

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 注射用ビンブラスチン硫酸塩

イクザール[®]注射用 10mgExal[®] for Injection 10mg

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中 ビンブラスチン硫酸塩 10mg
一般名	和名：ビンブラスチン硫酸塩（JAN） 洋名：Vinblastine Sulfate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2004年4月1日（承継による） 薬価基準収載年月日：1968年3月1日 販売開始年月日：1967年10月 2004年4月1日（承継による）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本IFは2023年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 5
4. 力価 5
5. 混入する可能性のある夾雑物 5
6. 製剤の各種条件下における安定性 5
7. 調製法及び溶解後の安定性 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 7
11. 別途提供される資材類 7
12. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 効能又は効果に関連する注意 8
3. 用法及び用量 8
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13
2. 薬理作用 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 16
2. 薬物速度論的パラメータ 16
3. 母集団（ポピュレーション）解析 17
4. 吸収 17
5. 分布 18
6. 代謝 19
7. 排泄 19
8. トランスポーターに関する情報 20
9. 透析等による除去率 20
10. 特定の背景を有する患者 20
11. その他 20

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 21
2. 禁忌内容とその理由 21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 21
5. 重要な基本的注意とその理由 21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 21
7. 相互作用 23
8. 副作用 24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 28
10. 過量投与 28
11. 適用上の注意 29
12. その他の注意 29

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 30
- 2. 毒性試験 31

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 33
- 2. 有効期間 33
- 3. 包装状態での貯法 33
- 4. 取扱い上の注意 33
- 5. 患者向け資材 33
- 6. 同一成分・同効薬 33
- 7. 国際誕生年月日 33
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載
年月日、販売開始年月日 33
- 9. 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 33
- 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 34
- 11. 再審査期間 34
- 12. 投薬期間制限に関する情報 34
- 13. 各種コード 35
- 14. 保険給付上の注意 35

X I. 文献

- 1. 引用文献 36
- 2. その他の参考文献 37

X II. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 38
- 2. 海外における臨床支援情報 42

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 43
- 2. その他の関連資料 43

略語一覧

略語	用	語
ADH	antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン
ADR	doxorubicin	ドキソルビシン
c. p. m.	counts per minute	計数毎分
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CISCA 療法	cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin (ADM)	シスプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシンの併用療法
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
ETP	etoposide	エトポシド
HDMP	high dose methylprednisolone	高用量メチルプレドニゾロン
IFM	ifosfamide	イホスファミド
LCH	langerhans cell histiocytosis	ランゲルハンス細胞組織球症
LD ₅₀	lethal dose 50	50%致死量
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
Mean±SD	mean±standard deviation	平均値±標準偏差
MS	multi system	多臓器型病変
MSKCC	memorial Sloan-Kettering Cancer Center	メモリアルスローンケタリング癌センター
MTX	methotrexate	メトトレキサート
6MP	6-mercaptopurine	6-メルカプトプリン
M-VAC 療法	methotrexate (MTX), vinblastine (VLB), doxorubicin (ADM), cisplatin (CDDP)	メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン併用療法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐容量
NED	no evidence of disease	病気の兆候なし
PR	partial response	部分奏効
SD	standard deviation	標準偏差
T _{1/2α}	half-life at α phase	α相の消失半減期
T _{1/2β}	half-life at β phase	β相の消失半減期
T _{1/2γ}	half-life at γ phase	γ相の消失半減期
PDN	prednisone	プレドニゾン
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
SIADH	syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
VBL	vinblastine	ビンブラスチン
VeIP 療法	vinblastine, ifosfamide, cisplatin	ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチンの併用療法
VIP 療法	etoposide, ifosfamide, cisplatin	エトポシド、イホスファミド、シスプラチン療法の併用療法
VLB	vinblastine	ビンブラスチン
VP-16	etoposide	エトポシド
WHO	world health organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビンブラスチン硫酸塩は、*Catharanthus roseus* (L.) G. Don (*Vinca rosea* L.) (ニチニチソウ、キョウチクトウ科) から抽出されたアルカロイドであり、米国 Eli Lilly 社において研究・開発された。米国では 1961 年より発売され、ホジキン病、絨毛上皮腫その他悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、白血病などに適用されている。わが国では 1967 年に輸入が承認されている。

その後、2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に含量表示を含めることとし、2001 年 8 月 2 日に「エクザール注射用 10mg」として承認された。

また、1999 年 2 月 1 日付研第 4 号・医薬審第 104 号厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長（当時）通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく承認事項一部変更承認申請を行い 2004 年 1 月 30 日に M-VAC 療法による尿路上皮癌の効能・効果、用法・用量が承認された。同年 4 月、日本化薬株式会社は日本イーライリリー株式会社より製造販売承認を承継し、同時に発売した。その後、2004 年 12 月に再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）の追加承認を得た。

また、本剤は公知申請の該当性に係る事前評価を受け、「ランゲルハンス細胞組織球症」の効能・効果の追加に関する承認申請を行い、2011 年 3 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) β チューブリンに特異的に結合し、 β チューブリンが α チューブリンと重合して微小管を形成する能力を阻害することによって抗腫瘍効果を示す。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 悪性リンパ腫、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、ランゲルハンス細胞組織球症、尿路上皮癌に対する臨床効果が認められている。

（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(3) 国内臨床試験での有効率は悪性リンパ腫 66.7%、絨毛性疾患 38.3%、主な副作用は白血球減少、血小板減少であった。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

(4) 海外臨床試験でのランゲルハンス組織球症に対する投与開始 6 週後の奏効率は 57~86%、主な副作用は感染、白血球減少、血小板減少であった。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

(5) 重大な副作用として、骨髄抑制、知覚異常、末梢神経炎、痙攣、錯乱、昏睡、昏蒙、イレウス、消化管出血、ショック、アナフィラキシー、心筋虚血、脳梗塞、難聴、呼吸困難及び気管支痙攣、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) 及び間質性肺炎が報告されている。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

I. 概要に関する項目

	薬理学的特徴 ¹⁾ (1) ビンブラスチン硫酸塩は、神経毒性が用量規制因子であるビンクリスチン硫酸塩と構造上は類似しているが、ビンブラスチン硫酸塩は骨髄抑制、特に好中球減少が用量規制因子となる。 (2) ビンクリスチン硫酸塩と交叉耐性を持たない。
3. 製品の製剤学的特性	特になし
4. 適正使用に関して周知すべき特性	該当しない
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	
(1) 承認条件	該当しない
(2) 流通・使用上の制限事項	該当しない
6. RMPの概要	該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 エクザール® 注射用 10mg

(2) 洋名 Exal® for Injection 10mg

(3) 名称の由来 特になし

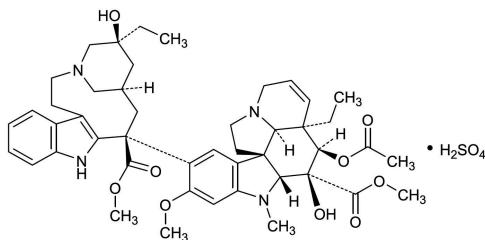
2. 一般名

(1) 和名 (命名法) ビンブラスチン硫酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法) Vinblastine Sulfate (JAN)、Vinblastine (INN)

(3) ステム (stem) vin- : ビンカルカロイド

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量 $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$: 909.05

5. 化学名 (命名法)
又は本質
Methyl (3a*R*, 4*R*, 5*S*, 5a*R*, 10b*R*, 13a*R*)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(5*S*, 7*R*, 9*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-octahydro-3, 7-methano-3-azacycloundecino[5, 4-*b*]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a, 4, 5, 5a, 6, 11, 12, 13a-octahydro-1*H*-indolizino[8, 1-*cd*]carbazole-5-carboxylate monosulfate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
Vincal leukoblastine (別名)、VLB (略号)、VBL (略号)

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～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、
沸点、凝固点

284～285℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.4

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-28～-35°

（乾燥物に換算したもの0.20g、メタノール、10mL、100mm）

pH：2.54（本品15mgを水10mLに溶かした液のpHは3.5～5.0である。）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分の安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-18℃	気密ガラス容器	36ヵ月	規格内
加速試験	2-8℃		12ヵ月	規格内

評価項目：性状、pH、純度試験、乾燥減量、エンドキシシ、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「ビンブラスチン硫酸塩」の確認試験法に準じる。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (3) 硫酸塩定性反応

定量法

日本薬局方「ビンブラスチン硫酸塩」の定量法に準じる。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別 注射剤（用時溶解、凍結乾燥）
- (2) 製剤の外観及び性状 白色～微黄色の凍結乾燥製剤
水に溶けやすい
- (3) 識別コード 該当しない
- (4) 製剤の物性 溶解時の pH：本品の水溶液（1→1000）の pH は 3.5～5.0 である。
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1
(本剤 1 バイアルを生理食塩液 10mL に溶解時)
- (5) その他 気体：窒素置換
バイアル内圧：微陰圧（-0.005MPa）

