

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領（1998年9月）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

劇薬  
処方箋医薬品

## エクザール®注射用 10mg

日本薬局方 注射用ビンブラスチン硫酸塩  
Exal® for Inj. 10mg

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
規格・含量	1バイアル中 日局 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
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：2001年8月2日 薬価基準収載年月日：1968年3月1日 発売年月日：2004年4月1日
開発・製造販売 ・発売・提携 販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
担当者の連絡 先・電話番号 ・FAX番号	☎

本I Fは2014年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用下さい

## I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

### 2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

### 3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

### 4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

## I 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の特徴及び有用性……………1

## II 名称に関する項目

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

## III 有効成分に関する項目

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

## IV 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 注射剤の調製法……………5
4. 製剤の各種条件下における安定性……………6
5. 溶解後の安定性……………6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………7
7. 混入する可能性のある夾雑物……………7
8. 製剤中の有効成分の確認試験法……………7
9. 製剤中の有効成分の定量法……………7
10. 容器の材質……………7
11. その他……………7

## V 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………8
2. 用法及び用量……………8
3. 臨床成績……………9

## 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……………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・測定法……………15
2. 薬物速度論的パラメータ……………15
3. 吸収……………16
4. 分布……………16
5. 代謝……………17
6. 排泄……………18
7. 透析等による除去率……………18

## 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……………19
2. 禁忌内容とその理由……………19
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由……………19
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由……………19
5. 慎重投与内容とその理由……………19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………20
7. 相互作用……………20
8. 副作用……………21
9. 高齢者への投与……………25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………25
11. 小児等への投与……………26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………26
13. 過量投与……………26
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）……………26
15. その他の注意……………27
16. その他……………27

## IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 28
2. 毒性…………… 29

## X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限…………… 30
2. 貯法・保存条件…………… 30
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 30
4. 承認条件…………… 30
5. 包装…………… 30
6. 同一成分・同効薬…………… 30
7. 国際誕生年月日…………… 30
8. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 30
9. 薬価基準収載年月日…………… 30
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の  
年月日及びその内容…………… 30
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日  
及びその内容…………… 31
12. 再審査期間…………… 31
13. 長期投与の可否…………… 31
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード…………… 31
15. 保険給付上の注意…………… 31

## XI 文献

1. 引用文献…………… 32
2. その他の参考文献…………… 34
3. 文献請求先…………… 34

## XII 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 35

## XIII 備考

- その他の関連資料…………… 36

# 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、1958年 Noble ら<sup>1)</sup>によって *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、Neuss 及び Bieman ら<sup>2,3)</sup>により構造決定された。米国 Eli Lilly 社において研究・開発され、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)の追加承認が得られた。

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. 製品の特徴及び有用性

- (1) 悪性リンパ腫及び絨毛性疾患、再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する臨床効果が認められている。
- (2) 細胞の有糸分裂の中期に作用して、特異な分裂像(中期停止像)を示し、細胞分裂を阻害する。

### 薬理学的特徴<sup>4)</sup>

- (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。

### 安全性の特徴

再評価申請時に検討した臨床論文39報中、副作用の種類と頻度が明らかな症例は2135例であり、そのうち重要な副作用は白血球減少712例(33.3%)、血小板減少(4.6%)、知覚異常(2.2%)、末梢神経炎(1.1%)、痙攣(0.6%)、イレウス(0.5%)、消化管出血(0.2%)であった。

## Ⅱ 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

エクザール<sup>®</sup>注射用 10mg

(2) 洋名

Exal<sup>®</sup> for Inj. 10mg

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

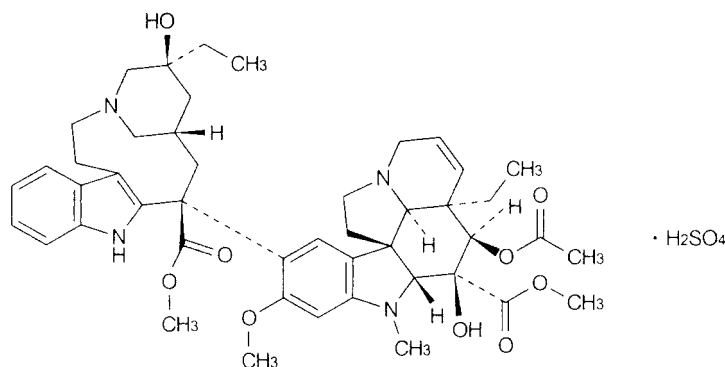
(1) 和名 (命名法)

ビンブラスチン硫酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Vinblastine Sulfate (JAN)、Vinblastine (INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

$\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 : 909.05$

### 5. 化学名 (命名法)

Methyl(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10*bR*,13a*R*)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(5*S*,7*S*,9*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-3,7-methano-3-azacycloundecino[5,4-*b*]indol-9-yl]-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 VLB VBL

### 7. CAS登録番号

143-67-9

# Ⅲ 有効成分に関する項目

1. 有効成分の 規制区分	毒薬
2. 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℃（分解点）
(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）
3. 有効成分の各種 条件下における 安定性	ビンブラスチン硫酸塩を粉末状態で冷所（15℃以下）に保存するとき、3年後においても外観、pH、含量に著明な変化を認めず安定である。
4. 有効成分の確認 試験法	(1) 本品の水溶液（1→50000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はビンブラスチン硫酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。 (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はビンブラスチン硫酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。 (3) 本品の水溶液（1→100）は硫酸塩の定性反応を呈する。

### Ⅲ 有効成分に関する項目

#### 5. 有効成分の定量法

本品及びビンブラスチン硫酸塩標準品（別途本品と同様の方法で乾燥減量を測定しておく）約 10mg ずつを精密に量り、それぞれを水に溶かし、正確に 25mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 $\mu$ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のビンブラスチンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を求める。

$$\text{ビンブラスチン硫酸塩 (C}_{46}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4) \text{ の量 (mg)} = W_S \times \frac{A_T}{A_S}$$

$W_S$  : 乾燥物に換算したビンブラスチン硫酸塩標準品の秤取量 (mg)

