3.53 100.0%	変化なし 3.55 99.8%	変化なし 3.54 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 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.55 100.0%	変化なし 3.48 99.8%	変化なし 3.52 100.7%	変化なし 3.52 101.5%	変化なし 3.51 100.4%
		1007	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.59 100.0%	変化なし 3.51 100.2%	変化なし 3.56 100.6%	変化なし 3.56 101.7%	変化なし 3.55 100.3%
		1008	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.54 100.0%	変化なし 3.46 99.3%	変化なし 3.51 100.5%	変化なし 3.51 101.7%	変化なし 3.50 100.1%

\* -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 箇月	12 箇月	24 箇月	36 箇月
5℃ 暗所	無色瓶 密封	1001	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.53 100.0%	変化なし 3.57 101.6%	変化なし 3.54 99.7%	変化なし 3.54 100.8%	変化なし 3.54 99.6%
		1002	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.54 100.0%	変化なし 3.57 101.2%	変化なし 3.54 98.6%	変化なし 3.54 100.4%	変化なし 3.54 99.6%
		1003	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.53 100.0%	変化なし 3.61 100.6%	変化なし 3.58 99.2%	変化なし 3.58 101.1%	変化なし 3.58 99.5%

→ 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。

### 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 箇月	3 箇月	6 箇月
20℃ 暗所	無色瓶 密封	1001	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.53 100.0%	変化なし 3.55 100.5%	変化なし 3.55 99.8%	変化なし 3.58 100.7%
		1002	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.54 100.0%	変化なし 3.55 100.1%	変化なし 3.55 99.5%	変化なし 3.58 99.9%
		1003	外観 pH 含量残存率	微黄色澄明 3.53 100.0%	変化なし 3.59 99.6%	変化なし 3.59 99.4%	変化なし 3.61 100.8%



## 6.溶解後の安定性

### 〈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

## 7.他剤との配合変化（物理化学的变化）<sup>1,2)</sup>

### 1. 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。

### 2. 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、ベストコール静注用、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。

### 3. 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。

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.2 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。

#### 8. 生物学的試験法

該当しない

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

呈色反応

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

#### 11. 力価

該当しない

#### 12. 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

#### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

#### 14. その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

○非小細胞肺癌

○手術不能又は再発乳癌

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈手術不能又は再発乳癌〉

- 5.1 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）。
- 5.2 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。
- 5.3 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。

#### 〔解説〕

乳癌領域の効能又は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、及び類薬の効能又は効果との整合性の観点から、効能又は効果は「手術不能又は再発乳癌」とし、「効能又は効果に関連する注意」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。

#### 5.1、5.3

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。

- 5.2 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。

### 2. 用法及び用量

#### 〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして1回20～25mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>とする。

#### 〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして1回25mg/m<sup>2</sup>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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

7.1 投与前の白血球数が  $2,000/\text{mm}^3$  未満であった場合には投与を延期し、 $2,000/\text{mm}^3$  以上に回復するのを待って投与する。

### 〈手術不能又は再発乳癌〉

7.2 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。

### 〔解説〕

手術不能又は再発乳癌における用法及び用量は、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及び用量は、既に承認されていた非小細胞肺癌の用法及び用量と異なる設定となるため、区別して記載した。

7.1 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  $2,000/\text{mm}^3$  以上であることを確認するよう注意喚起した。白血球数が  $2,000/\text{mm}^3$  未満の場合には投与を延期する。

7.2 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。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

### (2) 臨床効果：

#### 〈非小細胞肺癌〉

##### 1. 国内早期第Ⅱ相試験

非小細胞肺癌患者を対象に、本剤  $20\text{mg}/\text{m}^2$  又は  $25\text{mg}/\text{m}^2$  を1週1回反復静脈内投与した。奏効率は  $20\text{mg}/\text{m}^2$  投与群が 16.1% (5/31 例)、 $25\text{mg}/\text{m}^2$  投与群が 20.5% (8/39 例) であり、そのうち化学療法初回治療例においては、 $20\text{mg}/\text{m}^2$  投与群が 21.7% (5/23 例)、 $25\text{mg}/\text{m}^2$  投与群が 38.1% (8/21 例) の奏効率であった<sup>3)</sup>。

副作用発現頻度は、97.1% (66/68 例) であった。主な副作用は白血球数減少及び好中球数減少で、 $20\text{mg}/\text{m}^2$  投与群では各々 80.0% (24/30 例)、75.0% (21/28 例)、 $25\text{mg}/\text{m}^2$  投与群では各々 100% (38/38 例)、94.7% (36/38 例) であった。

3) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 785-793 (PMID:8185336)

## 2. 国内後期第Ⅱ相試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤 25mg/m<sup>2</sup> を 1 週 1 回反復静脈内投与した。奏効率は 30.7% (23/75 例) であった<sup>4)</sup>。

副作用発現頻度は、100% (75/75 例) であった。主な副作用は白血球数減少 96.0% (72/75 例) 及び好中球数減少 93.3% (70/75 例) であった。

4) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 1941-1947 (PMID:8085845)

## 3. 国内後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤 25mg/m<sup>2</sup> 又はビンデシン硫酸塩 3mg/m<sup>2</sup> を 1 週 1 回反復静脈内投与した。奏効率はビンデシン硫酸塩投与群が 9.2% (9/98 例) であったのに対して、本剤投与群が 31.1% (32/103 例) と有意に高い奏効率が得られた (p < 0.01)<sup>5, 6)</sup>。

本剤投与群の副作用発現頻度は、100.0% (103/103 例) であった。主な副作用は白血球数減少 95.1% (98/103 例) 及び好中球数減少 92.2% (94/102 例) であった。

5) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1995; 22: 67-76 (PMID:7826080)

6) Kusunoki Y, et al. : Proc ASCO. 1995; 14: 353 (抄録# 1071)

## 4. 国内 3 剤併用後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤 25mg/m<sup>2</sup> 又はビンデシン硫酸塩 3mg/m<sup>2</sup> を第 1、8 日目に、シスプラチン 80mg/m<sup>2</sup>、マイトマイシン C 8mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に静脈内投与し、2 コース繰り返すことを原則とした。なお、2 コースへの移行は 4 週間隔で行い、それ以降のコースへの移行は 6 週間隔とした。奏効率はビンデシン硫酸塩群が 38.5% (20/52 例) であったのに対して、本剤併用投与群が 57.4% (31/54 例) と有意に高い奏効率であった (p < 0.05)<sup>7)</sup>。

本剤併用投与群の副作用発現頻度は、100.0% (54/54 例) であった。主な副作用は白血球数減少 100.0% (54/54 例) 及び好中球数減少 98.1% (53/54 例) であった。

7) 古瀬清行ほか：新薬と臨床. 1998; 47: 1101-1113

## 〈手術不能又は再発乳癌〉

### 5. 国内後期第Ⅱ相試験

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を対象として、3 週を 1 コースとし本剤 25mg/m<sup>2</sup> を第 1、8 日目に静脈内投与した結果、抗腫瘍効果は次表のとおりであった<sup>8)</sup>。

前治療歴	奏効例/評価例 (奏効率)
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤＋タキサン系抗悪性腫瘍剤 1 剤	10/34
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤＋タキサン系抗悪性腫瘍剤 2 剤	0/16
計	10/50 (20.0%)

副作用発現頻度は、100.0% (50/50 例) であった。主な副作用は好中球数減少 94.0% (47/50 例)、白血球数減少 92.0% (46/50 例)、赤血球数減少 78.0% (39/50 例) 及びヘモグロビン減少 76.0% (38/50 例) であった。

8)Toi M, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2005; 35: 310-315 (PMID:15930037)

〈効能共通〉

6. 承認時データにおける白血球数及び好中球数

・白血球減少、好中球減少の発現数と頻度

承認時（非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌）までの国内臨床試験における本剤単独あるいは他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時の白血球減少（2,000/mm<sup>3</sup> 未満）、好中球減少（1,000/mm<sup>3</sup> 未満）の発現数と頻度について、次表に示した。