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エクザール注射用10mg
有効成分	1バイアル中 ビンブラスチン硫酸塩 10mg

(2) 電解質等の濃度 該当しない

(3) 熱量 該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

夾雑物は確認されていない。（薄層クロマトグラフ法）

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	最終包装形態	36ヵ月	規格内

試験項目：性状、pH、確認試験、純度試験、エンドトキシン試験、含量均一性試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量

IV. 製剤に関する項目

<参考>

常温（約 20℃） 遮光した密封容器中で保存

	初期値	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	1年
外 観	微黄白色	微黄白色	微黄白色	淡黄色	淡黄橙色
pH	4.40	4.41	4.42	4.45	4.50
含量 (%) ^{注)}	101.5	100.9	100.1	99.4	97.8

45℃ 遮光した密封容器中で保存

	初期値	1ヵ月	3ヵ月
外 観	微黄白色	淡黄橙色	淡黄橙色
pH	4.40	4.49	4.58
含量 (%) ^{注)}	101.5	96.9	88.7

注) 表示量に対する百分率で示す。

7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解後の安定性：

エクザール注射用 10mg 1 バイアルを各溶解液 10mL に溶解し、室温 (25±3℃) に保存した場合、室内散光下 (500±30Lux) 及び遮光ともに 24 時間後の外観、pH、含量 (残存率) は下記のとおりであった²⁾。

エクザール注射用 10mg の散光下における溶解後の安定性

溶解液	項目	開始時	1時間後	6時間後	24時間後
生理食塩液 溶解液量：10mL 溶解液pH：6.65	pH	4.56	4.57	4.60	4.62
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.1	100.1	100.1
注射用水 溶解液量：10mL 溶解液pH：5.59	pH	4.34	4.30	4.29	4.27
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.0	99.4	98.2

エクザール注射用 10mg の遮光下における溶解後の安定性

溶解液	項目	開始時	1時間後	6時間後	24時間後
生理食塩液 溶解液量：10mL 溶解液pH：6.65	pH	4.55	4.55	4.58	4.59
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.1	100.0	99.9
注射用水 溶解液量：10mL 溶解液pH：5.59	pH	4.26	4.28	4.27	4.27
	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.1	99.8	98.2

遮光：保存試料溶液をアルミホイルで被覆した。

<注意>

保存剤が添加されていないため、微生物による汚染の可能性があるため、調製後すみやかに使用すること。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
9. 溶出性	該当しない
10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・ 包装、外観が特殊な 容器・包装に関する 情報	該当しない
(2) 包装	10mg [1 バイアル]
(3) 予備容量	バイアル容量：12.8mL (肩部まで)
(4) 容器の材質	バイアル：ガラス (褐色) ゴム栓：ブチルゴム キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○ビンブラスチン硫酸塩通常療法

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎）、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、ランゲルハンス細胞組織球症

○M-VAC 療法

尿路上皮癌

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈ビンブラスチン硫酸塩通常療法〉

1) 悪性リンパ腫、絨毛性疾患に対しては、白血球数を指標とし、ビンブラスチン硫酸塩として、初め成人週 1 回 0.1mg/kg を静脈内に注射する。

次いで 0.05mg/kg ずつ増量して、週 1 回 0.3mg/kg を静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、ビンブラスチン硫酸塩として、1 日量 0.11mg/kg を 1 日 1 回 2 日間静脈内に注射し、19～26 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

3) ランゲルハンス細胞組織球症に対しては、通常、ビンブラスチン硫酸塩として 1 回 6mg/m²（体表面積）を、導入療法においては週 1 回、維持療法においては 2～3 週に 1 回、静脈内に注射する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

4) 注射液の調製法

ビンブラスチン硫酸塩 1mg 当たり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

〈M-VAC 療法〉

5) メトトレキサート、ドキシソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ビンブラスチン硫酸塩として、成人 1 回 3mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。

前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m² を 1 日目に投与した後、2 日目にビンブラスチン硫酸塩 3mg/m²、ドキシソルビシン塩酸塩 30mg（力価）/m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静脈内に注射する。15 日目及び 22 日目に、メトトレキサート 30mg/m² 及びビンブラスチン硫酸塩 3mg/m² を静脈内に注射する。これを 1 コースとして 4 週ごとに繰り返す。

(2) 用法及び用量の
設定経緯・根拠

6) 注射液の調製法

ビンブラスチン硫酸塩 1mg 当たり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

〈悪性リンパ腫、絨毛性疾患〉

国内 26 研究機関において、海外の用法・用量を参考にして臨床試験が実施され、効果安全性が検討された。これらの結果を検討し用法・用量が設定された。

〈再発又は難治性の胚細胞腫瘍〉

1999 年 2 月 1 日付研第 4 号厚生省健康政策局研究開発振興課長、医薬審第 104 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知を受け、文献情報を基に承認を取得。

〈ランゲルハンス細胞組織球症〉

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の効能の追加については「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」(<https://www.pmda.go.jp/files/000147811.pdf>) を参照すること。

〈尿路上皮癌 (M-VAC 療法)〉

1999 年 2 月 1 日付研第 4 号厚生省健康政策局研究開発振興課長、医薬審第 104 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知を受け、文献情報を基に承認を取得。

4. 用法及び用量に関
連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈ビンブラスチン硫酸塩通常療法〉

7.1 悪性リンパ腫、絨毛性疾患に対して、本剤の投与量の決定にあたっては、白血球数を指標として 1 週間間隔で以下のように段階的に増量し、至適投与量に到達させる。

〈増量の目安〉

増量段階	投与量
第 1 回目	0.1mg/kg
第 2 回目	0.15mg/kg
第 3 回目	0.2mg/kg
第 4 回目	0.25mg/kg
第 5 回目	0.3mg/kg

白血球数が 3000/ μ L まで低下した場合は 4000/ μ L 以上に回復するまでは投与を延期すること。多くの患者における 1 週間当たりの投与量は 0.15～0.2mg/kg になるが、白血球数の減少の程度は一定ではなく、0.1mg/kg の投与で 3000/ μ L まで低下する例もある。維持量としては、約 3000/ μ L の白血球減少を示した投与量より 1 段階少ない量を 1 から 2 週間の間隔で投与する。ただし、白血球数が 4000/ μ L 以上に回復するまでは、前回の投与より 7 日間経過していても次回投与は行ってはならない。1 週間 1 回投与すべき量を分割して少量連日投与しても効果の増強は認められない。

V. 治療に関する項目

一方、1 週間 1 回の投与量の数倍量を分割して連日長期に投与した場合には痙攣、重篤かつ不可逆的中枢神経障害を起こし、死に至った例が報告されているため、上記投与方法を厳格に守ること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

海外の用法及び用量を参考に第Ⅱ相試験が実施された。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(「V. 5. (7) その他」の項参照)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

再審査制度発足以前の承認申請であるため、使用成績調査等は実施していない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性リンパ腫、絨毛性疾患〉

17.1.1 国内臨床試験

承認時の悪性リンパ腫及び絨毛性疾患における有効率は次の表のとおりであった。

疾患名		治験例数	有効例数	有効率 (%)
悪性リンパ腫	ホジキン病	11	7	63.6
	悪性リンパ腫	9	6	66.7
	細網肉腫	13	8	61.5
	小計	33	21	63.6
絨毛性疾患	絨毛上皮腫	25	7	28.0
	破壊性胎状奇胎	21	9	42.9
	胎状奇胎	14	7	50.0
	小計	60	23	38.3

〈ランゲルハンス細胞組織球症〉

17.1.2 海外臨床試験 (DAL-HX 83)

18歳未満のランゲルハンス細胞組織球症患者を対象に、本剤6mg/m²を導入療法(週1回で4回)及び維持療法(3週に1回で8回)として、プレドニゾン及び他の抗悪性腫瘍剤と併用投与したとき、治療期間中の奏効率は86%(91/106例)、奏効例における再発率は23%(21/91例)、観察期間(中央値)6年9ヵ月における生存率は90%(96/106例)であった。

本剤を含む化学療法における副作用発現頻度は28%(30/106例)であった。主な副作用は感染、白血球減少症(いずれも頻度不明)であった³⁾。

17.1.3 海外臨床試験 (DAL-HX 83・90)

18歳未満のランゲルハンス細胞組織球症患者を対象に、本剤6mg/m²を導入療法(週1回で4回)及び維持療法(3週に1回で6回)として、プレドニゾン及び他の抗悪性腫瘍剤と併用投与したとき、導入療法開始6週後の奏効率は79%(50/63例)、奏効例における再発率は30%(15/50例)、観察期間(中央値)7年6ヵ月における生存率は81%(51/63例)であった⁴⁾。

17.1.4 海外臨床試験 (LCH-I)

18歳未満のランゲルハンス細胞組織球症患者を対象に、本剤6mg/m²を1週に1回24週間投与したとき、投与開始後6週後の奏効率は57%(42/74例)、寛解後3年時における再発率は61%、生存率は76%であった⁵⁾。

副作用発現頻度は47%であった。

17.1.5 海外臨床試験 (LCH-II)