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 262nm)

カラム : 内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : ジエチルアミン 7mL に水を加えて 500mL とし、リン酸で pH を 7.5 に調整する。この液 380mL にメタノール/アセトニトリル混液 (4 : 1) 620mL を加える。

流量 : ビンブラスチンの保持時間が約 8 分になるように調整する。

#### システム適合性

システムの性能 : 本品及びビンクリスチン硫酸塩 10mg ずつを水 25mL に溶かす。この液 20 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ビンクリスチン、ビンブラスチンの順に溶出し、その分離度は 4 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 20 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ビンブラスチンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。



# IV 製剤に関する項目

## 1. 剤形

### (1) 剤形の区別、規格及び性状

- 1) 区別：用時溶解（凍結乾燥）
- 2) 規格：ビンブラスチン硫酸塩 10mg を含有する。
- 3) 性状：白色～微黄色の軽質の塊又は粉末である。  
水に溶けやすい。
- 4) 容器：褐色ガラスバイアル

### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

- 1) 溶解液：注射用水又は生理食塩液
- 2) 溶解時の pH：本品の水溶液（1→1000）の pH は 3.5～5.0 である。
- 3) 浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1（1 バイアルを生理食塩液 10mL で溶解時）

### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中 日局 ビンブラスチン硫酸塩 10mg を含有する。

### (2) 添加物

なし

## 3. 注射剤の調製法

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。

## IV 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

エクザール注射用 10mg を粉末状態で遮光、冷所（5℃）保存した場合、3年後においても外観、含量に著明な変化を認めなかった。

	初期値	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
含量 (mg)	10.13	10.11	10.20	9.84	10.00

参考

常温（約 20℃）

	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 (%)	101.5	100.9	100.1	99.4	97.8

45℃

	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 (%)	101.5	96.9	88.7

（注）含量 (%) は表示量に対する百分率で示す。

### 5. 溶解後の安定性<sup>5)</sup>

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。

エクザール注射用 10mg 1 バイアルと各溶解液 10mL を混合し、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）に著明な変化を認めなかった。

表 1 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	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
溶解液 pH：6.65	残存率 (%)	100.0	100.1	100.1	100.1
注射用水 溶解液量：10mL	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
溶解液 pH：5.59	残存率 (%)	100.0	100.0	99.4	98.2

表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。

6. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 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)

8. 製剤中の有効成分  
の確認試験法

有効成分の確認試験法(1)参照

9. 製剤中の有効成分  
の定量法

本品につき、ビンブラスチン硫酸塩 ( $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ ) 0.10g に対応する量の個数を取り、それぞれの内容物を水に溶かし、100mL のメスフラスコに移す。各々の容器は水で洗い、洗液は先の液に合わせ、水を加えて正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 25mL とし、試料溶液とする。別にビンブラスチン硫酸塩標準品(別途「ビンブラスチン硫酸塩」と同様の方法で乾燥減量を測定しておく) 約 10mg を精密に量り、水に溶かして正確に 25mL とし、標準溶液とする。以下「ビンブラスチン硫酸塩」の定量法を準用する。

$$\text{ビンブラスチン硫酸塩 } (C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4) \text{ の量 (mg)} = W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times 10$$

$W_S$  : 乾燥物に換算したビンブラスチン硫酸塩標準品の秤取量 (mg)

10. 容器の材質

褐色のガラスバイアル

11. その他

# 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. 用法及び用量

### 〈ビンブラスチン硫酸塩通常療法〉

#### (1) 用法及び用量

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、確率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/m<sup>2</sup>（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。

#### 〈注射液の調製法〉

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

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (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	0.1 mg/kg
第 2 回目	0.15mg/kg
第 3 回目	0.2 mg/kg
第 4 回目	0.25mg/kg
第 5 回目	0.3 mg/kg

白血球数が 3000/ $\mu\text{L}$  まで低下した場合は 4000/ $\mu\text{L}$  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/ $\mu\text{L}$  まで低下する例もある。維持量としては、約 3000/ $\mu\text{L}$  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/ $\mu\text{L}$  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。

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。

- (2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対し、確率された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (VeIP 療法 (ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法)) においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

#### 〈M-VAC 療法〉

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/ $\text{m}^2$  (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/ $\text{m}^2$  を 1 日目に投与した後、2 日目にビンブラスチン硫酸塩 3mg/ $\text{m}^2$ 、ドキソルビシン塩酸塩 30mg (力価)/ $\text{m}^2$  及びシスプラチン 70mg/ $\text{m}^2$  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 30mg/ $\text{m}^2$  及びビンブラスチン硫酸塩 3mg/ $\text{m}^2$  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。

#### 〈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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

##### 1) 悪性リンパ腫及び絨毛性疾患

本剤の国内臨床報告 16 篇 (うち公表文献 6 篇<sup>6~11)</sup>、外国臨床報告 36 篇<sup>12~47)</sup> に記載された臨床成績 (悪性リンパ腫及び絨毛性疾患) を集計すると下表のとおりである。(再評価結果に基づく)