	単剤投与時	併用投与時 <sup>a)</sup>	計
白血球減少 (2,000/mm <sup>3</sup> 未満)	55.5% (324/584)	77.1% (162/210)	61.2% (486/794)
好中球減少 (1,000/mm <sup>3</sup> 未満)	68.6% (376/548)	84.6% (176/208)	73.0% (552/756)

a) 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

ドキシソルピシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物との併用投与時

・白血球数、好中球数の推移

本剤の主たる副作用で用量規制因子である白血球減少、好中球減少について本剤単独あるいは他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における推移を①最低値②白血球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 未満あるいは好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満となるまでの日数③最低値となるまでの日数④白血球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 未満あるいは好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満となった後、それぞれ白血球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 以上あるいは好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復するまでの日数⑤最低値となった後、それぞれ白血球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 以上あるいは好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復するまでの日数について次表に示した。

なお、本剤投与中には白血球減少、好中球減少を繰り返し発現することになるので、最初の最低値を経験して回復するまでの期間について集計を行った。

表に示すとおり、白血球数、好中球数の最低値は Grade3 あるいは Grade4 で、4 から 6 週で最低値となった。また、回復には 1 週程度を要した。安全のため、本剤投与時には白血球数 2,000/mm<sup>3</sup> 以上、好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 以上を確認する必要がある。本剤反復投与によって 2 ないし 3 週でこの基準未満まで減少し、回復には 1 週程度を要した<sup>3~15)</sup>。

		最低値 (/mm <sup>3</sup> )	投与開始から白血球数2,000/mm <sup>3</sup> 未満、あるいは好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 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	白血球数2,000/mm <sup>3</sup> 未満、あるいは好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 未満からそれぞれ2,000/mm <sup>3</sup> 以上あるいは1,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復する日数	最低値から白血球数2,000/mm <sup>3</sup> 以上、あるいは好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復する日数
単剤投与	白血球数	1,600 (400~1,980) [1,200, 1,745]	20 (6~162) [15, 29]	27 (7~241) [19, 47]	8 (2~57) [5, 8]	8 (1~57) [4, 8]
	好中球数	531 (0~999) [300, 800]	16 (4~143) [15, 22]	26 (3~509) [19, 47]	8 (2~59) [5, 9]	8 (1~337) [7, 13]
併用投与	白血球数	1,400 (200~1,900) [1,010, 1,700]	15 (8~120) [14, 20]	43 (5~145) [15, 52]	5 (2~24) [4, 8]	5 (2~24) [4, 8]
	好中球数	378 (0~987) [162, 568]	15 (8~50) [14, 17]	43 (11~141) [16, 52]	5 (2~24) [4, 8]	6 (2~24) [4, 8]

a) 評価例数：単剤投与〔白血球数 (n = 473)、好中球数 (n = 451)〕

併用投与〔白血球数 (n = 210)、好中球数 (n = 208)〕

b) 枠内の数値は、中央値（最小値～最大値）〔第1四分位値、第3四分位値〕を示す。

注) 単剤投与群では約9割がG-CSF製剤未使用例であったが、併用投与群では約6割の症例でG-CSF製剤が使用されており、両群の背景が異なる。

- 3) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 785-793 (PMID:8185336)
- 4) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 1941-1947 (PMID:8085845)
- 5) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1995; 22: 67-76 (PMID:7826080)
- 6) Kusunoki Y, et al. : Proc ASCO. 1995; 14: 353 (抄録#1071)
- 7) 古瀬清行ほか：新薬と臨床. 1998; 47: 1101-1113
- 8) Toi M, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2005; 35: 310-315 (PMID:15930037)
- 9) 仁井谷久暢ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 177-187 (PMID:8311488)
- 10) 古瀬清行ほか：新薬と臨床. 1998; 47: 1089-1100
- 11) 富永健ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 801-808 (PMID:8185337)
- 12) 富永健ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 809-816 (PMID:8185338)
- 13) Tominaga T, et al. : 17th International Cancer Congress. 1998 (抄録#668)
- 14) 富永健ほか：癌と化学療法. 2005; 32: 983-990 (PMID:16044960)
- 15) Saeki T, et al. : Breast Cancer. 2006; 13: 159-165 (PMID:16755111)

### (3) 臨床薬理試験：

該当資料なし



(4) 探索的試験：

1. 単剤投与による第 I 相試験（用量反応探索試験）<sup>9)</sup>

対象

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）

投与方法

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。

単回投与：10, 20, 25, 30, 35mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与

反復投与：10, 20, 25, 30mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与、毎週 1 回を 4 回

結果

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/m<sup>2</sup>、反復投与 25mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>（毎週 1 回を 4 回以上反復投与）とされた。

（一部社内資料参考）

9) 仁井谷久暢ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 177-187 (PMID:8311488)

【本剤の承認された用法及び用量】：

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして 1 回 20～25mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして 1 回 25mg/m<sup>2</sup> 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。

（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

〈非小細胞肺癌〉

■ 単剤投与

2. 早期第 II 相試験（用量反応探索試験）<sup>3)</sup>

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 投与群では 16.1%（5/31）、25mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	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/m<sup>2</sup> 投与群では 37 日（23～71 日）、5 回（4～8 回）、  
25mg/m<sup>2</sup> 投与群では 39.5 日（17～76 日）、5 回（2～8 回）であった。

（一部社内資料参考）

3) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 785-793 (PMID:8185336)

#### (5) 検証的試験：

##### 1) 無作為化並行用量反応試験：

〈非小細胞肺癌〉

##### ■単剤投与

##### 1. 後期第Ⅱ相試験（検証的試験）<sup>4)</sup>

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/m<sup>2</sup> 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。

（一部社内資料参考）

4) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 1941-1947 (PMID:8085845)

##### ■併用投与

##### 2. 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<sup>10)</sup>

##### 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ⅢB～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	ナベルビン day 1, 8 (mg/m <sup>2</sup> )	シスプラチン day 1 (mg/m <sup>2</sup> )	マイトマイシン C day 1 (mg/m <sup>2</sup> )
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ⅢB～Ⅳ, PS 0～2 の初回化学療法例)

### 投与方法

ステップ4 (ナベルビン 25mg/m<sup>2</sup> dL, 8 + シスプラチン 80mg/m<sup>2</sup> dL + マイトマイシン C 8mg/m<sup>2</sup> 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)

(一部社内資料参考)

10) 古瀬清行ほか: 新薬と臨床. 1998; 47: 1089-1100

## 2) 比較試験:

### 〈非小細胞肺癌〉

#### ■単剤投与

#### 1. 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) <sup>5,6)</sup>

### 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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)
	線扁平上皮癌		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)

#### 副作用

主な副作用は白血球減少であり、ナベルビン群では 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ビン群に、脱毛及び知覚異常はビンデシン群に多く見られた。

(一部社内資料参考)

5) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1995; 22: 67-76 (PMID:7826080)

6) Kusunoki Y, et al. : Proc ASCO. 1995; 14: 353 (抄録 # 1071)

#### ■併用投与

2. ナベルビン+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)<sup>7)</sup>

#### 対象

非小細胞肺癌 (臨床病期ⅢB～Ⅳ, PS 0～1 の初回治療例)

#### 投与方法

ナベルビン群：ナベルビン 25mg/m<sup>2</sup> dL, 8 + シスプラチン 80mg/m<sup>2</sup> dL + マイトマイシン C 8mg/m<sup>2</sup> dL

ビンデシン群：ビンデシン 3mg/m<sup>2</sup> dL, 8 + シスプラチン 80mg/m<sup>2</sup> dL + マイトマイシン C 8mg/m<sup>2</sup> 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。