18歳未満のランゲルハンス細胞組織球症患者を対象に、本剤6mg/m²を導入療法(週1回で6回)及び維持療法(3週に1回で6回)として、プレドニゾン及び他の抗悪性腫瘍剤と併用投与したとき、導入療法開始後6週後の奏効率は67%(118/175例)、寛解後3年時における再発率は46%、5年生存率は74~79%であった⁶⁾。

V. 治療に関する項目

<参考>

1. ランゲルハンス細胞組織球症については下記を参照のこと。
「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 ビンブラスチン硫酸塩 ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の効能の追加」
<https://www.pmda.go.jp/files/000147811.pdf>
「審査報告書 ランゲルハンス細胞組織球症 (H23_2011年2月3日)」
https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100051/530191000_21300AMY00372_A100_1.pdf
2. M-VAC療法、胚細胞腫瘍についてはそれぞれ下記を参照のこと。
「審査報告書 M VAC療法(H16_2004年1月14日)」
https://www.pmda.go.jp/drugs/2003/P200300036/53039600_14300AMY00053_Q100_1.pdf
「審査報告書 胚細胞腫瘍 (H16_2004年11月16日)」
https://www.pmda.go.jp/drugs/2004/P200400033/34001800_16000AMY00050_Q100_1.pdf

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

微小管阻害薬（ビンカアルカロイド系）

一般名：ビノレルビン、ビンブラスチン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

紡錘体を形成している微小管のチューブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させると考えられている⁷⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果

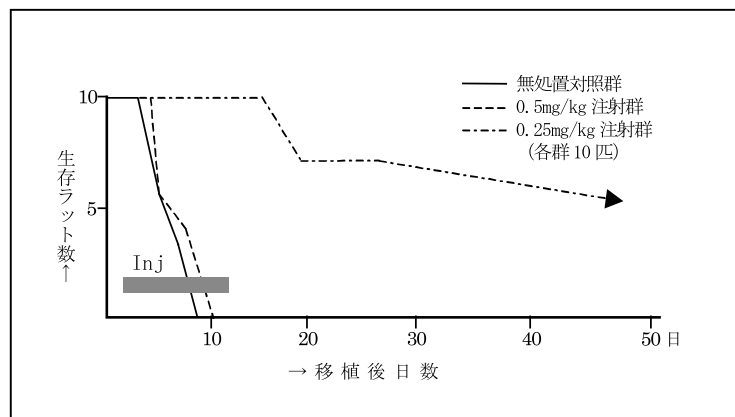
ビンブラスチン硫酸塩はマウスの P-1534 白血病、Ehrlich 腹水型腫瘍、Freund 腹水型腫瘍、S-180 腹水型腫瘍及び B-82A 白血病に対して著明な生存日数の延長をもたらし、また、マウスの乳腺腫瘍 (DBA 腺癌)、ラットの Walker 癌及び横紋筋肉腫に対しても、明らかな腫瘍増殖抑制効果を示した^{8,9)}。

<参考>

動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果

ビンブラスチン硫酸塩の投与により、ラットの腹水型腫瘍における腹水の消失並びに延命効果が認められている¹⁰⁾。

〔腹水型 AH13 におけるビンブラスチン硫酸塩の延命効果〕



試験方法：腹水腫瘍細胞約 10^7 個を雑系雄ラット (各群 $n=10$ 、体重約 100g) の腹腔内に移植し、24 時間目より、ビンブラスチン硫酸塩 0.25mg/kg 又は 0.5mg/kg を連日 10 日間腹腔内に注射し、延命効果などを観察した。

試験結果：無処置対照群に比し、0.25mg/kg では明らかな延命効果を認めた。6 カ月後も生存していた 3 匹の剖検では、腹腔内に腫瘍細胞を全く認めず、他臓器への転移形成もみられなかったことから、完全に治癒したものと考えられた。また、0.5mg/kg 群では毒性のため対照群とほとんど同時期に死亡したが、剖検の結果は腹水の貯留もなく、転移形成もみられなかった。

18.3 細胞学的効果

ビンブラスチン硫酸塩 1.0mg/kg をマウスの腹腔内へ投与し経時的に腹水腫瘍細胞の分裂像を観察したところ、マウス腫瘍細胞（Ehrlich 腹水型腫瘍及び L1210 腹水型腫瘍）において、分裂細胞の増加とともに分裂中期細胞の蓄積がみられた¹¹⁾。

<参考>

細胞学的効果¹¹⁾

ビンブラスチン硫酸塩 1.0mg/kg をマウスの腹腔内へ投与し経時的に腹水腫瘍細胞の分裂像を観察したところ、マウス腫瘍細胞（Ehrlich 腹水型腫瘍及び L1210 腹水型腫瘍）において分裂細胞の増加とともに分裂中期細胞の蓄積がみられた。

腫瘍	ビンブラスチン硫酸塩 投与後時間	%有糸分裂	%分裂前期	%分裂中期	%分裂後期	動物数
Ehrlich ascites	0	0.65±0.12	22.9±1.7	39.3±3.7	37.8±2.7	10
	2	2.32±0.05	21.8±0.61	70.3±2.4	8.9±0.08	10
	4	4.65±0.98	20.2±1.13	75.7±3.9	4.1±0.06	10
	8	6.64±0.72	19.3±1.53	78.9±1.74	2.8±1.56	10
	12	9.98±0.44	20.0±1.09	80.0±1.09		10
	24	8.09±1.21	27.5±2.46	71.5±2.32	0.9±0.28	10
	48	3.76±0.86	22.6±0.97	64.6±1.22	12.8±0.68	10
L1210 ascites	0	0.76±0.20	31.0±1.29	35.2±2.45	33.8±3.31	10
	2	1.64±0.16	28.3±1.67	55.8±2.89	15.0±1.75	10
	6	6.86±0.81	19.6±1.13	79.5±3.51	0.8±0.02	10
	12	12.70±1.53	19.2±0.94	80.8±0.96		10
	24	9.76±1.08	21.4±1.17	78.0±2.29	0.6±0.16	10

(注) 1.0mg/kg投与

試験方法：Ehrlich 癌をスイス系マウスに、また L1210 白血病を BDF₁ マウスに移植し、ビンブラスチン硫酸塩 1.0mg/kg 1 回腹腔内投与後、経時的に腹水腫瘍細胞の分裂像を調べた。

試験結果：ビンブラスチン硫酸塩投与後、分裂細胞の増加とともに分裂中期細胞の蓄積がみられた。一方分裂後期細胞は減少していった。これは分裂の促進によるものではなく、紡錘糸形成阻害によるものと考えられた。分裂中期細胞では高度に萎縮した染色体が細胞内に散在しており、また染色分体が再編成した場合は核に多様な異常がみられた。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

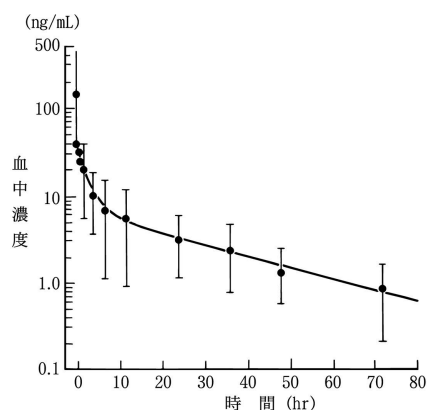
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

悪性リンパ腫、悪性黒色腫、ザルコイド（類肉腫）の各 1 例に本剤 7.0～14.0mg（平均 10.3mg）を静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合、血中濃度が投与直後より急速に低下する α 期、比較的ゆるやかに低下する β 期、更に非常に緩徐な低下を示す γ 期の 3 相性のパターンで推移した（外国人のデータ¹²⁾。（承認最大用量は 1 回 0.3mg/kg である。）

投与量	n	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)	消失速度定数 (hr^{-1})
10.3mg i. v.	3	0.062 ± 0.040	1.64 ± 0.34	24.8 ± 7.5	0.190 ± 0.058

(Mean \pm S. D.)



