

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

※※4. 副作用

承認時(効能追加承認時を含む)において、809例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は791例(発現率97.8%)であった。

主な副作用は骨髄抑制(白血球減少92.6%(735/794)、好中球減少90.6%(685/756)、血色素量低下73.7%(588/798)、赤血球減少73.4%(586/798)、血小板減少15.0%(120/798)、食欲不振52.0%(421/809)、全身倦怠感40.3%(326/809)、脱毛26.9%(217/807)、嘔気26.5%(214/809)、発熱25.9%(209/808)、嘔吐21.4%(173/809)、静脈炎18.7%(151/809)、口内炎15.2%(123/809)、便秘13.8%(112/809)、下痢12.5%(101/808)、知覚異常・腱反射減弱2.2%(97/798)等であった。

使用成績調査において、2,441例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は2,305例(発現率94.4%)であった。

主な副作用は骨髄抑制(白血球減少81.7%(1,994/2,441)、好中球減少72.3%(1,765/2,441)、赤血球減少58.5%(1,428/2,441)、血色素量低下53.5%(1,307/2,441)、血小板減少32.9%(804/2,441)、嘔気24.1%(589/2,441)、食欲不振17.9%(438/2,441)、嘔吐11.1%(272/2,441)、静脈炎12.5%(304/2,441)等であった。(再審査申請時)

●白血球減少(2,000/mm³未満)、好中球減少(1,000/mm³未満)の発現数と頻度(承認時データによる)

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

* シスプラチンとの併用投与时

シスプラチン、マイトマイシンCとの併用投与时

フルオロウラシルとの併用投与时

塩酸ドキシルピシン、シクロホスファミドとの併用投与时

1) 重大な副作用

※※(1) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(84.4%)、好中球減少(75.8%)、貧血(74.1%)、血小板減少(28.5%)等の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、重度の異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

※※(2) 間質性肺炎(1.4%)、肺水腫(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。

※※(3) 気管支痙攣(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、呼吸困難等の異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。なお、本症状は投与直後から2時間以内に発現する例が多いことと、マイトマイシンCとの併用時に発現しやすいことが報告されている。

※※(4) 麻痺性イレウス(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

※※(5) 心不全(0.1%)、心筋梗塞(0.1%未満)、狭心症(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

※※(6) ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(7) 肺塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

※※(8) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(0.1%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

※※(9) 急性腎不全(0.2%)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※(10) 急性膵炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

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



5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、白血球減少、貧血、血小板減少、BUN上昇、発熱、間質性肺炎、便秘等の副作用があらわれやすいので、用量、投与間隔等に注意して、患者の状態を観察し慎重に投与すること。

6. 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。[動物実験で催奇形性(ラット:頸椎椎弓の癒合、頸椎配列異常等の骨格変異、ウサギ:耳介低形成、側脳室拡張、腰肋等の骨格変異)が報告されている。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。「重要な基本的注意」の項4)参照

8. 適用上の注意

1) 薬液の調製

- (1) 本剤投与による血管痛、静脈炎及び薬液の血管外漏出による重篤な組織障害を防止する意味で、本剤をあらかじめ日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液約50mLに希釈することが望ましい。
- (2) 他の注射剤と配合した場合ピノレルピンが析出するおそれがあるので、原則として他の注射剤との同時混合投与を避けること。
- (3) 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。
- (4) 眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。眼に入った場合、激しい刺激や角膜潰瘍が起こることがある。

2) 投与経路

静脈内注射のみに使用し、髄腔内には投与しないこと。[海外で誤ってピンカルカロイド系薬剤を髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある。]

3) 投与时

- (1) 薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。
- (2) 血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、投与後は補液等により薬液を十分洗い流すこと。