#### 総合効果

本試験において、ナベルビン併用群では 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、ナベルビ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
ナベルビン併用群	54	1	30	19	3	1	57.4%	$\chi^2$ 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）はナベルビン併用群 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、ナベルビ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。

		ナベルビン併用群	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 ( $p = 0.011$ ) はナベルビ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ビン併用群で肺水腫が発現した。

(一部社内資料参考)

7) 古瀬清行ほか：新薬と臨床. 1998; 47: 1101-1113

#### 3) 安全性試験：

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別試験：

〈手術不能又は再発乳癌〉

##### 1. 単剤投与<sup>8)</sup>

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、ナベルビン注 25mg/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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						奏効率 (%)
			CR	PR	MR	NC	PD	評価不能	
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
AI-P 上昇	10	3	1	0	28.0	2.0
LDH 上昇*	—	—	—	—	50.0	—

項目	Grade				発現率 (%)	G3, 4 の発現率 (%)
	1	2	3	4		
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
筋痛 (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癌剤で問題とされる自覚症状が低頻度であった。

(一部社内資料参考)

8)Toi M, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2005; 35: 310-315 (PMID:15930037)

#### (6) 治療的使用 :

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) :

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 :

該当資料なし



---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・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<sup>16)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1) ヒト腫瘍細胞系に対する増殖抑制効果 (*in vitro*)

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 (IC<sub>50</sub>) 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、膵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。

##### 2) マウス可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果 (*in vivo*)<sup>17)</sup>

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。

●マウス腹水型可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果 (*in vivo*)

腫瘍系 <sup>a)</sup>	薬剤 <sup>a)</sup>	投与量 (mg/kg)	平均生存日数 ( $\bar{x} \pm SD$ )	ILS <sup>b)</sup> (%)
P388 (白血病)	Control		10.8 ± 0.4	0
	VNR	6.8	17.8 ± 1.2 <sup>c)</sup>	65
	VDS	2.4	18.8 ± 1.6 <sup>c)</sup>	74
	VCR	1.3	16.8 ± 0.7 <sup>c)</sup>	56
	VBL	1.6	17.2 ± 0.7 <sup>c)</sup>	59
L1210 (白血病)	Control		9.0 ± 0	0
	VNR	6.8	12.4 ± 0.5 <sup>c)</sup>	38
	VDS	2.4	12.8 ± 1.0 <sup>c)</sup>	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 <sup>c)</sup>	28
	VDS	3.6	13.2 ± 1.3 <sup>c)</sup>	40
	VCR	1.9	13.0 ± 0.9 <sup>c)</sup>	38
	VBL	2.4	12.6 ± 0.5 <sup>c)</sup>	34
Colon26 (結腸癌)	Control		26.0 ± 2.7	0
	VNR	2.0	39.0 ± 10.2 <sup>c)</sup>	50
	VDS	3.6	> 46.4 ± 13.3 <sup>c)</sup>	> 78
	VCR	0.56	39.0 ± 7.0 <sup>c)</sup>	50
	VBL	0.70	36.6 ± 2.0 <sup>c)</sup>	41
FM3A (乳癌)	Control		13.6 ± 0.8	0
	VNR	4.5	18.8 ± 2.5 <sup>c)</sup>	38
	VDS	1.1	17.4 ± 1.0 <sup>c)</sup>	28
M5076 (細網細胞肉腫)	Control		19.0 ± 3.8	0
	VNR	10	25.8 ± 0.4 <sup>c)</sup>	36
	VDS	5.3	25.8 ± 0.8 <sup>c)</sup>	36
	VCR	1.3	23.6 ± 2.4	24
	VBL	0.70	23.8 ± 2.7	25

a) 移植 (day 0, i.p.) : P388, EL-4, FM3A, M5076 ( $1 \times 10^6$ /mouse), L1210 ( $1 \times 10^5$ /mouse), Colon 26 (20%ホモジネート、0.1mL/mouse)

投与 (day 1, i.p.) : BALB/c マウス LD<sub>10</sub> 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 (%)  $\geq 25$ ,  $p < 0.05$  : Mann-Whitney's U test vs. 対照群

マウス固形可移植性腫瘍 6 株を皮下移植し、移植翌日ビノレルビン酒石酸塩 (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ノレルビ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 <sup>a)</sup>	薬剤 <sup>a)</sup>	投与量 (mg/kg)	腫瘍の体積 (mm <sup>3</sup> , $\bar{x} \pm SD$ )	T/C <sup>b)</sup> (%)
B16 (メラノーマ)	Control		4,857 ± 763	100
	VNR	23	577 ± 181 <sup>c)</sup>	12
	VDS	8.0	239 ± 59 <sup>c)</sup>	5
	VCR	1.3	995 ± 191 <sup>c)</sup>	20
	VBL	5.3	421 ± 92 <sup>c)</sup>	9
Colon26 (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
	VBL	5.3	815 ± 175	69
FM3A (乳癌)	Control		1,329 ± 291	100
	VNR	15	579 ± 188 <sup>c)</sup>	44
	VDS	3.6	813 ± 65	61
Lewis 肺癌	Control		1,118 ± 139	100
	VNR	23	199 ± 79 <sup>c)</sup>	18
	VDS	8.0	102 ± 19 <sup>c)</sup>	9
M5076 (細網細胞肉腫)	Control		1,928 ± 189	100
	VNR	23	741 ± 133 <sup>c)</sup>	38
	VDS	5.3	925 ± 165 <sup>c)</sup>	47
Sarcoma 180 (肉腫)	Control		1,856 ± 210	100
	VNR	23	635 ± 61 <sup>c)</sup>	34
	VDS	3.6	851 ± 68 <sup>c)</sup>	46
	VCR	1.9	497 ± 80 <sup>c)</sup>	27
	VBL	8.0	859 ± 210 <sup>c)</sup>	46

a) 移植 (day 0, s.c.) : FM3A, M5076 (1×10<sup>6</sup>/mouse), Sarcoma 180 (5×10<sup>6</sup>/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 LD<sub>10</sub> 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*)<sup>17)</sup>

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 50~300mm<sup>3</sup> 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。

ビノレルビン酒石酸塩 (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。

●ヌ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 <sup>a)</sup>	T/C (%) <sup>b)</sup>			
			VNR <sup>a)</sup>	VDS <sup>a)</sup>	VCR <sup>a)</sup>	VBL <sup>a)</sup>
肺 癌	大細胞癌	Lu-65	28 <sup>c)</sup>	43	NT <sup>d)</sup>	NT
	大細胞癌	Lu-99	31 <sup>c)</sup>	49 <sup>c)</sup>	NT	NT
	大細胞癌	LC-6	6 <sup>c)</sup>	27 <sup>e)</sup>	27 <sup>c)</sup>	25 <sup>e)</sup>
乳 癌	腺 癌	L-27	27 <sup>c)</sup>	69	NT	49 <sup>e)</sup>
	腺 癌	MX-1	5 <sup>c), f)</sup>	22 <sup>c)</sup>	NT	NT
	腺 癌	MC-5	83	63	72	71
結腸癌	腺 癌	Br-10	20 <sup>c)</sup>	22 <sup>c)</sup>	29 <sup>c)</sup>	10 <sup>c), f)</sup>
	腺 癌	Co-3	56	69	62	20 <sup>f)</sup>
	carcinoma	HCT116	49	29 <sup>c)</sup>	NT	NT
胃 癌	腺 癌	St-4	26 <sup>c)</sup>	37 <sup>c)</sup>	55	36 <sup>e)</sup>
	腺 癌	St-40	23 <sup>c)</sup>	39 <sup>c)</sup>	NT	NT

a)移植 (s.c.) : 8mm<sup>3</sup> 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