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

<外国人のデータ>
3-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

(4) クリアランス

(5) 分布容積

16.3 分布

16.3.1 悪性リンパ腫、悪性黒色腫、ザルコイド（類肉腫）の各1例に本剤7.0～14.0mg（平均10.3mg）を静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合の薬物速度論的パラメータは以下の通りである（外国人のデータ¹²⁾。（承認最大用量は1回0.3mg/kgである。）

投与量	n	分布容積 (L/kg)	血清クリアランス (L/kg/hr)
10.3mg i. v.	3	27.3±14.9	0.740±0.317

(Mean±S. D.)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

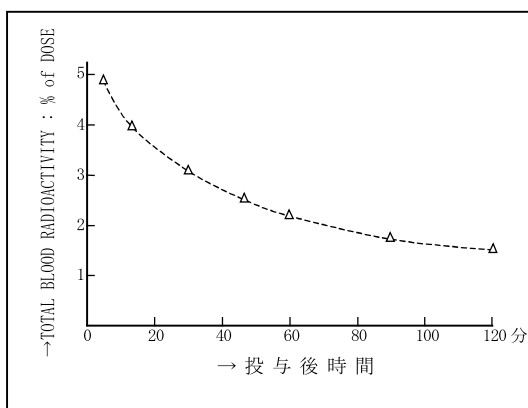
該当資料なし

4. 吸収

該当しない

<参考>

ラットに³H-ビンブラスチン硫酸塩を静脈内投与した場合の血中放射活性は、投与直後の投与量の約5%を示したが、その後約1時間で血中から速やかに消失して低値となり、投与2時間後では約2%を示した¹³⁾。



VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに ^3H -ビンブラスチン硫酸塩 (4.7×10^4 c. p. m. 0.32mg) を投与後 2 時間では脳にほとんど放射活性が認められず、ビンブラスチン硫酸塩は血液-脳関門を通過しないことが示唆された¹³⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠マウスに、妊娠 7~11 日のいずれかでビンブラスチン硫酸塩を単回投与し、18 日目に胎仔に対する影響を調べたところ、胎仔死亡率の増加、成長遅延、形態異常が認められた。このことから、ビンブラスチン硫酸塩は胎盤を通過すると考えられる¹⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

16.3.2 ラットに ^3H -ビンブラスチン硫酸塩を静脈内注射した場合、各組織における単位重量当たりの放射活性は投与 2 時間後では、肺、肝、脾、腎、骨髄等に、又、24 時間後では、脾、肝、胸腺、腸、骨髄等に高く分布した¹³⁾。

<参考>

^3H -ビンブラスチン硫酸塩投与後の組織内分布 (ラット)

臓器 組織 その他	組織 c. p. m. /mg		全臓器 % of dose	
	2時間	24時間	2時間	24時間
肝	85.0	4.4	12.75	2.88
腎	54.1	2.5	1.65	0.36
脾	76.3	6.0	0.75	0.37
胸腺	19.8	3.5	0.12	0.06
脳	0.95	0.55	0.025	0.13
肺	96.6		1.85	
骨髄	45.0	3.0	—	—
胃及び内容物	—		0.83	
腸	24.6	3.3	3.8	1.30
腸内容物	—	—	19.7	24.50
筋肉 (下肢)	18.75	2.0	—	—
皮膚 (大腿)	13.7		—	
腹壁	10.4		—	
血液	4.55	1.1	1.45	1.58
体液	3.8		12.45	
尿		—		6.63

(注) c. p. m. : counts per minute — : not available

(6) 血漿蛋白結合率 99.7%¹⁵⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

主要代謝部位は肝臓であり、肝チトクローム P-450 3A が関与するとされている (*in vitro*)¹⁶⁾。

活性代謝物：デスアセチルビンブラスチン (ビンデシン)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

CYP3A¹⁶⁾

(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活性比、存在比率

デスアセチルビンブラスチン (ビンデシン)：活性有

<参考>

静脈内単回投与時の薬物速度論的パラメータ (n=5; M±SD)¹²⁾

パラメータ	ビンデシン (3.52mg iv)
t _{1/2α} (hr)	0.037±0.016
t _{1/2β} (hr)	0.912±0.373
t _{1/2γ} (hr)	24.2±10.4
消失速度定数 (hr ⁻¹)	0.527±0.214
分布容積 (L/kg)	8.84±4.35
血清クリアランス (L/kg/hr)	0.252±0.100

(参考：外国人のデータ)

7. 排泄

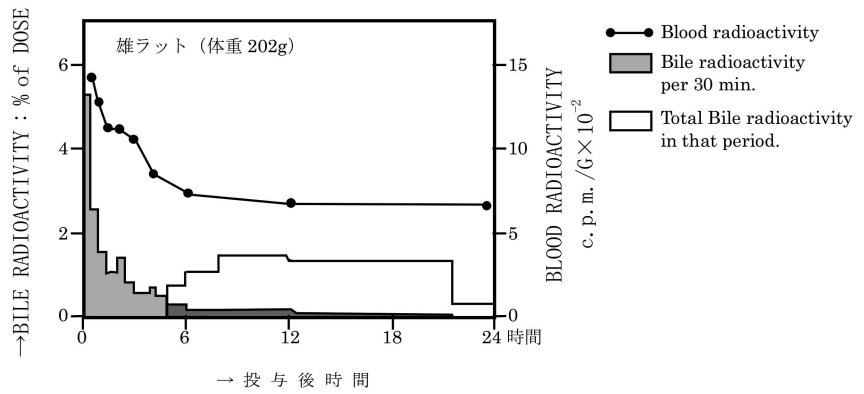
16.5 排泄

転移性副腎腫患者に ³H-ビンブラスチン硫酸塩 10mg を静脈内投与した後、放射活性を調べた結果、72 時間以内に尿中には投与量の約 13.6%、糞中には約 9.9%が排泄され、代謝を受けることが示唆された (外国人のデータ)¹⁷⁾。(承認最大用量は 1 回 0.3mg/kg である。)

<参考：ラット>

³H-ビンブラスチン硫酸塩を静脈内投与した場合、投与後数時間で放射能は胆管を通じて消化管に高率に排泄された。24 時間では尿中には少量 (6.6%) の放射活性しか見出せなかったが、胆汁中には 20~25%が排泄された。なお、胆汁中に排泄される放射性物質のうち未変化 ³H-ビンブラスチン硫酸塩は投与量の 2%以下と推定され、大部分が代謝産物として排泄されることが示唆された¹⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目



(注) 1.635×10^5 c.p.m. ³H-エクザールを大腿静脈に注射
 c.p.m. : counts per minute

- | | |
|-------------------|--------|
| 8. トランスポーターに関する情報 | 該当資料なし |
| 9. 透析等による除去率 | 該当資料なし |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 該当資料なし |
| 11. その他 | 該当資料なし |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 髄腔内には投与しないこと [14.2.2 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

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 骨髄抑制作用に起因する重篤な副作用（致命的な感染症及び出血）、末梢神経障害等が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.2 高度な骨髄抑制による感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

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 骨髄抑制のある患者

本剤には骨髄抑制作用がある。

9.1.2 感染症を合併している患者

本剤には骨髄抑制作用があり、感染症を増悪させることがある。

9.1.3 神経・筋疾患の既往歴のある患者

神経障害が強くあらわれることがある。

9.1.4 虚血性心疾患のある患者

心筋虚血症状が強くあらわれることがある。

9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害が強くあらわれることがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の代謝及び排泄が遅延し副作用が増強する可能性がある。

<参考：米国添付文書>

Patients with Renal or Hepatic Impairment

A reduction of 50% in the dose of vinblastine sulfate is recommended for patients having a direct serum bilirubin value above 3 mg/100 mL. Since metabolism and excretion are primarily hepatic, no modification is recommended for patients with impaired renal function.

(2024年2月4日アクセス)

(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。本剤を含む多剤併用化学療法を受けた患者で、性腺障害（精子形成不全（無精子症等）、無月経等）が認められたとの報告がある。

(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が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意すること。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意すること。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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の代謝は肝チトクローム P-450 3A が関与するとされている。

(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、 ミコナゾール等	本剤の筋神経系の副作用が増強することがある。	アゾール系抗真菌剤は肝チトクロームP-450 3Aを阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン	作用が増強したとの報告がある。	エリスロマイシンは肝チトクロームP-450 3Aを阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあるとの報告があるので、フェニトインの投与量を調節することが望ましい。	フェニトインの吸収を減少させる、あるいは代謝を亢進させるとの報告がある。
神経毒性を有する薬剤 白金含有の抗悪性腫瘍剤	神経系副作用が増強することがある。白金含有の抗悪性腫瘍剤の場合、聴覚障害(難聴)が増強する可能性がある。	神経毒性を有する。
マイトマイシンC	呼吸困難及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	機序不明
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意すること。	骨髄抑制作用を有する。
	心筋梗塞、脳梗塞、レイノー現象等が発現したとの報告がある。	機序不明
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意すること。	骨髄抑制作用を有する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（43.8%）、血小板減少（12.1%）、貧血（2.6%）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、致命的な感染症（敗血症、肺炎等）や臓器出血等に至った報告がある。[8.1 参照]

11.1.2 知覚異常、末梢神経炎、痙攣、錯乱、昏睡、昏蒙（頻度不明）

知覚異常、末梢神経炎、痙攣、錯乱、昏睡、昏蒙があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与量を減量するか投与を中止するなどの処置を行うこと。