## V 治療に関する項目

	単 独 投 与 例						他 剤 併 用 例						総 計						
	国内報告		外国報告		小計	有効率 (%)	国内報告		外国報告		小計	有効率 (%)	国内報告		外国報告		総計	有効率 (%)	
		有効率 (%)		有効率 (%)				有効率 (%)		有効率 (%)				有効率 (%)		有効率 (%)			
症例数	80		982		1062		76		317		393		156		1299		1455		
評価例数	79		962		1041		75		299		374		154		1261		1415		
(有効例数/評価例数) 悪性リンパ腫	ホジキン病	10/12	83.3	559/740	75.5	569/752	75.7	12/17	70.6	138/173	79.8	150/190	78.9	22/29	75.9	697/913	76.3	719/942	76.3
	リンパ腫	2/4	50.0	28/81	34.6	30/85	35.3	7/10	70.0	19/23	82.6	26/33	78.8	9/14	64.3	47/104	45.2	56/118	47.5
	網膜	5/9	55.6	38/76	50.5	43/85	50.6	15/36	41.7	27/36	75.0	42/72	58.3	20/45	44.4	65/112	58.0	85/157	54.1
	分類	3/4	75.0	20/55	36.4	23/59	39.0	1/2	50.0	25/54	46.3	26/56	46.4	4/6	66.7	45/109	41.3	49/115	42.6
	合計	20/29	69.0	645/952	67.8	665/981	67.8	35/65	53.8	209/286	73.1	244/351	69.5	55/94	58.5	854/1238	69.0	909/1332	68.2
(有効例数/評価例数) 絨毛性疾患	絨毛癌	6/15	40.0	6/10	60.0	12/25	48.0	3/5	60.0	7/13	53.8	10/18	55.6	9/20	45.0	13/23	56.5	22/43	51.2
	破壊胎	6/17	35.3			6/17	35.3							6/17	35.3			6/17	35.3
	胎	7/14	50.0			7/14	50.0	3/5	60.0			3/5	60.0	10/19	52.6			10/19	52.6
	分類	2/4	50.0			2/4	50.0							2/4	50.0			2/4	50.0
	合計	21/50	42.0	6/10	60.0	27/60	45.0	6/10	60.0	7/13	53.8	13/23	56.5	27/60	45.0	13/23	56.5	40/83	48.2

### 2) ランゲルハンス細胞組織球症

18歳未満のランゲルハンス細胞組織球症患者を対象に海外で実施された4つの臨床試験の報告によると、本剤は6mg/m<sup>2</sup>を導入療法においては1週に1回、維持療法においては3週に1回、プレドニゾロン及び他の抗悪性腫瘍剤と併用で6～12ヶ月間投与され、その臨床成績は次の表のとおりであった。

試験名	奏効率	再発率	生存率
DAL-HX 83 <sup>48)</sup>	86% (91/106) <sup>注1)</sup>	23% (21/91) <sup>注1)</sup>	90% (96/106) <sup>注2)</sup>
DAL-HX 83・90 <sup>49)</sup>	79% (50/63) <sup>注3)</sup>	30% (15/50) <sup>注1)</sup>	81% (51/63) <sup>注4)</sup>
LCH-I <sup>50)</sup>	57% (42/74) <sup>注3)</sup>	61% <sup>注5)</sup>	76% <sup>注5)</sup>
LCH-II <sup>51)</sup>	67% (118/175) <sup>注3)</sup>	46% <sup>注5)</sup>	74～79% <sup>注6)</sup>

注1) 評価時期特定不能

注2) 観察期間 (中央値) 6年9ヶ月

注3) 導入療法開始6週後での評価

注4) 観察期間 (中央値) 7年6ヶ月

注5) 寛解後3年時での評価

注6) 5年生存率

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験	該当資料なし
(3) 探索的試験：用量 反応探索試験	<p>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）、尿路上皮癌に対する M-VAC 療法</p> <p>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、海外の文献情報を基に承認を取得したため、用量反応探索試験を実施していません。</p>
(4) 検証的試験 1) 無作為化平行用量 反応試験 2) 比較試験	<p>該当資料なし</p> <p>現在、本剤はほとんどの場合、併用療法として他剤と組み合わせて使用されている。参考として併用療法による臨床試験成績を掲載する。</p> <p>(参考)</p> <p>(1) ホジキン病では本剤はドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ダカルバジンとの併用でしばしば使用される (ABVD)。この組み合わせは単独又は ABVD に交差耐性を示さない MOPP (ナイトロジェンマスタード<sup>※</sup>、ビンクリスチン硫酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾン) と組み合わせて用いられる。ビンブラスチン硫酸塩の抗腫瘍効果は単独又は併用療法において、また他の化学療法剤に耐性を示す絨毛癌に対しても認められている<sup>29)</sup>。</p> <p>(2) 精巣癌患者 121 例に PVB 療法 (シスプラチン 20mg/m<sup>2</sup> 5 日連続、ビンブラスチン硫酸塩 0.15mg/kg 1、2 日 3 週毎、ブレオマイシン塩酸塩 30U 2、9、16 日) を行ったところ寛解率は 61% であった<sup>30)</sup>。</p> <p>注) 本剤の精巣腫瘍に対して承認されている用法・用量は 0.1~0.3mg/kg、週 1 回静脈注射である。</p> <p>(3) ホジキン病患者 52 例に MVPP 療法 (ナイトロジェンマスタード<sup>※</sup> 6 mg/m<sup>2</sup> 1、8 日、ビンブラスチン硫酸塩 6mg/m<sup>2</sup> 1、8 日、プロカルバジン塩酸塩 100mg/m<sup>2</sup> 1、14 日、プレドニゾン 40mg/m<sup>2</sup> 1-14 日) を行ったところ完全寛解率は未治療例で 86% (6/7)、過去に放射線照射を受けた例で 79% (15/19)、過去に化学療法を受けた患者では 35% (9/26) であった<sup>31)</sup>。</p> <p>(4) 進行ホジキン病患者において MOPP 療法療法 (ナイトロジェンマスタード<sup>※</sup>、ビンクリスチン塩酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾン) と MOPP/ABVD 療法 (MOPP + ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン) を比較したところ、MOPP では寛解率は 74%、MOPP/ABVD では 89% であった<sup>52)</sup>。</p> <p>(5) 進行ホジキン病患者において MOPP 療法と ABVD 療法 (ドキソルビシン塩酸塩 25mg/m<sup>2</sup> 1、14 日、ブレオマイシン塩酸塩 10U/m<sup>2</sup> 1、14 日、ビンブラスチン硫酸塩 6 mg/m<sup>2</sup> 1、14 日、ダカルバジン 150mg/m<sup>2</sup> 1-5 日) を比較したところ、</p>

## V 治療に関する項目

寛解率はMOPPでは76%、ABVDでは75%であり、MOPPとABVDには交差耐性は認められなかった<sup>53)</sup>。

※ナイトロジェンマスタードは国内では発売されていない。

- |                              |        |
|------------------------------|--------|
| 3) 安全性試験                     | 該当資料なし |
| 4) 患者・病態別試験                  | 該当資料なし |
| (5) 治療的使用                    |        |
| 1) 使用成績調査・特別調査・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