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*)<sup>18)</sup>

P388 白血病細胞を CDF<sub>1</sub> 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 <sup>a)</sup>				平均生存日数 $\bar{x} \pm SD$	ILS (%)
0h	4h	8h	24h		
—	—	—	—	10.4 ± 0.6	0
VNR	—	—	—	17.0 ± 0.7 <sup>b)</sup>	63
CDDP	—	—	—	19.4 ± 2.2 <sup>b)</sup>	87
VNR + CDDP	—	—	—	> 26.6 ± 4.1 <sup>b,c)</sup>	> 156
VNR	CDDP	—	—	> 24.4 ± 3.4 <sup>b,c)</sup>	> 135
VNR	—	CDDP	—	> 25.4 ± 3.1 <sup>b,c)</sup>	> 144
CDDP	VNR	—	—	24.4 ± 1.3 <sup>b,c)</sup>	135
CDDP	—	VNR	—	26.8 ± 2.6 <sup>b,c)</sup>	158
—	—	—	—	10.8 ± 0.4	0
VNR	—	—	—	16.2 ± 2.6 <sup>b)</sup>	50
—	—	—	CDDP	20.0 ± 2.3 <sup>b)</sup>	85
VNR	—	—	CDDP	> 28.0 ± 2.3 <sup>b,c)</sup>	> 159
CDDP	—	—	—	16.0 ± 1.0 <sup>b)</sup>	48
—	—	—	VNR	17.6 ± 2.2 <sup>b)</sup>	63
CDDP	—	—	VNR	> 23.2 ± 5.0 <sup>b,c)</sup>	> 115

a)移植 (day 0, i.p.) : P388 (1×10<sup>6</sup>/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

## 5) 細胞学的効果

細胞の有糸分裂中期に作用し、細胞周期の G<sub>2</sub> + M 期に細胞が集積した<sup>16, 19)</sup> (*in situ*, *in vitro*)。

### 〈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*)

マウスの胚を卵黄嚢ごと採取し、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			●索微小管に及ぼす影響		
薬剤濃度 (μmol/L)	VNR	VDS	薬剤濃度 (μmol/L)	VNR	VDS
0.01	Normal	Normal	0.01~5	Normal	Normal
0.1	> MI <sup>a)</sup>	Normal	5	Normal	Normal
0.2	> MI	Normal	5~20	Normal	Normal
0.5	> MI SM <sup>b)</sup> ±	> MI SM ±	25	Normal	< Nber
1	> MI SM ±	> MI SM ±	30	Normal	< Nber
5	≫ MI SM ++	≫ MI SM ++	40	< Nber <sup>c)</sup>	< Nber

a) > MI : 有糸分裂指数増加

b) SM : Star metaphase

c) < Nber : 微小管数の減少

### (3) 作用発現時間・持続時間 :

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

不詳

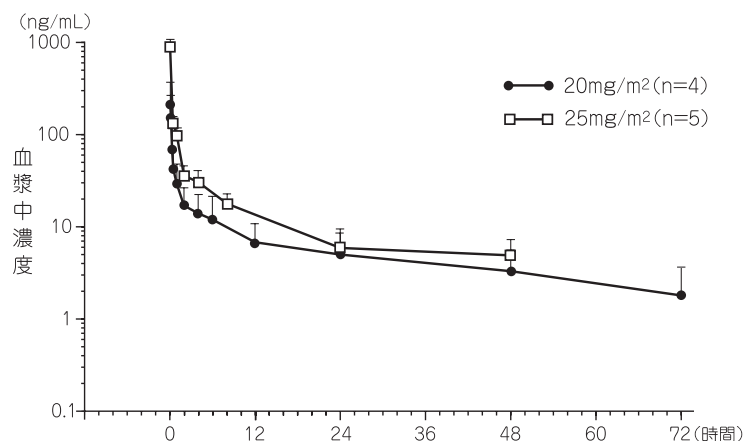
(2) 最高血中濃度到達時間：

投与終了直後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>20)</sup>：

単回投与：各種悪性腫瘍患者を対象に、ナベルピン 20mg/m<sup>2</sup> ないし 25mg/m<sup>2</sup> を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

各種悪性腫瘍患者に単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



各種悪性腫瘍患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/m <sup>2</sup> )	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	Vd <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	MRT (h)
20	553±379	32.5±13.2	56.6±47.5	1790±1450	35.5±15.5
25	1140±550	22.2±8.2	28.5±17.2	419±177	16.6±6.2

平均値±標準偏差

反復投与：各種悪性腫瘍患者 9 例を対象に、ナベルピン 20mg/m<sup>2</sup> ないし 25mg/m<sup>2</sup> 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。

(4) 中毒域：

不詳（中毒症状を示唆する指標はない）

(5) 食事・併用薬の影響：

「VIII.7. 相互作用」の項参照

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

## 2.薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法：  
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数：  
該当しない
- (3) バイオアベイラビリティ：  
該当しない
- (4) 消失速度定数：

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	n	Ke* (/hr)
20	4	約 0.021
25	5	約 0.031

\* Ke = Cl/Vdss で算出

- (5) クリアランス：  
「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
- (6) 分布容積：  
「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
- (7) 血漿蛋白結合率：

ヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった<sup>21)</sup> (*in vitro*、放射性標識化合物での検討)。

標識体濃度 (ng eq./mL)	50	1000
ヒト血漿蛋白結合率 (%)	89	88

限外ろ過法による

## 3.吸収

該当しない

## 4.分布

- (1) 血液－脳関門通過性：

通過すると推定される。

〈参考：ラット（放射性標識化合物での検討）〉<sup>21)</sup>

ラットに <sup>3</sup>H-ビノレルビン 1.2mg/kg を静脈内投与した場合、脳内の放射能濃度は 30 分後 0.043, 4 時間後 0.039, 24 時間後 0.035, 72 時間後 0.013μg eq./g であった。



(2) 血液－胎盤関門通過性：

移行すると推定される。

〈参考：ラット（放射性標識化合物での検討）〉

妊娠 19 日目のラットに  $^3\text{H}$ -ビノレルビン 1.2mg/kg を静脈内投与した場合、胎児中の放射能は投与放射能の 30 分後 0.2%，4 時間後 0.4%，24 時間後 0.6%であった。

(3) 乳汁への移行性：

移行すると推定される。

〈参考：ラット（放射性標識化合物での検討）〉

分娩後 10 日目の授乳ラットに  $^3\text{H}$ -ビノレルビン 1.2mg/kg を静脈内投与した場合、乳汁中の放射能は 30 分後に最高値 285ng eq./mL を示した後、24 時間まで半減期 7.5 時間で消失し、投与後 8 時間まで血漿中放射能濃度の 4.6～8.3 倍を示した。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

〈参考：ラット（放射性標識化合物での検討）<sup>21)</sup>〉

雄性ラットに  $^3\text{H}$ -ビノレルビン 1.2mg/kg を静脈内投与後、各組織の放射能濃度を測定した結果、放射能濃度は大部分の組織で速やかに分布し、投与後 24 時間以降は経時的に減少した。高い濃度を示したのは、内分泌組織（副腎、甲状腺、下垂体等）、網内系組織（骨髄、脾臓、肝臓等）、肺、腎臓及び小腸内容物であった。脳、精巣及び全血への分布は低かった。なお、雌性ラットでも同様の傾向を示した。

●各組織での放射能濃度推移

(平均値)

組織	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./mL or g}$ )			
	30 分	4 時間	24 時間	72 時間
全 血	0.206	0.094	0.034	0.007
血 漿	0.063	0.040	0.040	0.022
副 腎	19.7	14.9	7.63	0.758
骨 髄	3.30	3.65	4.41	0.671
脳	0.043	0.039	0.035	0.013
白色脂肪	0.378	0.441	0.149	0.028
褐色脂肪	3.33	2.65	0.605	0.192
心 臓	2.48	0.699	0.163	0.051
腎 臓	5.31	2.61	0.563	0.196
肝 臓	3.01	2.82	1.31	0.945
肺	6.26	2.90	0.770	0.231
リンパ節	1.15	1.39	1.07	0.711
脾 臓	2.78	1.80	0.473	0.108
下垂体	9.96	9.68	12.8	0.698
皮 膚	0.467	0.420	0.213	0.059
脾 臓	3.22	3.44	2.12	1.00