11.1.3 イレウス、消化管出血（いずれも頻度不明）

11.1.4 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫、血圧低下等）があらわれることがある。

11.1.5 心筋虚血（頻度不明）

心筋梗塞、狭心症、心電図上虚血所見が発現したとの報告がある。

11.1.6 脳梗塞（頻度不明）

11.1.7 難聴（頻度不明）

一過性又は永続的な難聴があらわれることがある。

11.1.8 呼吸困難及び気管支痙攣（頻度不明）

11.1.9 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

11.1.10 間質性肺炎（頻度不明）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	3%以上	3%未満	頻度不明
消化器		口内炎	悪心・嘔吐、口唇炎、消化不良、食欲不振、口渇、腹痛、便秘
過敏症			発疹
皮膚		脱毛	水疱形成
精神神経系	歩行困難		味覚異常、不安、不眠、深部腱反射の消失、関節痛、筋肉痛、倦怠感、脱力感、頭痛、眩暈、抑うつ、唾液腺痛、排尿障害
生殖器			無精子症、無月経、性腺（睾丸、卵巣）障害等
循環器			高血圧、レイノー現象、頻脈
投与部位		注射局所痛・壊死	
その他			眼振等の平衡感覚障害、発熱、静脈炎、腫瘍・リンパ節の疼痛

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<参考>

本剤臨床論文中、副作用の種類と頻度が明らかな39論文（うち公表文献33篇）^{19~51} 2135例について集計した結果は下記のとおりで、その主なものは、白血球減少33.3%（712/2135）、血小板減少4.6%（98/2135）、知覚異常2.2%（47/2135）、末梢神経炎1.1%（24/2135）であった。

注）再評価申請時に提出した資料

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

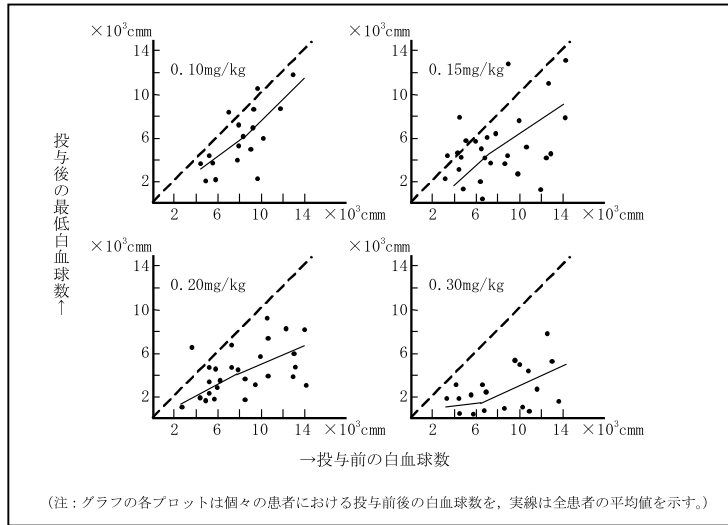
●副作用の種類と発生例数、頻度

	副作用の種類	例数	頻度 (%)
血液	白血球減少	712	33.3
	血小板減少	98	4.6
	顆粒球減少	13	0.6
	貧血	6	0.3
	鼻出血	1	0.05
消化器	悪心・嘔吐	162	7.6
	便秘	50	2.3
	腹痛	17	0.8
	イレウス	11	0.5
	胃炎	9	0.4
	口渇・口内炎	9	0.4
	下痢	8	0.4
	食欲不振	6	0.3
	消化管出血	5	0.2
	味覚異常	1	0.05
	消化不良	1	0.05
	消化器障害	93	4.4
皮膚	腹部瘻	4	0.2
	脱毛	98	4.6
	水疱形成その他*	2 3	0.1 0.1
過敏症	発疹	1	0.05
精神神経系	神経障害	79	3.7
	倦怠感・脱力感	64	3.0
	知覚異常	47	2.2
	四肢関節痛・筋肉痛	37	1.7
	抑うつ	30	1.4
	深部腱反射の消失	29	1.4
	末梢神経炎	24	1.1
	唾液腺痛・耳下腺痛	20	0.9
	瘻	13	0.6
	頭痛・眩暈	3	0.1
	不安	2	0.1
	錯乱	1	0.05
	昏睡	1	0.05
	不眠	1	0.05
昏蒙	1	0.05	
神経筋症状	4	0.2	
循環器	頻脈	4	0.2
泌尿器	排尿障害	16	0.7
その他	感染誘発	17	0.8
	静脈炎	16	0.7
	発熱	14	0.7
	注射局所痛・壊死	12	0.6
	腫瘍・リンパ節の疼痛	5	0.2

*皮膚病変2例、光線過敏症1例

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

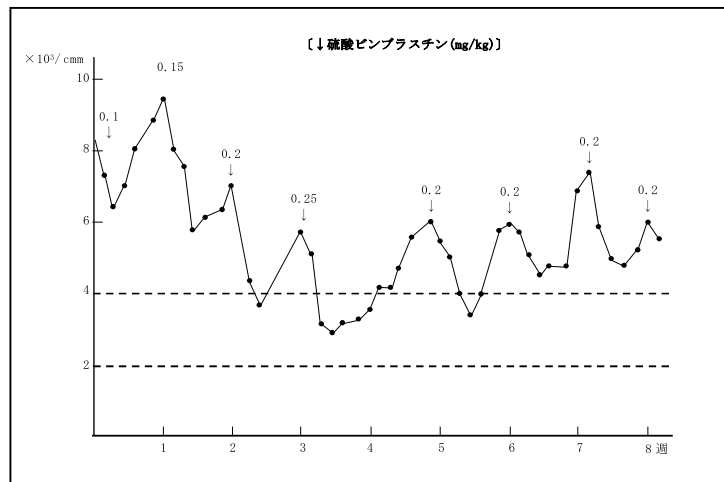
白血球数の減少は、本剤の投与量に比例して強くなる⁵²⁾。



検討方法：各種悪性腫瘍患者に本剤 0.1mg/kg、0.15mg/kg、0.20mg/kg、0.30mg/kg を静脈内注射し、投与前後の白血球数を測定した。

結果：各群とも大多数のプロットは対角線より下にあり、また投与量が多くなる程、投与前後の開きが大きくなる傾向がみられた。すなわち本剤の投与量に比例して、白血球のより著明な減少がみられた。

本剤 0.1~0.25mg/kg を投与した場合、白血球数は1~2週以内に回復する⁵³⁾。



検討方法：手術不能の肺癌患者に初回投与量として本剤 0.1mg/kg を投与し、1週間後に白血球数が安全域 (4,000/cmm 以上) に回復した場合、0.05mg/kg 増量し、1週間後に白血球数が安全域に回復した場合、さらに 0.05mg/kg 増量する。このように 0.05mg/kg 増量を段階的に繰り返し、投与1週間後の白血球数が 4,000/cmm まで回復しなかった場合、一段階下げた投与量を維持投与量とした。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

結果：本剤による白血球数の減少は鋭敏であったが、一旦、週当たりの維持量が決定されると、1週間後の次回注射時までに白血球数は安全域まで回復した。本剤の維持量は平均0.2mg/kgであることが示唆された。

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

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、重篤又は致死的な結果をもたらすとの報告がある。

13.2 処置

13.2.1 支持療法として次の処置を考慮すること。

- (1) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の予防 (水分摂取の制限及びヘンレ係蹄や遠位尿細管に作用する利尿剤の投与)
- (2) 抗痙攣剤の投与
- (3) イレウスを予防するための浣腸及び下剤の使用 (症例によっては腸管減圧を行う。)
- (4) 循環器系機能のモニタリング
- (5) 血球検査を毎日行い、必要であれば輸血を行う。
- (6) 必要に応じ気道確保や人工呼吸器による呼吸管理を行うこと。
- (7) 血圧、呼吸、体温等のバイタルサイン、血液ガス、血中電解質等を頻回にモニターすること。

<参考：米国添付文書より>

Signs and Symptoms

Side effects following the use of vinblastine sulfate are dose related. Therefore, following administration of more than the recommended dose, patients can be expected to experience these effects in an exaggerated fashion. (See CLINICAL PHARMACOLOGY, CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, PRECAUTIONS and ADVERSE REACTIONS.) There is no specific antidote. In addition, neurotoxicity similar to that with vincristine sulfate may be observed. Since the major route of excretion may be through the biliary system, toxicity from this drug may be increased when there is hepatic insufficiency.