ビンカアルカロイド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

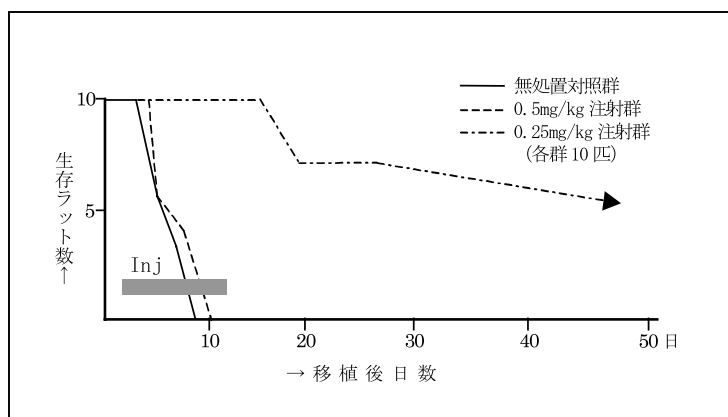
ビンブラスチン硫酸塩の作用機序の詳細はまだ明らかにされていないが、紡錘体を形成している微小管のチューブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させると考えられている<sup>54)</sup>。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果<sup>55~57)</sup> (ラット、マウス)

- 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<sup>56,57)</sup>。
- 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<sup>55)</sup>。

[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 ヶ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。

## VI 薬効薬理に関する項目

### 2) 細胞学的効果<sup>58)</sup>

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、マウス腺瘍細胞（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 BDF<sub>1</sub> 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、また染色体が再編成した場合は核に多様な異常がみられた。

# 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

該当資料なし

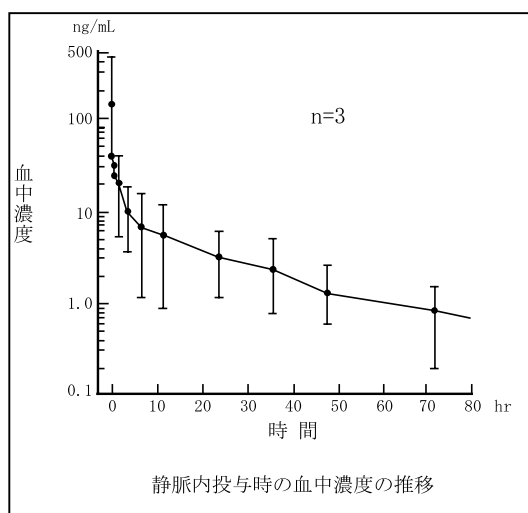
(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 通常用量での血中濃度<sup>59)</sup>

(参考：外国人によるデータである)

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。（悪性黒色腫、ザルコイドは承認外用法である。）



投与量	n	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)
10.3mg i. v.	3	$0.062 \pm 0.040$	$1.64 \pm 0.34$	$24.8 \pm 7.5$

(平均±標準偏差)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(参考：外国人におけるデータである。)

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

## VII 薬物動態に関する項目

(2) バイオアベイラ  
ビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

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。（悪性黒色腫、ザルコイドは承認外用法である。）<sup>59)</sup>

(4) クリアランス

(5) 分布容積

投与量	n	分布容積 (L/kg)	血清クリアランス (L/kg/hr)	消失速度定数 (hr <sup>-1</sup> )
10.3mg i. v.	3	27.3±14.9	0.740±0.317	0.190±0.058

(平均±標準偏差)

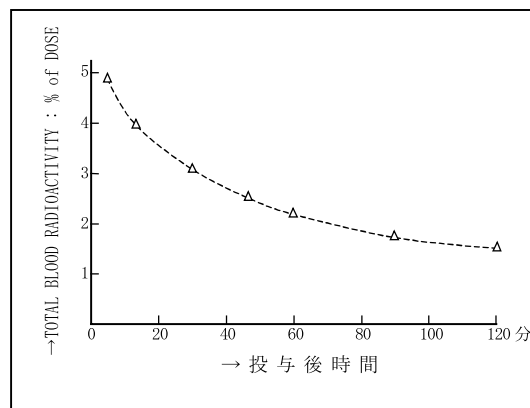
(6) 血漿蛋白結合率

43～99.7%<sup>60～62)</sup>

### 3. 吸 収

該当資料なし

[参考] ラットに<sup>3</sup>H-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<sup>63)</sup>。



### 4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

[参考] ラットにおいて、<sup>3</sup>H-ビンブラスチン硫酸塩の脳内濃度は、血液中濃度の1/5～1/10と僅かである<sup>63,64)</sup>。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

[参考] ラットの母体骨髄と胎仔細胞とに同程度の細胞分裂を認めることからラットの胎盤を容易に通過すると考えられる<sup>65)</sup>。

(3) 乳汁中への移行性

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

該当資料なし

[参考] ラットに <sup>3</sup>H-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りの放射活性は投与2時間後では、肺、肝、脾、腎、骨髄などに、また24時間後では、脾、肝、胸腺、腸、骨髄などに高く分布した<sup>63,66)</sup>。

<sup>3</sup>H-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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

肝チトクローム P-450 3A4 が関与するとされている<sup>67)</sup>。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

デスアセチルビンブラスチン (ビンデシン) : 活性有

## VII 薬物動態に関する項目

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

静脈内単回投与時の薬物速度論的パラメータ (n = 5 ; M±SD) <sup>59)</sup>

パラメータ	ビンデシン (3.52mg iv)
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.037±0.016
$t_{1/2\beta}$ (hr)	0.912±0.373
$t_{1/2\gamma}$ (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