組織	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./mL or g}$ )			
	30 分	4 時間	24 時間	72 時間
精 巢	0.068	0.080	0.096	0.090
胸 腺	0.571	0.534	0.671	0.851
甲状腺	16.6	11.1	2.14	0.590
胃	0.994	0.888	0.435	0.130
小 腸	2.04	2.28	0.732	0.126
小腸内容物	5.88	5.04	1.18	0.172
大 腸	0.492	1.48	0.836	0.120

(一部社内資料参考)

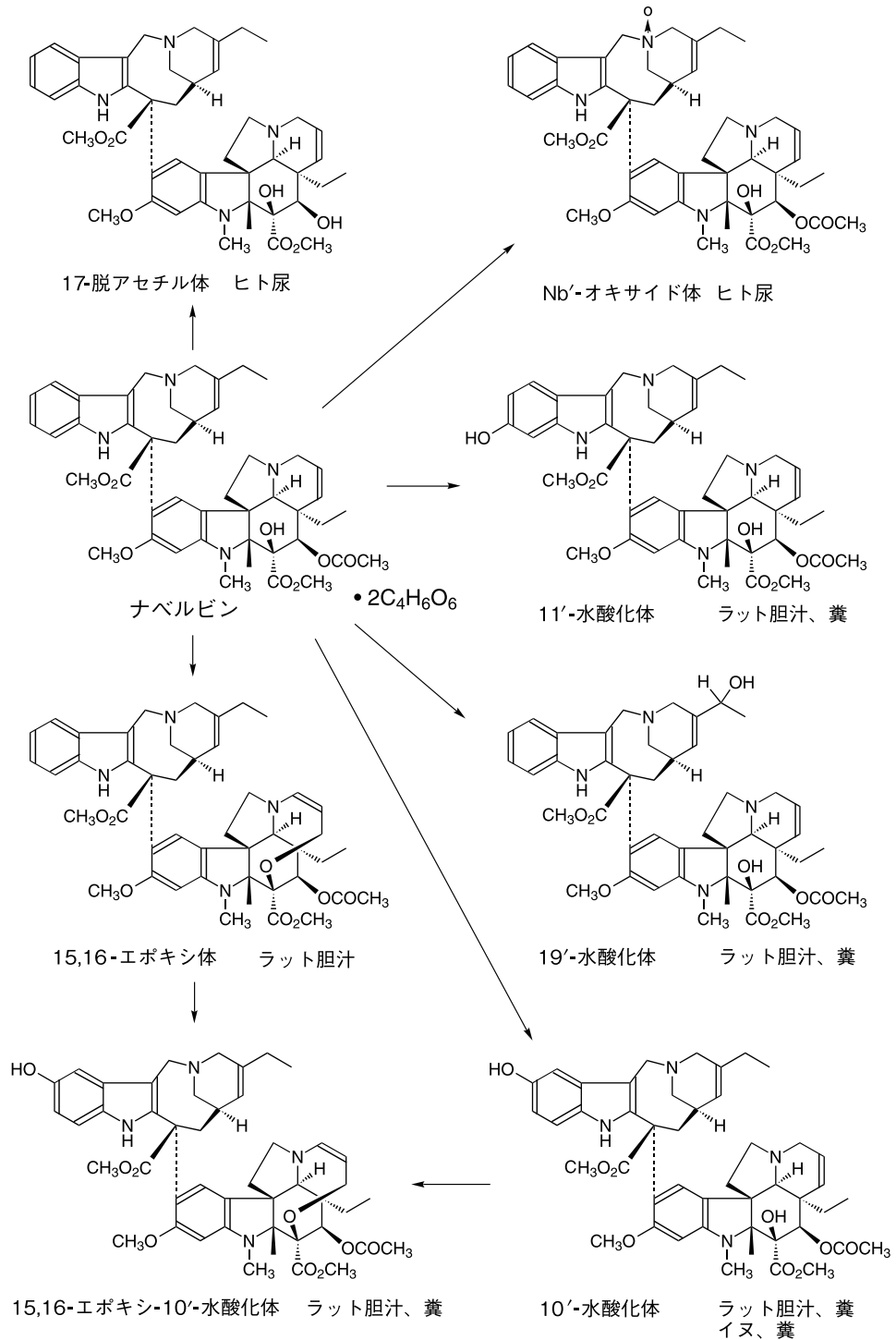
## 5.代謝

### (1) 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 $^3\text{H}$ -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



(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

*in vitro* 試験において、本剤の代謝には、主として肝チトクローム P-450 (CYP3A4) が関与することが示された<sup>22, 23)</sup>。

- ・ビノレルビンの代謝活性は、CYP3A4 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。
- ・ヒト肝ミクロソームによるビノレルビンの代謝は、ヒト CYP3A4 と交差反応性を示す抗ラット CYP3A2 血清及び抗ヒト CYP3A4/5 抗体により阻害された。
- ・ヒト肝ミクロソームによるビノレルビンの代謝活性は、CYP3A 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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

〈参考〉

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 (*in vitro*)

代謝物の IC<sub>50</sub> 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。

2) P388 白血病移植マウスにおける代謝物の延命効果 (*in vivo*)

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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

## 6.排泄

(1) 排泄部位及び経路：

各種悪性腫瘍患者を対象に、本剤 10~35mg/m<sup>2</sup>(注) を静脈内投与したときの、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<sup>20)</sup>。

ナベルピ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 (%)

用量 (mg/m <sup>2</sup> )	患者数	HPLC 法 <sup>a)</sup>					RIA 法
		ナベルピン	17-脱アセチル体	5'-ノルロイロシン	N-オキサイド体	合計	
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

a) 検出：蛍光法

(対投与量%, mean あるいは mean±S.D.)

(一部社内資料参考)

〈参考：海外データ〉<sup>24)</sup>

海外の報告では、 $30\text{mg}/\text{m}^2$ <sup>注)</sup>を静脈内投与したとき、血清中においてほとんどが未変化体であった。また、主として肝代謝されて、糞中に排泄された。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。

注) 本剤の承認用量は、非小細胞肺癌に対して1回20～25 $\text{mg}/\text{m}^2$ 、ただし1回最高用量は25 $\text{mg}/\text{m}^2$ 、手術不能又は再発乳癌に対して1回25 $\text{mg}/\text{m}^2$ である。

〈参考：マウス、ラット、イヌ（放射性標識化合物での検討）〉<sup>21)</sup>

<sup>3</sup>H-ビノレルビンをマウス、ラット及びイ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。

(2) 排泄率：

「VII.6.(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

〈参考〉<sup>25～29)</sup>

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 $25\text{mg}/\text{m}^2$ を透析終了時に投与した場合、白血球減少(1回目投与時 $1,700/\text{mm}^3$ 、2回目投与時 $700/\text{mm}^3$ )と肺炎を起こしたが、半量(ナベルビン $12.5\text{mg}/\text{m}^2$ )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 $3\text{mg}$ 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、ビン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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[8.1 参照]

#### 〔解説〕

- 1.1 「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、抗癌剤使用時に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、抗癌剤の使用上の注意等を熟知し、治療内容や抗癌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。
- 1.2 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。

[「VIII.5.」の項参照]

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。] [9.1.1 参照]
- 2.2 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。]
- 2.3 本剤及び他のビンカ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
- 2.4 髄腔内には投与しないこと。[14.2.2 参照]

#### 〔解説〕

##### 2.1、2.2

「1. 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。  
[「VIII.6.(1)」の項参照]