(2024年2月4日アクセス)

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

眼には接触させないこと。眼に入った場合は直ちに水で洗うこと。眼に入った場合重篤な刺激や角膜潰瘍が起こることがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 静脈内注射にのみ使用すること。

14.2.2 髄腔内には投与しないこと。ビンカルカロイド製剤を誤って髄腔内に投与し、死亡したとの報告があり、本剤を誤って髄腔内投与した場合は、通常死に至る可能性があるため、死に至る麻痺の進行を阻止するよう直ちに救命措置を実施すること。[2.2 参照]

14.2.3 1 回投与量を計算の上、次のいずれか適当な方法により、1 分程度をかけて緩徐に投与する。

- ・ 静脈内に補液中の管の途中から注入する。(点滴容器内で他の薬剤と混合してはならない。)
- ・ 直接静脈内に注入する。

14.2.4 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死・炎症を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。血管外漏出が疑われるときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、残量は他の静脈から投与すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と他の抗悪性腫瘍剤及び放射線療法を併用した患者に、二次性悪性腫瘍(白血病、骨髄異形成症候群(MDS)等)が発生したとの報告がある。

(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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 血圧及び呼吸に対する作用（ウサギ、ネコ）

ウサギではビンブラスチン硫酸塩 0.1、1mg/kg 静脈内投与により血圧上昇、軽度の呼吸興奮を示した。ネコにおいても 0.1、1mg/kg 投与で持続的血圧上昇を認めた。

2) 腓腸筋標本に対する作用（ネコ）

ネコにビンブラスチン硫酸塩 0.1、1mg/kg 静脈内投与時の坐骨神経腓腸筋標本において電気刺激による筋収縮への影響は軽度で10%以内の増減を示した。

3) 摘出腸管に対する作用（ウサギ）

ウサギ摘出腸管に対してビンブラスチン硫酸塩 10^{-6} 以上の濃度でトーンスの上昇と蠕動運動の亢進を示し、 10^{-4} では蠕動運動は亢進あるいは抑制を示した。

4) 心房標本に対する作用（モルモット）

モルモット心房標本においてビンブラスチン硫酸塩は 10^{-4} ~ 10^{-6} の濃度で振幅の拡張と抑制作用の相反する二つの作用を示したが、心拍動数に対しては抑制作用のみを示した。不整脈は 10^{-4} で振幅の拡張作用を示したもののうち2例(2/4)、抑制作用を示したもののうち1例(1/3)に認められたが、 10^{-5} 以下の濃度では認められなかった。

5) ウサギ摘出心臓に対する作用（ウサギ）

ビンブラスチン硫酸塩 0.3mg 投与直後より振幅抑制がみられ、2分後平均15%、30分後では25%の抑制、0.2mg 投与でも同様に2分後平均10%、30分後では25%の抑制が認められた。0.1mg 投与では30分後に平均7%とやや抑制が認められた。冠血管灌流流量は10分迄は変化を認めなかったが、30分後では0.3mg で平均7%、0.2mg で平均18%の減少を認めた。

6) 局所刺激作用（マウス）

マウス皮下にビンブラスチン硫酸塩溶液（1mg/mL）0.05mL、0.1mLを投与した場合、1日後皮膚血管の拡張、皮膚の肥厚、3日目脱毛、5日目には潰瘍形成を認め、病理組織学的にも表皮棘細胞及び毛球部の変性及び炎症、壊死像が認められた。ウサギに Trypan blue を静注後ビンブラスチン硫酸塩の生理食塩溶液（2mg/mL 及び 0.4mg/mL）を 0.1mL 腹部局所皮内に投与した場合の色素滲出は対照群との間に差を認めなかった。

7) ADH (Vasopressin) の抗利尿作用への影響（ラット）⁵⁴⁾

5%ブドウ糖の投与により軽度～中等度の水利尿をおこさせたラットにビンブラスチン硫酸塩 0.08mg/日腹腔内投与したところ、水分及び尿成分（ K^+ 、 Na^+ 、クレアチニン）の排泄そのものへの影響はみなかったが、外因性 Vasopressin の抗利尿作用を著明に抑制した。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性 (マウス、ラット)⁵⁵⁾

(マウス)

静脈内投与：5～35mg/kg の 7 群

腹腔内投与：0.5～6.5mg/kg の 6 群

観察期間：2 週間

Van der Waerden 法により LD₅₀ を算定

(ラット)

マウスと同様の方法により腹腔内投与での LD₅₀ を算定

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	MTD (mg/kg)
マウス	静脈内	15.2±1.4	5.0
	腹腔内	2.7±0.5	0.5
ラット	腹腔内	2.3±0.5	1.0

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性 (ラット)⁵⁵⁾

1 群 10 匹のラットにビンブラスチン硫酸塩 0.1、0.25、0.5mg/kg を 14 日間投与し、最終投与 24 時間後に血液検査を実施した。0.1mg/kg 群では対照群と比べて発育状態に差がなかったが、0.25mg/kg 群では発育抑制が見られ 10 匹中 6 匹が生存した。0.5mg/kg 群では体重増加は全くなく、全例 6 日以内に死亡した。血液所見では 0.25mg/kg 群で貧血並びに好中球減少、リンパ球増加や血小板増加などを認めた。

慢性毒性 (ラット)⁵⁵⁾

ラット腹腔内に、ビンブラスチン硫酸塩 0.05mg/kg 及び 0.025mg/kg 連日 3 ヶ月間投与した。体重に対する影響はなく、赤血球、白血球とも著明な変化はなかった。軽度の腎、胸腺の萎縮と軽度の副腎肥大を認めたが、著しい組織変化は伴っていなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) マウス

妊娠したマウスに、妊娠 7～11 日にビンブラスチンを単回投与し、18 日目に胎仔への影響を調べた。9 日目が最も感受性が強かった。高頻度で胎仔奇形（著しい成長遅延や目、顎、肝、四肢、骨格の形態異常）を引き起こすことが明らかとなった。生存した胎仔（571 匹）のうち 52 匹に奇形が認められた¹⁴⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

- 2) ラット
- 妊娠後期3ヵ月のラット及びマウスにビンブラスチン硫酸塩を投与し、一定の間隔で胎仔の有糸分裂像を検討した。予備検討において、ビンブラスチン硫酸塩を投与した群では対照群に比べて有糸分裂の数が有意に増加していた。
- 次に妊娠7～12日までのラットにビンブラスチン硫酸塩(0.12～0.3mg/kg)を腹腔内注射した。94匹中56匹(60%)に全胎仔の吸収を認めた。また、残り38匹の胎仔304匹のうち24匹(8%)に頭蓋欠如、水頭症、後頭孔脳脱、脊椎破裂、腹壁裂、下肢奇形などで発育は停止していた⁵⁶⁾。
- 3) ハムスター
- 妊娠8日目のハムスターにビンブラスチン(0.1～2.6mg/kg)を投与し、胎仔死亡率と催奇形性について検討した。投与量が多くなるにつれ胎仔死亡率の増加が認められた。また生存胎児には小眼球症、無眼球症、脊椎裂と肋骨癒合、脊髄弓欠損などの先天性奇形が認められた⁵⁷⁾。
- (6) 局所刺激性試験
- マウスにビンブラスチン硫酸塩0.05mg、0.1mgを皮下注射したところ、2日目から5日目をピークとして強い皮膚の潰瘍、毛球の変性並びに壊死が認められた⁵⁵⁾。
- (7) その他の特殊毒性
- 該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エクザール注射用 10mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
 有効成分：ビンブラスチン硫酸塩 毒薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし
 くすりのしおり：あり
 その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同効薬：ビnkリスチン硫酸塩、ビンデシン硫酸塩

7. 国際誕生年月日

1961年3月2日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
Eli Lilly社 承認取得 エクザール	1967年7月24日	(42Y)426	1968年3月1日	1967年10月
名称変更 エクザール注射用10mg	2001年8月2日	21300AMY00372	—	—
日本化薬(株)承継 エクザール注射用10mg	2004年4月1日	21300AMY00372	—	2004年4月1日

9. 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

効能又は効果追加
 2004年1月30日 尿路上皮癌（M-VAC療法）
 2004年12月14日 再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）
 2011年3月10日 ランゲルハンス細胞組織球症

X. 管理的事項に関する項目

	<p>用法及び用量の変更追加</p> <p>2004年1月30日 M-VAC療法</p> <p>メトトレキサート、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ビンブラスチン硫酸塩として、成人1回$3\text{mg}/\text{m}^2$（体表面積）を静脈内に注射する。</p> <p>前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート$30\text{mg}/\text{m}^2$を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩$3\text{mg}/\text{m}^2$、ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m^2及びシスプラチン$70\text{mg}/\text{m}^2$を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート$30\text{mg}/\text{m}^2$及びビンブラスチン硫酸塩$3\text{mg}/\text{m}^2$を静脈内に注射する。これを1コースとして4週ごとに繰り返す。</p> <p>2004年12月14日 再発又は難治性の胚細胞腫瘍</p> <p>確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、ビンブラスチン硫酸塩として、1日量$0.11\text{mg}/\text{kg}$を1日1回2日間静脈内に注射し、19～26日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。</p> <p>2011年3月10日 ランゲルハンス細胞組織球症</p> <p>ランゲルハンス細胞組織球症に対しては、通常、ビンブラスチン硫酸塩として1回$6\text{mg}/\text{m}^2$（体表面積）を、導入療法においては週1回、維持療法においては2～3週に1回、静脈内に注射する。</p> <p>なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<p>再審査結果：該当しない</p> <p>再評価結果：1982年8月10日</p> <p>本剤臨床論文中、副作用の種類と頻度が明らかな39論文（うち公表文献33篇）2135例について集計し、再評価を受けた結果、承認の継続を認められた。</p> <p>（「V. 5. 臨床成績」の項参照）</p>
11. 再審査期間	該当しない
12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
エクザール 注射用10mg	4240401D2015	4240401D2031	109189202	銘柄名：620001335 統一名：644240002