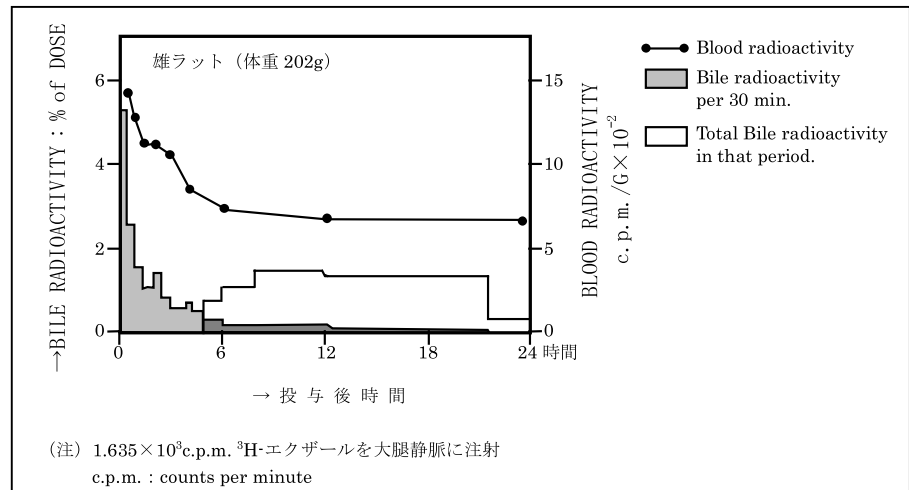
(参考：外国人におけるデータである)

### 6. 排泄 <sup>61)</sup>

- (1) 排泄部位
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

転移性副腎腫患者に <sup>3</sup>H-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。(副腎腫は承認外用法である。)(参考：外国人におけるデータである)

[参考] ラットに <sup>3</sup>H-ビンブラスチン硫酸塩を静脈内投与した場合、早期に肝で代謝され、胆汁中へ高率に排泄された。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 <sup>3</sup>H-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 <sup>64)</sup>。



### 7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
- (2) 血液透析
- (3) 直接血液灌流

該当資料なし

該当資料なし

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

### 【警告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

## 2. 禁忌内容とその理由

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 次の患者には投与しないこと  
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 次の部位には投与しないこと  
髄腔内  
[「適用上の注意」(2) 投与経路の項参照]

## 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者  
[本剤の代謝及び排泄が遅延し副作用が増強する可能性がある。]
- (2) 腎障害のある患者
- (3) 骨髄抑制のある患者  
[本剤には骨髄抑制作用がある。]
- (4) 感染症を合併している患者  
[本剤には骨髄抑制作用があり、感染症を増悪させることがある。]
- (5) 神経・筋疾患の既往歴のある患者  
[神経障害が強くあらわれることがある。]
- (6) 虚血性心疾患のある患者  
[心筋虚血症状が強くあらわれることがある。]
- (7) 水痘患者  
[致命的な全身障害があらわれることがある。]
- (8) 高齢者  
[「高齢者への投与」の項参照]

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(参考)

肝障害時には以下の投与量の調製を推奨する報告がある<sup>68)</sup>。

標準的な指標として、血清総ビリルビンが 1.5~3.0mg/dL の場合は 50%減量、3.0mg/dL 以上であれば 75%減量するよう勧められている。

腎障害時の投与量の減量については設定されていない。

### 6. 重要な基本的注意 とその理由及び処 置方法

#### 重要な基本的注意

- (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。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、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。
- (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。
- (3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 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ので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

### 7. 相互作用

#### 相互作用

本剤の代謝は肝チトクローム P-450 3A が関与するとされていることから、肝チトクローム P-450 3A を阻害する薬剤との併用において、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない



## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

#### 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、 ミコナゾール等	本剤の筋神経系の副作用が増強することがあるので、副作用が発現した場合には、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は肝チトクロームP-450 3Aにより代謝される。アゾール系抗真菌剤は肝チトクロームP-450 3Aを阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン	併用により作用が増強したとの報告がある。	本剤は肝チトクロームP-450 3Aで代謝される。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	フェニトインと本剤を含む抗悪性腫瘍剤を同時に投与することで、フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあるとの報告があるので、フェニトインの投与量を調節することが望ましい。	本剤は併用によりフェニトインの吸収を減少させる、あるいは代謝を亢進させるとの報告がある。
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。	ともに神経毒性を有する。
マイトマイシンC	マイトマイシンCとの併用時に呼吸困難及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	機序不明
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。
	ビンカルカロイド製剤単独で、又は他の抗悪性腫瘍剤との併用により、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ので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。

## 8. 副作用<sup>注)</sup>

### (1) 副作用の概要

#### 副作用

##### 〈概要〉

再評価申請時に検討した臨床論文 39 報中、副作用の種類と頻度が明らかな症例は 2135 例であり、そのうち重要な副作用は白血球減少 712 例 (33.3%)、血小板減少 (4.6%)、知覚異常 (2.2%)、末梢神経炎 (1.1%)、痙攣 (0.6%)、イレウス (0.5%)、消化管出血 (0.2%) であった。

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1) 重大な副作用と 初期症状

#### (1) 重大な副作用

- 1) **骨髄抑制** (頻度不明) : 汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、致命的な感染症(敗血症、肺炎等)や臓器出血等に至った報告がある。
- 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。
- 3) **イレウス、消化管出血** (0.1~5%未満) : イレウス、消化管出血があらわれることがある。
- 4) **ショック、アナフィラキシー様症状** (頻度不明) : ショック、アナフィラキシー様症状(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ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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。
- 6) **脳梗塞** (頻度不明) : ビンカアルカロイド製剤により、脳梗塞が発現したとの報告がある。
- 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。
- 8) **呼吸困難及び気管支痙攣** (頻度不明) : 呼吸困難及び気管支痙攣が発現したこと、また、これらの症状はマイトマイシンCとの併用時に発現しやすいことが報告されている。このような症状が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
- 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。

#### (2) 重大な副作用(類薬)

**間質性肺炎** : 類薬のビンデシン硫酸塩で、このような副作用があらわれることがあるので異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

(3) その他の副作用			
	5%以上又は 頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
血液		貧血	
消化器	悪心・嘔吐、口唇炎、消化不良	食欲不振、口渇、口内炎、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、けん怠感、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	