2.3 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。

2.4<sup>30~33)</sup>

海外で誤って髄腔内に類薬（ビクリスチン）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。

〔「VIII.11.」の項参照〕

### 3.効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.1. 効能又は効果」を参照すること

### 4.用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.2. 用法及び用量」を参照すること

### 5.重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。〔1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、11.1.4 参照〕

8.2 感染症の発現又は悪化に十分注意すること。

#### 〔解説〕

8.1 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。

〔「VIII.1.」、「VIII.6.(1)」、「VIII.8.(1)」の項参照〕

8.2 「1. 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。

## 6.特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者：

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 骨髄機能抑制のある患者（骨髄機能低下の著しい患者を除く）

骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。[2.1、8.1、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 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。[8.1、11.1.2 参照]

##### 9.1.3 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。

##### 9.1.4 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。[11.1.5 参照]

##### 9.1.5 便秘傾向の強い患者

症状を悪化させるおそれがある。

#### [解説]

##### 9.1.1 <sup>34)</sup>

本剤は白血球、好中球減少を用量規制因子としており、骨髄機能が抑制状態にある患者への投与は、重篤な骨髄抑制を来す恐れがあるため、特に注意が必要である。

[「VIII.2.」、 「VIII.5.」、 「VIII.8.(1)」 の項参照]

9.1.2 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。

[「VIII.5.」、 「VIII.8.(1)」 の項参照]

9.1.3 ビンカアルカロイド系抗癌剤では、神経軸策系チューブ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。

9.1.4 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。

[「VIII.8.(1)」 の項参照]

9.1.5 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。

### (2) 腎機能障害患者：

設定されていない



(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

【解説】<sup>34~37)</sup>

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ビ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<sup>®</sup> (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ビ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	通常量の 50% 量
> 3.0mg/dL	通常量の 25% 量

(4) 生殖能を有する者：

9.4 生殖能を有する者

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。

【解説】

抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項である。

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

〈参考：外国での妊婦への投与事例〉<sup>38, 39)</sup>

外国にて妊婦にナベルビンを投与した例がある。妊娠 24~29 週からナベルビンと 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

ベルビ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。

(6) 授乳婦：

**9.6 授乳婦**  
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(7) 小児等：

**9.7 小児等**  
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈参考〉<sup>40)</sup>

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ビ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。

(8) 高齢者：

**9.8 高齢者**  
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。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。

【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ビ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

	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	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
	BUN 上昇	8	2.9	12	6.0	29	26.4	28	45.9
副作用	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	

## 7.相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 (CYP3A4) 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マイトマイシン C [11.1.3 参照]	息切れ及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	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。

〔解説〕

●アゾール系抗真菌剤等<sup>41, 42)</sup>

本剤は主にチトクローム P-450 (CYP3A4) により代謝される。又、ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 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 CYP3A4 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。

●マイトマイシン C<sup>43~45)</sup>

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、ビンブラスチン）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 경우가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。

〔VIII.8.(1) の項参照〕

●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。

## 8.副作用

### 11.副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状：

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 骨髄機能抑制

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%）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]

###### 11.1.2 間質性肺炎（1.4%）、肺水腫（0.1%未満）

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。[8.1、9.1.2 参照]

###### 11.1.3 気管支痙攣（0.1%未満）

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。[10.2 参照]

###### 11.1.4 麻痺性イレウス（0.4%）

[8.1 参照]

###### 11.1.5 心不全（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%未満）

[9.1.4 参照]

###### 11.1.6 ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー（0.1%未満）

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれることがある。

###### 11.1.7 肺塞栓症（頻度不明）

###### 11.1.8 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（0.1%）

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）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。

###### 11.1.9 重篤な腎障害

急性腎障害（0.2%）等があらわれることがある。

###### 11.1.10 急性膵炎（0.1%未満）

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：

11.2 その他の副作用				
	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 上昇、ALT 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、 $\gamma$ -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、しやっこり	

注) 発現頻度は非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査を含む。

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 <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> )	投与開始から 2,000/mm <sup>3</sup> 未満 (1,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 未満 (1,000/mm <sup>3</sup> 未満)から 2,000/mm <sup>3</sup> 以上 (1,000/mm <sup>3</sup> 以上) に回復する日数	最低値から 2,000/mm <sup>3</sup> 以上 (1,000/mm <sup>3</sup> 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<sup>46, 47)</sup>

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<sup>43~45)</sup>

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。

(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。

(5) 心不全、心筋梗塞、狭心症<sup>48~50)</sup>

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 ヶ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。

(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。

(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。

(8) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)<sup>51)</sup>

発現機序は明確ではない。発現例の約 7 割では、投与後 10 日以内に発症している。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。



(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。

(10) 急性膵炎<sup>52, 53)</sup>

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。

## 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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	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	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					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					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)	急性膀胱炎					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		
皮膚	嚔下障害			1	0.64	2	0.08	3	0.09		
	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
	癢痒			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)

## 9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10.過量投与

設定されていない

〈参考：外国での事例〉<sup>54)</sup>

ナベルビ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/m<sup>2</sup>（日本では 25mg/m<sup>2</sup>）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、常用量のものと同じであった。又、骨髓形成不全、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<sup>®</sup>より）。

文献上、45 歳の女性非小細胞肺癌例に誤ってナベルビン 360mg（240mg/m<sup>2</sup>）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 F2<sub>α</sub> 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。

## 11.適用上の注意

### 14.適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 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。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 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。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 投与は開始から 10 分以内に終了することが望ましい。
- 14.2.2 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。[2.4 参照]
- 14.2.3 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。

14.2.4 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。

〔解説〕

14.2.1 <sup>55, 56)</sup>

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「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。

（参考文献）

57) 山本明史：臨床腫瘍プラクティス. 2010; 6: 216-225

## 12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

他のビンカ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。

〔解説〕 <sup>58, 59)</sup>

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

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 <sup>a)</sup> 。
2. 協調運動障害作用 (ローターロード)	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 writhing、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>	$3 \times 10^{-6} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$  $10^{-6} \sim 10^{-3} \text{g/mL}$	$3 \times 10^{-5} \text{g/mL}$ 以上で、収縮力減弱 <sup>a)</sup> 、 $10^{-4} \text{g/mL}$ で収縮頻度減少 <sup>a)</sup> 。  $10^{-5} \text{g/mL}$ 以上で、筋緊張度上昇。 $10^{-3} \text{g/mL}$ 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。

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
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 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> 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 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL で収縮張力軽度減弱 <sup>o</sup> 。
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 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> 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 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL で静止張力軽度上昇 <sup>b</sup> 。 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 <sup>o</sup> 、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 <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	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 <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> 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

#### (4) その他の薬理試験：

該当資料なし

## 2. 毒性試験

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。

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>60)</sup>：

動物種又は 試験条件	投与(処理)経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	成績
ラット(雌雄) イヌ(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 <sub>50</sub> ：雄 9~12、雌 12.2mg/kg。 イヌ：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 <sub>50</sub> ：1.5mg/kg。

(一部社内資料参考)

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>61, 62)</sup>：

動物種又は 試験条件	投与(処理)経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	成績
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)。



動物種又は試験条件	投与(処理)経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	成績
イヌ (雌雄)	静脈内、 2回/週×13 静脈内、 2回/週×26	0.05, 0.16, 0.50	イヌ (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)。 イヌ (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)。
		0.01, 0.08, 0.25	

(一部社内資料参考)

(3) 生殖発生毒性試験<sup>63)</sup> :

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)	成績	
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9週 ~交尾成立 雌: 同居前2週 ~妊娠7日	0.10, 0.26, 0.70	0.70mg/kg 投与群で親動物に骨髄抑制、体重増加抑制を認めたが、生殖に及ぼす影響は認めなかった。雌動物の0.70mg/kg 投与群で胚・胎児の発育抑制を認めた(親動物の生殖に関する推定無影響量: 0.70mg/kg、親動物の一般毒性及び次世代の発生に関する推定無影響量: 0.26mg/kg)。
	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)。
		ウサギ (雌)	静脈内、1回/3日 [妊娠6日~18日]	0.22, 0.40, 0.70	
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)。	