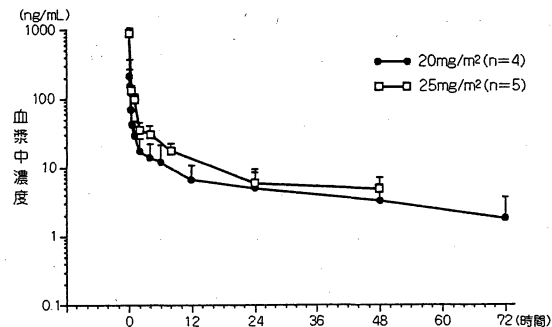
9. その他の注意

他のピンカルカロイド系薬剤により脳梗塞等が発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

各種悪性腫瘍患者を対象に、ナベルピン20mg/m²ないし25mg/m²を静脈内投与した場合の血漿中濃度の推移及び薬物速度論的パラメータは下記のとおりである。主薬の濃度はradioimmunoassay法(RIA法)により測定した。



薬物速度論的パラメータ

用量 (mg/m ²)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	V _{dss} (L/m ²)	MRT (hr)	CL (L/hr/m ²)
20	32.5±13.2	553±379	1790±1450	35.5±15.5	56.6±47.5
25	22.2±8.2	1140±550	419±177	16.6±6.2	28.5±17.2

mean±S.D.

2. 分布

蛋白結合率(限外ろ過法)²⁾

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

3. 代謝³⁾⁴⁾

in vitro 試験において、本剤の代謝には、主として肝チトクローム P-450(CYP 3A4)が関与することが示された。

4. 排泄¹⁾⁵⁾

各種悪性腫瘍患者を対象に、本剤10~35mg/m²を静脈内投与したときの、24時間までの未変化体の累積尿中排泄率は5.8~12.4%であった。海外の報告では、30mg/m²を静脈内投与したとき、血清中においてほとんどが未変化体であった。また、主として肝代謝を介して、糞中に多量に排泄された。

※【臨床成績】^{6)~18)}

非小細胞肺癌に対する有効性

国内59施設において、無作為化非盲検比較臨床試験を含む第Ⅲ相臨床試験が実施された。抗腫瘍効果は以下のとおりで、単剤投与臨床試験での奏効率は27.4%(68/248)を示し、そのうち化学療法初回治療例においては30.6%(68/222)の奏効率を示した。なお、化学療法初回治療例を対象に、単剤投与で類薬との無作為化非盲検比較臨床試験を行った結果、対照群の奏効率が9.2%(9/98)であったのに対して、本剤投与群の奏効率が31.1%(32/103)と有意に高い奏効率が得られた(p<0.01)。また、化学療法初回治療例を対象に、本剤あるいは類薬と、シスプラチン、マイトマイシンCを併用する3剤併用無作為化非盲検比較臨床試験での奏効率は対照群が38.5%(20/52)であったのに対して、本剤併用投与群が57.4%(31/54)と有意に高い奏効率を示した(p<0.05)。本剤単独あるいは他剤との併用によって非小細胞肺癌に対して優れた抗腫瘍効果が得られ、また類薬との比較臨床試験において有意に高い奏効率が得られたことから、本剤の非小細胞肺癌治療における有用性が示唆された。

※肺癌に対する有効性

進行・再発肺癌におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の既治療例を対象とした後期第Ⅱ相試験の成績は次表のとおりであった。

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

※安全性(承認時データによる)

本剤の主たる副作用で用量規制因子である白血球減少、好中球減少について本剤単独あるいは他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における推移を①最低値②白血球数が2,000/mm³未満あるいは好中球数が1,000/mm³未満となるまでの日数③最低値となるまでの日数④白血球数が2,000/mm³未満あるいは好中球数が1,000/mm³未満となった後、それぞれ白血球数が2,000/mm³以上あるいは好中球数が1,000/mm³以上に回復するまでの日数⑤最低値となった後、それぞれ白血球数が2,000/mm³以上あるいは好中球数が1,000/mm³以上に回復するまでの日数について次表にまとめて示した。

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

表に示すとおり、白血球数、好中球数の最低値はGrade3あるいはGrade4で、4から6週で最低値となった。また、回復には1週程度を要した。安全のため、本剤投与時には白血球数2,000/mm³以上、好中球数1,000/mm³以上を確認する必要がある。本剤反復投与によって2ないし3週でこの基準未満まで減少し、回復には1週程度を要した。