

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方 注射用ビンブラスチン硫酸塩
エクザール®注射用 10mg
Exal® for Injection 10mg

劇薬、処方箋医薬品[※]

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21300AMY00372
販売開始	2004年4月

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（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. 組成・性状**3.1 組成**

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

3.2 製剤の性状

販売名	エクザール注射用 10mg
性状	白色～微黄色の凍結乾燥製剤
pH	3.5～5.0
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)

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狀の緩解
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、卵巢腫瘍、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、ドキシソルピ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、ドキシソルピシン塩酸塩 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。

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/μL まで低下した場合は 4000/μL 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/μL まで低下する例もある。維持量としては、約 3000/μL 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/μL 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。

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なり、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

神経障害が強くなりあられることがある。

9.1.4 虚血性心疾患のある患者

心筋虚血症状が強くなりあられることがある。

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。

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害が強くなりあられることがある。

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。

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。

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。

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意すること。

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。

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。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
他の抗悪性腫瘍剤	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。

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、血管性浮腫、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)

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

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) 抗癌薬の投与
- (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。

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。

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。

16. 薬物動態

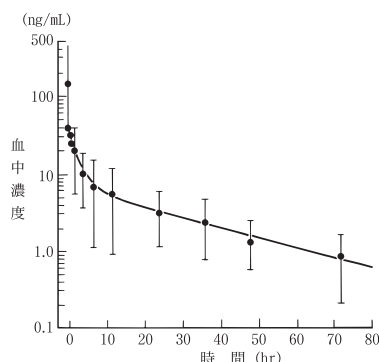
16.1 血中濃度

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¹⁾）。（承認最大用量は1回0.3mg/kgである。）

投与量	n	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	T _{1/2γ} (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±S.D.)



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¹⁾）。（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.)

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²⁾。

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*）³⁾。

活性代謝物：デスアセチルビンブラスチン（ビンデシン）

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）⁴⁾。（承認最大用量は1回0.3mg/kgである。）

17. 臨床成績

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、プレドニゾロ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⁵⁾。

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、プレドニゾロ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⁶⁾。

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⁷⁾。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、プレドニゾロ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⁸⁾。

18. 薬効薬理

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⁹⁾。

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^{10)、11)}。

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¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

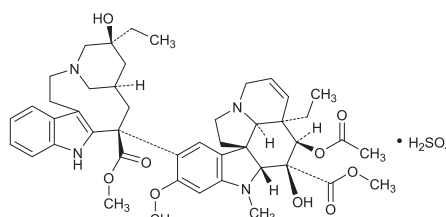
一般的名称：ビンブラスチン硫酸塩（Vinblastine Sulfate）

化学名：Methyl (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10*bR*,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

分子式：C₄₆H₅₈N₄O₉・H₂SO₄

分子量：909.05

化学構造式：



性状：ビンブラスチン硫酸塩は、白色～微黄色の粉末である。

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。

吸湿性である。

22. 包装

10mg [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) Nelson RL. : Med. Pediatr. Oncol. 1982 ; 10 : 115-127
- 2) Beer CT, et al. : Lloydia 1964 ; 27 : 352-362
- 3) Zhou-Pan XR, et al. : Cancer Res. 1993 ; 53 : 5121-5126
- 4) Owellen RJ. : Cancer Res. 1977 ; 37 : 2597-2602
- 5) Gardner H, et al. : Med Pediatr. Oncol. 1994 ; 23 : 72-80
- 6) Minkov M, et al. : Klin. Padiatr. 2000 ; 212 : 139-144
- 7) Gardner H, et al. : J Pediatr. 2001 ; 138 : 728-734
- 8) Gardner H, et al. : Blood 2008 ; 111 : 2556-2562
- 9) Cancer Principles & Practice of Oncology 5th edition, Lippincott-Raven 1997 ; 468-472
- 10) Johnson IS, et al. : Can. Cancer Conf. 1961 ; 4 : 339-353
- 11) Johnson IS, et al. : Cancer Res. 1963 ; 23 : 1390-1427
- 12) Cutts JH. : Cancer Res. 1961 ; 21 : 168-172

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社 医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL. 0120-505-282

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日本化薬株式会社**
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号