(一部社内資料参考)



(4) その他の特殊毒性<sup>64)</sup> :

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	
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 $\mu$ g/animal 130, 649.8 $\mu$ g/animal 8.7, 43.3 $\mu$ g/animal 8.7, 43.3 $\mu$ g/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ピ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 $\mu$ g/plate 16 ~ 2,000 $\mu$ g/plate	陰性。
	染色体異常	CHL 細胞	直接法 代謝活性化法	0.05~0.2 $\mu$ g/mL 6~12 $\mu$ g/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。
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髓外造血亢進、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1.7%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 : ビノレルピン酒石酸塩  
VCR : ビンクリスチン

(一部社内資料参考)

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：毒薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

### 3. 貯法・保存条件

貯法：2～8℃に保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

「VIII.11. 適用上の注意」の項も参照すること。

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

#### (3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別キャップ・ラベル色調

「IV.1.(1) 剤形の区別，外観及び性状」の項参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

〈ナベルビン注 10〉

1mL [1 瓶]

〈ナベルビン注 40〉

4mL [1 瓶]

## 7.容器の材質

バイアル：無色透明なガラス製瓶

ゴム栓：ブチルゴム製の栓をアルミニウム固定

## 8.同一成分・同効薬

同一成分薬：ロゼウス静注液 10mg、ロゼウス静注液 40mg

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

## 9.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）

## 10.製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ナベルピン <sup>®</sup> 注 10	1999年3月12日	21100AMY00087
ナベルピン <sup>®</sup> 注 40		21100AMY00088

## 11.薬価基準収載年月日

1999年5月7日

## 12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

項目	年月日	内容
効能又は効果	2005年5月31日	○手術不能又は再発乳癌
用法及び用量		〈手術不能又は再発乳癌〉 通常、成人にはビノレルピンとして1回25mg/m <sup>2</sup> 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。

## 13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2008年10月3日

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。

## 14.再審査期間

非小細胞肺癌 6年：1999年3月12日～2005年3月11日

#### 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

#### 16.各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ナバルビン <sup>®</sup> 注 10	109201101	4240407A1028	640432004
ナバルビン <sup>®</sup> 注 40	109202801	4240407A2024	640432005

#### 17.保険給付上の注意

該当しない

---

## X I . 文 献

---

1.引用文献	文献請求 No
1) 幸保文治ほか：医薬ジャーナル. 1997; 33: 739-752	013-538
2) 幸保文治ほか：医薬ジャーナル. 1997; 33: 1187-1192	013-534
3) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 785-793 (PMID:8185336)	013-648
4) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 1941-1947 (PMID:8085845)	013-642
5) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1995; 22: 67-76 (PMID:7826080)	013-609
6) Kusunoki Y, et al. : Proc ASCO. 1995; 14: 353 (抄録# 1071)	013-165
7) 古瀬清行ほか：新薬と臨床. 1998; 47: 1101-1113	013-511
8) Toi M, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2005; 35: 310-315 (PMID:15930037)	016-881
9) 仁井谷久暢ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 177-187 (PMID:8311488)	013-641
10) 古瀬清行ほか：新薬と臨床. 1998; 47: 1089-1100	013-510
11) 富永健ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 801-808 (PMID:8185337)	013-650
12) 富永健ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 809-816 (PMID:8185338)	013-651
13) Tominaga T, et al. : 17th International Cancer Congress. 1998 (抄録# 668)	016-888
14) 富永健ほか：癌と化学療法. 2005; 32: 983-990 (PMID:16044960)	016-900
15) Saeki T, et al. : Breast Cancer. 2006; 13: 159-165 (PMID:16755111)	017-202
16) Binet S, et al. : Seminars in Oncology. 1989; 16 (Suppl.4) : 5-8 (PMID: 2652320)	013-724
17) 芦沢忠ほか：癌と化学療法. 1993; 20: 59-66 (PMID:8422187)	013-675
18) Ashizawa T, et al. : Anticancer Drugs. 1993; 4: 577-583 (PMID:8292816)	013-690
19) Fellous A, et al. : Seminars in Oncology. 1989; 16 (Suppl.4) : 9-14 (PMID: 2496470)	013-725
20) 社内資料：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	
21) Kobayashi S, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1993; 43: 1367-1377 (PMID:8141830)	013-691
22) 社内資料：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	
23) Jehl F, et al. : J Chromatogr. 1990; 525: 225-233 (PMID:2338443)	013-713
24) Bore P, et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1989; 23: 247-251 (PMID: 2924381)	013-164
25) 岸本武利：透析患者への投薬ガイドブック. 1999; 309-321	029-769
26) Rollino C, et al. : Nephron. 1992; 61: 232-233 (PMID:1630554)	013-702
27) 綾部公懿ほか：癌と化学療法. 1989; 16: 3283-3285 (PMID:2782920)	015-390
28) 徳永仁ほか：癌と化学療法. 2000; 27: 2079-2085 (PMID:11103239)	015-391
29) 佐野文明ほか：臨床血液. 1996; 37: 688-693 (PMID:8827879)	015-392
30) Slyter H, et al. : Neurology. 1980; 30: 867-871 (PMID:6893362)	013-773
31) Manelis J, et al. : J Neurol. 1982; 228: 209-213 (PMID:6186795)	013-771

- 32) al Fawaz IM. *Ann Trop Paediatr*. 1992; 12: 339-342 (PMID:1280054) 013-788
- 33) Meggs WJ, et al. : *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998; 36: 243-246 (PMID: 9656982) 013-789
- 34) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1995; 22: 67-76 (PMID:7826080) 013-609
- 35) Perry MC. : *Toxicity of Chemotherapy*. 1984; 297-315 015-797
- 36) 佐々木常雄：がん化学療法の副作用対策 改訂版. 1996; 487-493 029-758
- 37) Chabner B. : *Pharmacologic Principles of Cancer Treatment*. 1982; 445 029-770
- 38) Cuvier C, et al. : *Eur J Cancer*. 1997; 33: 168-169 (PMID:9071921) 013-535
- 39) Janne PA, et al. : *Oncology*. 2001; 61: 175-183 (PMID:11574771) 016-887
- 40) FDA safety-related drug labeling changes. November, (2002)
- 41) Bosque E. : *Ann Intern Med*. 2001; 134: 427 (PMID: 11242511) 016-883
- 42) Bohme A, et al. : *Ann Hematol*. 1995; 71: 311-312 (PMID:8534764) 013-703
- 43) Rouzaud P, et al. : *Rev Mal Respir*. 1999; 16: 81-84 (PMID:10091264) 013-924
- 44) Rivera MP, et al. : *Am J Clin Oncol*. 1995; 18: 245-250 (PMID:7747713) 013-754
- 45) Leudke D, et al. : *Cancer*. 1985; 55: 542-545 (PMID:3917366) 005-914
- 46) Raderer M, et al. : *Ann Oncol*. 1996; 7: 973-975 (PMID:9006751) 013-589
- 47) Cattan CE, et al. : *Pharmacotherapy*. 1999; 19: 992-994 (PMID: 10453972) 013-958
- 48) Mandel EM, et al. : *Cancer*. 1975; 36: 1979-1982 (PMID:1243105) 016-884
- 49) Yancey RS, et al. : *Cancer Treat Rep*. 1982; 66: 587-589 (PMID:7060049) 016-885
- 50) Nesme P, et al. : *Cah Oncol*. 1993; 2: 237-238 016-886
- 51) Garrett CA, et al. : *Ann Pharmacother*. 1998; 32: 1306-1309 (PMID: 9876812) 013-782
- 52) Raderer M, et al. : *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90: 329 (PMID:9486821) 013-517
- 53) Tester W, et al. : *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 1631 (PMID:9362167) 013-546
- 54) Lotz JP, et al. : *Ann Oncol*. 1997; 8: 714-715 (PMID:9296231) 013-544
- 55) Rittenberg CN, et al. : *Oncol Nurs Forum*. 1994; 21: 377 016-028
- 56) Yoh K, et al. : *J Clin Oncol*. 2004; 22, 14S: 8117 016-551
- 57) 山本明史：臨床腫瘍プラクティス. 2010; 6: 216-225 019-061
- 58) Hofeler H, et al. : *Dtsch Med Wochenschr*. 1986; 111: 1961-1966 (PMID: 3024948) 013-888
- 59) Samuels BL, et al. : *Cancer Chemother Pharmacol*. 1987; 19: 253-256 (PMID:2438065) 013-884
- 60) 池上二郎ほか：基礎と臨床. 1993; 27: 1197-1203 013-677
- 61) 佐伯幸司ほか：基礎と臨床. 1993; 27: 1204-1279 013-678
- 62) 佐伯幸司ほか：基礎と臨床. 1993; 27: 1281-1374 013-679
- 63) 貞永納ほか：基礎と臨床. 1993; 27: 1375-1399 013-680
- 64) 田中一三ほか：基礎と臨床. 1993; 27: 1401-1412 013-681