注) 発現頻度は再評価結果に基づく。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤臨床論文中、副作用の種類と頻度が明らかかな 39 論文(うち公表文献 33 篇)<sup>6,7,9,12~21,23~34,38~40,42,69~72)</sup> 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

●副作用の種類と発生例数、頻度

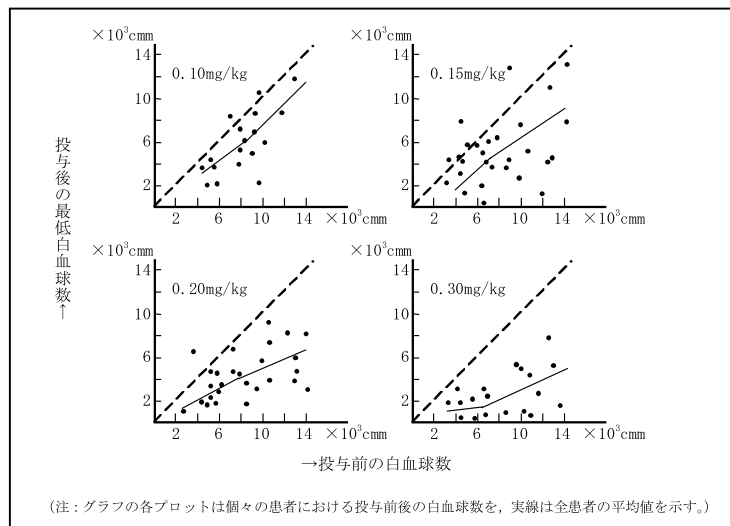
	副作用の種類	例数	頻度 (%)
血液	白血球減少	712	33.3
	血小板減少	98	4.6
	顆粒球減少	13	0.6
	貧血	6	0.3
	鼻出血	1	0.05
消化器	悪心・嘔吐	162	7.6
	便秘	50	2.3
	腹痛	17	0.8
	イレウス	11	0.5
	胃炎	9	0.4
	口渇・口内炎	9	0.4
	下痢	8	0.4
	食欲不振	6	0.3
	消化管出血	5	0.2
	味覚異常	1	0.05
	消化不良	1	0.05
	消化器障害	93	4.4
	腹部痙攣	4	0.2
皮膚	脱毛	98	4.6
	水疱形成	2	0.1
	その他*	3	0.1

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	副作用の種類	例数	頻度 (%)
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
	痙攣	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
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

白血球数の減少は、本剤の投与量に比例して強くなる<sup>73)</sup>。

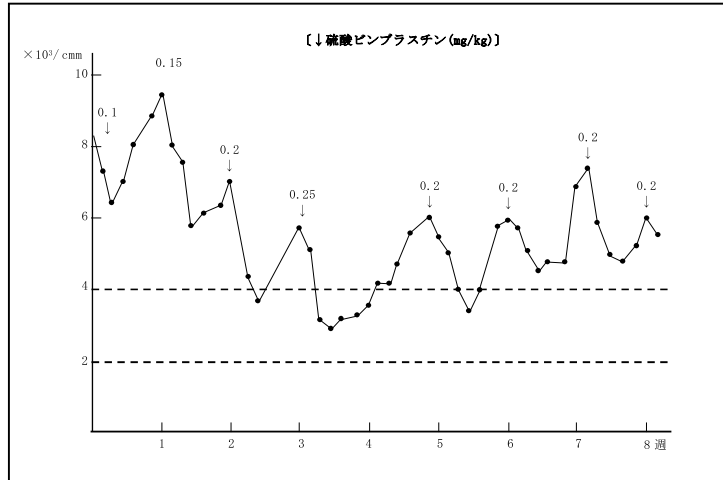


検討方法：各種悪性腫瘍患者に本剤 0.1mg/kg、0.15mg/kg、0.20mg/kg、0.30mg/kg を静脈内注射し、投与前後の白血球数を測定した。

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。

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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<sup>66)</sup>。



検討方法：手術不能の肺癌患者に本剤 0.1mg/kg を静脈内注射し、1週間後の白血球数が 4,000/cmm 以上の場合は 0.05mg/kg ずつ段階的に増量し、2,000～4,000/cmm になった場合は一段階下げた量を維持投与し、次回投与は 4,000/cmm 以上に回復してから行い、その間の白血球数の推移を検討した。

結果：本剤の維持量は平均 0.2mg/kg であることが示唆された。本剤による白血球数の減少は鋭敏であったが、一度週あたりの維持量が決定されると、ほとんどの症例では次回注射時までには白血球数は安全域 (4,000/cmm 以上) まで回復した。

本剤は、血小板数に対して大抵の場合著明な変化を認めない<sup>73)</sup>。

本剤のヘモグロビン値への影響は軽微である<sup>73)</sup>。

(3) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「(1) 副作用の概要 1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

### 9. 高齢者への投与

#### 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[動物実験で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 11. 小児等への投与

#### 小児等への投与

- (1) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (2) 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。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 13. 過量投与

#### 過量投与

本剤の過量投与により、重篤又は致死的な結果をもたらすとの報告がある。支持療法として次の処置を考慮すること。

- (1) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の予防 (水分摂取の制限及びヘンレ係蹄や遠位尿細管に作用する利尿剤の投与)
- (2) 抗痙攣剤の投与
- (3) イレウスを予防するための浣腸及び下剤の使用 (症例によっては腸管減圧を行う。)
- (4) 循環器系機能のモニタリング
- (5) 血球検査を毎日行い、必要であれば輸血を行う。

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。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。過量投与に対して透析やコレスチラミン投与が有効であるというデータはない。

(参考：米国添付文書より)

本剤の過量投与による主な障害は骨髄抑制作用である。血小板、好中球及び骨髄中でのそれらの前駆体の減少が認められるようになると、危険な状態と考えられるが、どの程度の用量でこのような副作用を示すのかは個々の患者によって異なる。本剤連日持続点滴による症状は、同じ総量を急速静注で投与した際よりも重篤である。