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Armstrong JG. : Clinical Medicine 1966;73(1):41
- 2) 社内資料：溶解後の安定性試験
- 3) Gardner H, et al. : Med Pediatr. Oncol. 1994;23(2):72-80 (PMID:8202045)
- 4) Minkov M, et al. : Klin Padiatr. 2000; 212(4):139-144 (PMID:10994540)
- 5) Gardner H, et al. : J Pediatr. 2001;138(5):728-734 (PMID:11343051)
- 6) Gardner H, et al. : Blood 2008;111(5):2556-2562 (PMID:18089850)
- 7) Cancer 5th edition, Lippincott-Raven, 1997;468-469
- 8) Johnson IS, et al. : Can. Cancer Conf. 1961;4:339-353
- 9) Johnson IS, et al. : Cancer Res. 1963;23:1390-1427 (PMID:14070392)
- 10) 海老名敏明 他：最新医学 1962;17(10):2504
- 11) Cutts JH. : Cancer Res. 1961;21:168-172 (PMID:13719014)
- 12) Nelson RL. : Med. Pediatr. Oncol. 1982;10(2):115-127 (PMID:7070351)
- 13) Beer CT, et al. : Lloydia. 1964;27(4):352-362
- 14) Joneja MG & LeLiever WC. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1974;27(2):408-414 (PMID:4851785)
- 15) Steel WH, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1982;13:595-596
- 16) Zhou-Pan XR, et al. : Cancer Res. 1993;53(21):5121-5126 (PMID:8221648)
- 17) Owellen RJ, et al. : Cancer Res. 1977;37:2597-2602 (PMID:889590)
- 18) Beer CT, et al. : Can. J. Physiol. Pharmacol. 1964;42(3):368-373 (PMID:14324169)
- 19) 妹尾亘明 他：最新医学 1967;22:1275
- 20) Hasegawa T, et al. : J. Jpn. Obstet. Gynecol. Soc. 1966;13(3):198-206 (PMID:4292126)
- 21) 湯浅充雄 他：臨産婦 1969;23(2):155
- 22) Warwick OH, et al. : Can. Med. Assoc. J. 1961;85(10):579-583 (PMID:13783267)
- 23) Whitelaw DM, et al. : Can. Med. Assoc. J. 1961;85(10):584-591 (PMID:13784890)
- 24) Frei E III, et al. : Cancer Chemother. Rep. 1961;12:125-129 (PMID:13701670)
- 25) Keiser G, et al. : Schweizerische Med. Wochr. 1962;92(16):486-493 (PMID:14454863)
- 26) Hill JM & LOEB E. : Cancer Chemother. Rep. 1961;15:41-61 (PMID:13907352)
- 27) Wright TL, et al. : Cancer Research 1963;23(2):169
- 28) Smart CR, et al. : Cancer Chemother. Rep. 1964;34:31-45 (PMID:14116217)
- 29) Marsden JA. : Med. J. Australia 1963;50(2):100
- 30) Witte Siegfried. : Folia haemat. Neue Folge 1963;8(1-4):10
- 31) Bleehen NM & Jelliffe AM. : Br. J. Cancer 1965;19(2):268-273 (PMID:14316200)

- 32) Sohler WD, et al. : Cancer 1968;22(2):467-472 (PMID:5660209)
- 33) Schulz E, et al. : Klin Wschr. 1969;47(4):183-190 (PMID:4984018)
- 34) Jelliffe AM. : Brit. J. Cancer 1969;23(1):44-48 (PMID:5768441)
- 35) Eckhardt S. : Tharapia Hungarica 1969;17(2):57-59 (PMID:5820144)
- 36) Gersanovich MH, et al. : Therapia Hungarica 1969;17(2):61-65 (PMID:4896968)
- 37) Gráf F. : Therapia Hungarica 1969;17(2):71-75 (PMID:5807611)
- 38) The Chemotherapy Source Book / Williams & Wilkins 1993;364-366
- 39) Williams SD, et al. : N Engl. J. Med. 1987;316(23):1435-1440 (PMID:2437455)
- 40) Nicholson WM, et al. : Br. Med. J. 1970;3(5713):7-10 (PMID:5427500)
- 41) Schnider IB, et al. : Arch. Intern. Med. 1965;116(6):846-852 (PMID:5848217)
- 42) Frost JW, et al. : Annals of Internal Medicine 1962;56(6):854-859 (PMID:13895554)
- 43) Armstrong JG, et al. : Annals of Internal Medicine 1964;61(1):106-107 (PMID:14175828)
- 44) Stecher G, et al. : Medizinische Welt. 1963;10:519-523 (PMID:13983551)
- 45) Hertz R, et al. : Cancer Res. 1960;20:1050-1053 (PMID:13713829)
- 46) Hertz R, et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1961;82(3):631-640 (PMID:13713828)
- 47) Fairley GH, et al. : Br. Med. J. 1966;2(5505):75-78 (PMID:20791050)
- 48) Shneider BI. : Cancer Chemother. Rep. 1962;16:61-67 (PMID:13912202)
- 49) Neustadt VN. : Therapia Hungarica 1969;17(2):67-70 (PMID:5807610)
- 50) Stark DB & Fletcher WS. : Cancer Chemotherapy Reports 1966;50(5):281-282 (PMID:5936998)
- 51) Breza TS, et al. : Arch. Dermatol. 1975;111(9):1168-1170 (PMID:1167050)
- 52) Armstrong JG, et al. : Cancer Chemotherapy Reports 1962;18:49-71 (PMID:13862376)
- 53) MacFarlane JC, et al. : Brit. J. Dis. Chest. 1962;56:64-69 (PMID:14467829)
- 54) Dousa TP, et al. : J. Clin. Invest. 1974;54(2):252-262 (PMID:4367887)
- 55) 峰下鍬雄 他 : 第22回日本薬理学会近畿部会発表, 1962
- 56) Cohlán SQ & Kitay D. : J. Pediatr. 1965;66:541-544 (PMID:14264311)
- 57) Ferm VH. : Science 1963;141(3579):426 (PMID:13944772)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売 状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国では一部、承認状況が異なる国がある。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

○ビンブラスチン硫酸塩通常療法

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、ランゲルハンス細胞組織球症

○M-VAC 療法

尿路上皮癌

6. 用法及び用量

〈ビンブラスチン硫酸塩通常療法〉

(1) 悪性リンパ腫、絨毛性疾患に対しては、白血球数を指標とし、ビンブラスチン硫酸塩として、初め成人週 1 回 0.1mg/kg を静脈内に注射する。次いで 0.05mg/kg ずつ増量して、週 1 回 0.3mg/kg を静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、ビンブラスチン硫酸塩として、1 日量 0.11mg/kg を 1 日 1 回 2 日間静脈内に注射し、19～26 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

(3) ランゲルハンス細胞組織球症に対しては、通常、ビンブラスチン硫酸塩として 1 回 6mg/m²（体表面積）を、導入療法においては週 1 回、維持療法においては 2～3 週に 1 回、静脈内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 注射液の調製法

ビンブラスチン硫酸塩 1mg 当たり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

〈M-VAC 療法〉

(5) メトトレキサート、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ビンブラスチン硫酸塩として、成人 1 回 3mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。

前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m² を 1 日目に投与した後、2 日目にビンブラスチン硫酸塩 3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 30mg（力価）/m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静脈内に注射する。15 日目及び 22 日目に、メトトレキサート 30mg/m² 及びビンブラスチン硫酸塩 3mg/m² を静脈内に注射する。これを 1 コースとして 4 週ごとに繰り返す。