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は 58 か国で承認され、47 か国で販売されている（2022 年 4 月現在）

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

本邦における承認状況	
4. 効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>○非小細胞肺癌</li> <li>○手術不能又は再発乳癌</li> </ul>
5. 効能又は効果に関連する注意	<p>〈手術不能又は再発乳癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1 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）。</li> <li>5.2 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。</li> <li>5.3 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。</li> </ul>
6. 用法及び用量	<p>〈非小細胞肺癌〉</p> <p>通常、成人にはビノレルビンとして 1 回 20～25mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> とする。</p> <p>〈手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>通常、成人にはビノレルビンとして 1 回 25mg/m<sup>2</sup> 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>
7. 用法及び用量に関連する注意	<p>〈効能共通〉</p> <p>7.1 投与前の白血球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復するのを待って投与する。</p> <p>〈手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>7.2 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。</p>

以下に、SmPC での効能又は効果、用法及び用量を示す。

	SmPC (NAVELBINE® 10mg/ml concentrate for solution for infusion : 2021 年 7 月改訂)
Therapeutic indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As a single agent or in combination for the first line treatment of stage 3 or 4 non small cell lung cancer.</li> <li>- Treatment of advanced breast cancer stage 3 and 4 relapsing after or refractory to an anthracycline containing regimen.</li> </ul>

	SmPC (NAVELBINE® 10mg/ml concentrate for solution for infusion : 2021 年 7 月改訂)
Posology and method of administration	<p>Strictly intravenous administration after appropriate dilution.  Intra-thecal administration of Navelbine may be fatal.  Navelbine must only be administered by the intravenous route as an infusion over 6 - 10 minutes.  Instructions for use and handling: see section 6.6.</p> <p><b>Administration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- It is recommended to infuse Navelbine over 6 to 10 minutes after dilution in a 50 ml infusion bag with sodium chloride 9mg/ml (0.9%) solution for injection or in 5% glucose solution for injection.</li> <li>- Administration should always be followed with at least 250 ml of a normal saline infusion to flush the vein.</li> <li>- The infusion time of 6 to 10 minutes must be followed as the risk of venous irritation is increased if the infusion exposure time is increased.</li> <li>- It is vital to ensure that the cannula is accurately placed in the vein before starting to infuse Navelbine. If the drug extravasates into the surrounding tissue during the administration considerable local irritation may occur. In this case, the administration should be stopped, the vein flushed with 0.9 % sodium chloride solution and the remaining dose administered in another vein. The management of any extravasation should be according to local hospital guidelines and policies.</li> </ul> <p><b>Advanced non-small cell lung cancer and advanced breast cancer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In monotherapy the usual dose given is 25 - 30 mg/m<sup>2</sup> once weekly.</li> <li>- In combination chemotherapy the usual dose (25 - 30 mg/m<sup>2</sup>) is usually maintained, while the frequency of administration is reduced e.g. day 1 and 5 every 3 weeks or day 1 and 8 every 3 weeks according to treatment protocol.</li> </ul> <p><b>Administration in the elderly</b></p> <p>Clinical experience has not detected any significant differences among elderly patients with regard to the response rate, although greater sensitivity in some of these patients cannot be excluded. Age does not modify the pharmacokinetics of vinorelbine: see section 5.2.</p> <p><b>Administration in patients with liver insufficiency</b></p> <p>The pharmacokinetics of Navelbine is not modified in patients presenting with moderate or severe liver impairment. Nevertheless as a precautionary measure a reduced dose of 20mg/m<sup>2</sup> and close monitoring of haematological parameters is recommended in patients with severe liver impairment: see sections: 4.4; 5.2.</p> <p><b>Administration in patients with renal insufficiency</b></p> <p>Given the minor renal excretion, there is no pharmacokinetic justification for reducing the dose of Navelbine in patients with renal insufficiency: see section 4.4:</p> <p><b>Administration in children</b></p> <p>Safety and efficacy in children have not been established and administration is therefore not recommended.</p>

SmPC (NAVELBINE® 10mg/ml concentrate for solution for infusion) の詳細は下記を参照のこと  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3912/smpc>

(2023 年 1 月 4 日アクセス)



## 2.海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に対する海外情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、SmPC、オーストラリア分類とは異なる。

<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。</p>
---

出典	記載内容
SmPC (2021年7月)	<p>4.6 Pregnancy and lactation</p> <p><b>Pregnancy:</b> Navelbine is suspected to cause serious birth effects when administered during pregnancy: see section 5.3. Navelbine is contraindicated in pregnancy: see section 4.3. In case of a vital indication for treatment with Navelbine during pregnancy a medical consultation concerning the risk of harmful effects for the child should be conducted. If pregnancy occurs during treatment genetic counselling should be offered.</p> <p><b>Women of child-bearing potential:</b> Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment and up to 3 months after treatment: see section 4.3.</p> <p><b>Lactation:</b> It is unknown whether Navelbine is excreted in human breast milk. The excretion of Navelbine in milk has not been studied in animal studies. A risk to the suckling child can not be excluded therefore breast feeding must be discontinued before starting treatment with Navelbine: see section 4.3.</p> <p><b>Fertility:</b> Men being treated with Navelbine are advised not to father a child during and minimally up to 3 months after treatment: see section 4.3. Prior to treatment advice should be sought for conserving sperm due to the chance of irreversible infertility as a consequence of treatment with vinorelbine.</p>

SmPC (NAVELBINE® 10mg/ml concentrate for solution for infusion) の詳細は下記を参照のこと  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3912/smpe>

(2023年1月4日アクセス)

	分類
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D* (2022年5月 database)

※：vinorelbine tartrate  
(2023年1月4日アクセス)

:

参考：分類の概要

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

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

## (2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、SmPCとは異なる。

<b>9.7 小児等</b> 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	
出典	記載内容
SmPC (2021年7月)	4.2 Posology and method of administration Administration in children Safety and efficacy in children have not been established and administration is therefore not recommended.

SmPC（NAVELBINE® 10mg/ml concentrate for solution for infusion）の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3912/smpe>

(2023年1月4日アクセス)

---

### XⅢ. 備考

---

#### 1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

#### 2.その他の関連資料

●患者向け説明資料

※下記の資料は、医療関係者から本薬剤を処方される患者様に説明して手渡し頂く資料です。

- ・がん化学療法ハンドブック-抗がん剤治療を受ける患者さんのために-
- ・ナベルピンを使用されている方へ

協和キリン株式会社

NVB0001CBA23B