### 14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

#### 適用上の注意

##### (1) 調製方法

- 1) 本剤の注射液調製にあたり、注射用水又は生理食塩液以外の溶解液の使用は望ましくない。
- 2) 注射液調製後はすみやかに使用すること。  
[保存剤を含有していないため。]
- 3) 眼には接触させないこと。眼に入った場合は直ちに水で洗うこと。  
[眼に入った場合重篤な刺激や角膜潰瘍が起こることがある。]

(2) 投与経路

- 1) 静脈内注射にのみ使用すること。
- 2) 髄腔内には投与しないこと。

[外国でビンカア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る。]

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。

(3) 投与时

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

① 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。)

② 直接静脈内に注入する。

- 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死・炎症を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

血管外漏出が疑われるときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、残量は他の静脈から投与すること。

15. その他の注意

その他の注意

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。

(米国添付文書より)

ビンブラスチン硫酸塩凍結乾燥剤を経口摂取した際の胃腸からの吸収は不規則で予測することはできない。溶液状態での経口摂取後の吸収のデータはない。誤って経口摂取した場合は、活性炭と下剤の投与を行うこと。

活性炭の投与は、薬物の胃腸からの吸収を減少させるので、催吐剤や胃洗浄よりも有効な場合がしばしばある。活性炭を反復投与すると、既に吸収した薬物の排泄を速める可能性もある。ビンブラスチン硫酸塩経口摂取に対してコレステラミンを投与した報告はない。

16. その他

# IX 非臨床試験に関する項目

## 1. 一般薬理

- (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  $10^{-4}$ ~ $10^{-6}$  の濃度で振巾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  $10^{-4}$  で振巾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 投与直後より振巾抑制がみられ、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（1 mg/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溶液（2、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）<sup>74)</sup>

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。



## 2. 毒性

## (1) 単回投与毒性試験

急性毒性 (マウス、ラット)<sup>75)</sup>

動物	投与経路	LD <sub>50</sub> (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

MTD：最大耐容量

## (2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性 (ラット)<sup>75)</sup>

ビンブラスチン硫酸塩のラット腹腔内 14 日間投与により、0.1mg/kg 群では全く異常なく、0.25mg/kg 群で発育抑制が見られ 10 匹中 6 匹生存、0.5mg/kg 群では体重増加は全くなく、全例 6 日以内に死亡。血液所見では 0.25mg/kg 以上の群で貧血並びに好中球減少、リンパ球増加を認めた。

慢性毒性 (ラット)<sup>75)</sup>

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 ヶ月間投与するも、体重並びに血液所見に影響なく、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) 生殖発生毒性試験

生殖試験 (ラット、マウス、ハムスター)<sup>65, 76, 77)</sup>

催奇形性：ビンブラスチン硫酸塩は、動物実験 (ラット、マウス、ハムスター) において催奇形性作用が報告されている。

## (4) その他の特殊毒性

その他の特殊毒性<sup>75)</sup>

局所刺激作用：マウスにビンブラスチン硫酸塩 0.05mg、0.1mg を皮下注射し、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。

# X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（バイアル及び外箱に表示）
2. 貯法・保存条件	遮光、2～8℃で保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	本剤の注射液調製にあたり、注射用水又は生理食塩液以外の溶解液の使用は望ましくない。 注射液調製後はすみやかに使用すること。[保存剤を含有していないため。] 「注意－医師等の処方箋により使用すること」
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	1 バイアル
6. 同一成分・同効薬	同効薬：ビンクリスチン硫酸塩、ビンデシン硫酸塩
7. 国際誕生年月日	1961年3月2日
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2001年8月2日 承認番号：21300AMY00372
9. 薬価基準収載年月日	1968年3月1日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	効能・効果追加：〈M-VAC療法〉尿路上皮癌 2004年1月30日 用法・用量変更追加：〈M-VAC療法〉 2004年1月30日 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/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> 、ドキシソルビシン塩酸塩 30mg(力価)/m <sup>2</sup> 及びシスプラチン 70mg/m <sup>2</sup> を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート 30mg/m <sup>2</sup> 及びビンブラスチン硫酸塩 3mg/m <sup>2</sup> 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。 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。

	<p>効能・効果追加：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） 2004年12月14日</p> <p>用法・用量追加： 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、確率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。 2004年12月14日</p> <p>効能・効果追加：ランゲルハンス細胞組織球症 2011年3月10日</p> <p>用法・用量追加： 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/m<sup>2</sup>（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。 2011年3月10日</p>
11. 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 再評価結果：1982年8月10日「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照。</p>
12. 再審査期間	該当しない
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	4240401D2015
15. 保険給付上の注意	特になし