(6) 注射液の調製法

ビンブラスチン硫酸塩 1mg 当たり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

海外での承認状況

国/地域	販売名 (会社名)	剤型	効能・効果	用法・用量															
米国	Vinblastine Sulfate Injection (Fresenius Kabi USA, LLC)	injection	<p>Vinblastine Sulfate Injection is indicated in the palliative treatment of the following:</p> <p><i>I. Frequently Responsive Malignancies</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Generalized Hodgkin's disease (Stages III and IV, Ann Arbor modification of Rye staging system) • Lymphocytic lymphoma (nodular and diffuse, poorly and well differentiated) • Histiocytic lymphoma • Mycosis fungoides (advanced stages) • Advanced carcinoma of the testis • Kaposi's sarcoma • Letterer-Siwe disease (histiocytosis X) <p><i>II. Less Frequently Responsive Malignancies</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Choriocarcinoma resistant to other chemotherapeutic agents • Carcinoma of the breast, unresponsive to appropriate endocrine surgery and hormonal therapy 	<p><i>This preparation is for intravenous use only</i></p> <p>Adult Patients</p> <p>It is wise to initiate therapy for adults by administering a single intravenous dose of 3.7 mg/m² of body surface area (bsa). Thereafter, white blood cell counts should be made to determine the patient's sensitivity to vinblastine sulfate.</p> <p>A simplified and conservative incremental approach to dosage at weekly intervals for adults may be outlined as follows:</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td>First dose</td> <td>.....</td> <td>3.7 mg/m² bsa</td> </tr> <tr> <td>Second dose</td> <td>.....</td> <td>5.5 mg/m² bsa</td> </tr> <tr> <td>Third dose</td> <td>.....</td> <td>7.4 mg/m² bsa</td> </tr> <tr> <td>Fourth dose</td> <td>.....</td> <td>9.25 mg/m² bsa</td> </tr> <tr> <td>Fifth dose</td> <td>.....</td> <td>11.1 mg/m² bsa</td> </tr> </table> <p>The above-mentioned increases may be used until a maximum dose not exceeding 18.5 mg/m² bsa for adults is reached. The dose should not be increased after that dose which reduces the white cell count to approximately 3,000 cells/mm³. In some adults, 3.7 mg/m² bsa may produce this leukopenia; other adults may require more than 11.1 mg/m² bsa; and, very rarely, as much as 18.5 mg/m² bsa may be necessary. For most adult patients, however, the weekly dosage will prove to be 5.5 to 7.4 mg/m² bsa.</p> <p>When the dose of vinblastine sulfate which will produce the above degree of leukopenia has been established, a dose of one increment smaller than this should be administered at weekly intervals for maintenance. Thus, the patient is receiving the maximum dose that does not cause leukopenia. It should be emphasized that, even though seven days have elapsed, the next dose of vinblastine sulfate should not be given until the white cell count has returned to at least 4,000/mm³. In some cases, oncolytic activity may be encountered before leukopenic effect. When this occurs, there is no need to increase the size of subsequent doses.</p>	First dose	3.7 mg/m ² bsa	Second dose	5.5 mg/m ² bsa	Third dose	7.4 mg/m ² bsa	Fourth dose	9.25 mg/m ² bsa	Fifth dose	11.1 mg/m ² bsa
First dose	3.7 mg/m ² bsa																	
Second dose	5.5 mg/m ² bsa																	
Third dose	7.4 mg/m ² bsa																	
Fourth dose	9.25 mg/m ² bsa																	
Fifth dose	11.1 mg/m ² bsa																	

XII. 参考資料

国/地域	販売名 (会社名)	剤型	効能・効果	用法・用量
英国	Vinblastine Sulfate 1 mg/ml solution for injection (Hospira UK Limited)	Solution for injection	<p>Therapeutic Indications Vinblastine sulfate is a cytotoxic drug that arrests cell growth at the metaphase. Its actions are more pronounced on the rapidly dividing cell than on the normal cell. It appears to act, like vincristine, by binding to the microtubular proteins of the mitotic spindle, preventing polymerisation.</p> <p>Information available at present suggests that vinblastine sulfate may be useful, either alone or in combination with other oncolytic drugs, for the treatment of: Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; carcinoma of the breast; methotrexate-resistant choriocarcinoma; renal cell carcinoma; testicular teratoma and seminoma; histiocytosis X. Other neoplasms occasionally show a marked response to vinblastine sulfate, but less frequently than the more susceptible conditions listed above.</p>	<p>Posology The recommended dose for adults, the elderly and children is 6 mg/m², usually administered no more frequently than once every seven days. For testicular tumours, the dosage may be increased to 0.2 mg/kg administered on each of two consecutive days every three weeks.</p> <p>To minimise the possibility of extravascular spillage, it is suggested that the syringe and needle be rinsed with venous blood before withdrawal. The dose should not be diluted in large volumes of diluent (ie, 100 to 250 ml) or given intravenously for prolonged periods (ranging from 30 to 60 minutes or more), since this frequently results in irritation of the vein and increases the chance of extravasation.</p> <p>Because of the enhanced possibility of thrombosis, it is considered inadvisable to inject a solution of vinblastine sulfate into an extremity in which the circulation is impaired, or potentially impaired, by such conditions as compressing or invading neoplasm, phlebitis or varicosity</p> <p>Vinblastine should not be given intramuscularly, subcutaneously or intrathecally.</p> <p>Method of administration The solution may be injected either directly into the vein or into the injection site of a running intravenous infusion. Injection of vinblastine sulfate may be completed in about one minute.</p>
オーストラリア	Vinblastine sulfate (Pfizer Australia Pty Ltd)	Solution for injection	<p>Therapeutic Indications Vinblastine is effective as a single agent, but its therapeutic effect is enhanced when used in combination with other antineoplastic drugs. Vinblastine has been used in the treatment of Hodgkin's Disease (Stages III and IV) in combination therapy [with adriamycin (doxorubicin), bleomycin and dacarbazine as ABVD] and in the treatment of advanced testicular carcinoma (with cisplatin and bleomycin).</p>	<p>Dosage DBL Vinblastine Injection is for intravenous use only. Fatal if given by any other route. Vinblastine should not be given intramuscularly, subcutaneously or intrathecally.</p> <p>In order to avoid the risk of extravasation, it is extremely important that the needle be properly positioned in the vein before the product is infused. It is recommended that DBL Vinblastine Injection be administered ONCE EVERY 7 DAYS.</p>

国/地域	販売名 (会社名)	剤型	効能・効果	用法・用量																		
オーストラリア			<p>Vinblastine has been used in the palliative treatment of lymphocytic lymphoma, histiocytic lymphoma, advanced stages of mycosis fungoides, Kaposi's sarcoma and Histiocytosis X.</p> <p>Vinblastine may be used in the treatment of choriocarcinoma resistant to other chemotherapeutic agents; and carcinoma of the breast, unresponsive to appropriate endocrine surgery and hormonal therapy.</p> <p>One of the most effective single agents for the treatment of Hodgkin's disease is vinblastine. A protocol substituting cyclophosphamide for nitrogen mustard and vinblastine for vincristine in MOPP [mechlorethamine hydrochloride (nitrogen mustard), vincristine sulfate, prednisone and procarbazine] is an alternative therapy for previously untreated patients with advanced Hodgkin's disease. Patients suffering relapse have also responded to combination therapy that included vinblastine.</p> <p>Advanced testicular germ-cell cancers are sensitive to vinblastine alone but the administration of vinblastine concomitantly with other antineoplastic agents, produces better clinical results. Bleomycin effectiveness is enhanced when vinblastine is administered 6 to 8 hours prior to bleomycin administration; this schedule permits more cells to be arrested during metaphase, in which bleomycin is active.</p>	<p>Therapy is initiated in adults by the administration of a single intravenous dose of 3.7 mg/m² bsa (body surface area). Thereafter white blood cell counts should be made to determine the patient's sensitivity to vinblastine.</p> <p>The recommended incremental approach to dosage at WEEKLY INTERVALS is as follows:</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Adults mg/m² bsa</th> <th style="text-align: center;">Children mg/m² bsa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>First dose</td> <td style="text-align: center;">3.7</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> </tr> <tr> <td>Second dose</td> <td style="text-align: center;">5.5</td> <td style="text-align: center;">3.75</td> </tr> <tr> <td>Third dose</td> <td style="text-align: center;">7.4</td> <td style="text-align: center;">5.0</td> </tr> <tr> <td>Fourth dose</td> <td style="text-align: center;">9.25</td> <td style="text-align: center;">6.25</td> </tr> <tr> <td>Fifth dose</td> <td style="text-align: center;">11.1</td> <td style="text-align: center;">7.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Maintenance therapy duration is dependent upon the disease being treated and the antineoplastic agent combination. Maintenance therapy for the treatment of Hodgkin's disease is subject to varying opinions as to duration. Prolonged chemotherapy for maintaining remissions involves several risks, among which are life-threatening infectious diseases, sterility and possibly the appearance of other cancers through suppression of immune surveillance.</p> <p>Method of administration DBL Vinblastine Injection is a sterile solution of vinblastine sulfate in sodium chloride 0.9% injection.</p> <p>The calculated dose of the solution may be infused via a flexible plastic container either directly into the vein or into the injection site of a running intravenous infusion.</p> <p>FOR INTRAVENOUS USE ONLY. FATAL IF GIVEN BY OTHER ROUTES</p>		Adults mg/m ² bsa	Children mg/m ² bsa	First dose	3.7	2.5	Second dose	5.5	3.75	Third dose	7.4	5.0	Fourth dose	9.25	6.25	Fifth dose	11.1	7.5
	Adults mg/m ² bsa	Children mg/m ² bsa																				
First dose	3.7	2.5																				
Second dose	5.5	3.75																				
Third dose	7.4	5.0																				
Fourth dose	9.25	6.25																				
Fifth dose	11.1	7.5																				

米国 : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f073b58e-56d6-4c8d-a2ce-b37719402d77>
(2024年2月4日アクセス)

英国 : <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1422#NUMBER> (2024年2月4日アクセス)

オーストラリア :

<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2011-PI-03579-3>
(2024年2月4日アクセス)

2. 海外における臨床
支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

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が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

Pregnancy

オーストラリア分類（2024年2月時点）

カテゴリー：D

<参考>

Definitions of the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy

Category 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.

(<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database#searchname>、2024年2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 | 該当資料なし |

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ®」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



文献請求 No. EXL-10-B

2024年4月作成