# XI 文献

## 1. 引用文献

- 1) Noble R L et al. : Ann. New York Acad. Sci. 76, 882, 1958
- 2) Neuss N Bieman K. et al. : J. Am. Chem. Soc. 84, 1509, 1962
- 3) Neuss N et al. : J. Am. Chem. Soc. 86 : 1439, 1964
- 4) Armstrong JG : Clinical Medicine 73 (1) : 41, 1966
- 5) 日本化薬株式会社 社内資料 : 溶解後の安定性試験
- 6) 妹尾亘明 他 : 最新医学 22 : 1275, 1967
- 7) Hasegawa T et al. : J. Jap. Obst. & Gyn. Soc. 13 : 198, 1966
- 8) 相馬広明 他 : 臨産婦 21 (4) : 291, 1967
- 9) 湯浅充雄 他 : 臨産婦 23 (2) : 155, 1969
- 10) 下山正徳他 : 診断と治療 60 (19) : 1995, 1972
- 11) 柴田 昭 : Clinical Report 5 : 639, 1971
- 12) Warwick OH et al. : Canad. Med Assoc. J. 85 (10) : 579, 1961
- 13) Whitelaw DM et al. : Canad. Med. Assoc. J. 85 : 584, 1961
- 14) Frei E III et al. : Cancer Chemother. Rep. 12 : 125, 1961
- 15) Keiger G et al. : Schweizerische Med. Wochr. 92 (16) : 486, 1962
- 16) Hill JM et al. : Cancer Chemother. Rep., 15 : 41, 1961
- 17) Wright TL et al. : Cancer Research 23 (2) : 169, 1963
- 18) Smart CR et al. : Cancer Chemother. Rep. 34 : 31, 1964
- 19) Marsden JA : Med. J. Australia 50 (2) : 100, 1963
- 20) Witte Siegfried : Folia haemat. Neue Folge 8 (1-4) : 10, 1963
- 21) Bleehon NM et al. : Brit. J. Cancer 19 (2) : 268, 1965
- 22) Jenkin RDT et al. : Amer. J. Roentogen 100 : 222, 1967
- 23) Sohler WD et al. : Cancer 22 (2) : 467, 1968
- 24) Schulz E et al. : Klin Wschr. 47 (4) : 183, 1969
- 25) Jelliffe AM : Brit. J. Cancer 23 (1) : 44, 1969
- 26) Eckhardt S : Tharapia Hungarica 17 : 57, 1969
- 27) Gersanoich MH et al. : Tharapia Hungarica 17 : 61, 1969
- 28) Graff : Tharapia Hungarica 17 : 71, 1969
- 29) The Chemotherapy Source Book / Williams & Wilkins : 364-366, 1993
- 30) Williams SD et al. : N Engl. J. Med. 316 : 1435, 1987
- 31) Nicholson WM et al : Br. Med. J. 3 : 7, 1970
- 32) Schnider IB et al. : Arch. Intern. Med. 116 : 846, 1965
- 33) Frost JW et al. : Annals of Internal Medicine 56 (6) : 854, 1962
- 34) Armstrong GJ et al. : Internal Medicine 61 (1) : 106, 1964
- 35) Rosenzweig AI et al. : Annals of Internal Medicine 61 (1) : 108, 1964
- 36) Lacher JM : Annals of Internal Medicine 61 : Nol, 1964
- 37) Lacher MJ et al : J. A. M. A. 195 (6) : 486, 1966
- 38) Stecher G et al. : Medizinische Welt. 10 : 519, 1963
- 39) Hertz Roy et al. : Cancer Res. 20 : 1050, 1960

- 40) Hertz Roy et al. : Am. J. Obst. & Gynee. 82 (3) : 631, 1961
- 41) Lacher MJ et al. : Ann. Intern. Med. 62 (3) : 468, 1965
- 42) Fairley GH et al. : Brit. Med. J. 2 (5505) : 75, 1966
- 43) Nicholson WM et al. : Bri. Med. J. 3 : 7, 1970
- 44) Deconti RC et al. : Cancer Chem. Rep. 55 : 607, 1971
- 45) Høst H et al. : Scand. J. Haemat. 10 : 170, 1973
- 46) Stolinsky DC et al : Cancer Chemother Rep. 57 (4) : 477, 1973
- 47) Stolinsky DC et al : Cancer Chemother Rep. 57 (4) : 481, 1973
- 48) Gadner H. et al. : Med Pediatr. Oncol., 23, 72 (1994)
- 49) Minkov M. et al. : Klin Padiatr, 212, 139 (2000)
- 50) Gadner H. et al. : J Pediatr., 138, 728 (2001)
- 51) Gadner H. et al. : Blood, 111, 2556 (2008)
- 52) Bonadonna G et al. : Ann Intern Med. 104 : 739, 1986
- 53) Bonadonna G et al. : Cancer 36 : 252, 1975
- 54) Lippincott -Raven : Cancer 5th edition, 468, 1997
- 55) 海老名敏明 他 : 最新医学 17 (10) : 2504, 1962
- 56) Johnson IS et al. : Can. Cancer Conf. 4 : 339, 1961
- 57) Johnson IS et al. : Can. Res. 23 : 1390, 1963
- 58) Cutts JH : Cancer Res. 21 : 168, 1961
- 59) Nelson RL : Med. Pediatr. Oncol. 10 : 115, 1982
- 60) Steel WH et al. : Br. J. Clin. Phamacol. 13 : 595, 1982
- 61) Owellen RJ et al. : Cancer Reserch 37 : 2597, 1977
- 62) Owellen RJ et al. : Cancer Reserch 35 : 975, 1975
- 63) Beer CT et al. : Lloydia. 27 (4) : 352, 1964
- 64) Beer CT et al. : Can. J. Physiol. Pharmacol. 42 (3) : 368, 1964
- 65) Joneja MG et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 27 : 408, 1974
- 66) MacFarlan JCW et al. : Brit. J. Dis. Chest. 56 : 64, 1962
- 67) Zhou-Pan X. R. et al. : Cancer Res., 53, 5121, 1993
- 68) Perry MC et al. : The Chemotherapy Source Book, 364, 1992
- 69) Shneider BL : Cancer Chemother. Rep. 16 : 61, 1962
- 70) Neustadt VN : Therapia Hungarica 17 : 167, 1969
- 71) Stark DB et al. : Cancer Chemotherapy. Reports 50 (5) : 281, 1966
- 72) Breza TS et al. : Arch. Dermatol. 111 : 1168, 1975
- 73) Armstrong JG et al. : Cancer Chemoter. Rep. 18 : 49, 1962
- 74) Dousa TP et al. : J. Clin. Invest. 54 : 252, 1974
- 75) 峰下鍬雄 他 : 第 22 回日本薬理学会近畿部会発表, 1962
- 76) Cohlán SQ et al. : J. Pediatr. 66 : 541, 1965
- 77) Ferm WH : Science, 141 : 426, 1963

## XI 文献

---

### 2. その他の参考文献

米国添付文書

### 3. 文献請求先

日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 医薬品情報センター  
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号  
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

## XII 参考資料

---

主な外国での発売状況

主な外国での発売状況

Velban（米国）、Velbe（英国・フランス等）の販売名で、発売されている。

# XIII 備考

---

その他の関連資料





文献請求 No.	EXL-10
----------	--------

日本化薬医薬品情報  
<http://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2014年9月作成  
EXL-10-DAI-201409-9-1-00