

貯法：2～8℃保存
有効期間：3年

ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤
ビノレルビン酒石酸塩静注液
ロゼウス® 静注液 10mg
ロゼウス® 静注液 40mg
Rozeus® Injection 10mg・40mg

毒薬、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

	10mg	40mg
承認番号	22100AMX02142	22100AMX02143
販売開始	2009年11月	2009年11月

1. 警告

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 骨髄機能抑制に起因すると考えられる死亡症例が認められているので、投与に際しては、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 骨髄機能低下の著しい患者〔重症感染症を併発し、致命的となることがある。〕[9.1.1 参照]
- 2.2 重篤な感染症を合併している患者〔感染症が悪化し、致命的となるおそれがある。〕
- 2.3 本剤及び他のビンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 髄腔内には投与しないこと。[14.2.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロゼウス静注液 10mg	ロゼウス静注液 40mg
容量	1バイアル 1mL	1バイアル 4mL
有効成分	ビノレルビン酒石酸塩 13.85mg (ビノレルビンとして 10mg)	ビノレルビン酒石酸塩 55.4mg (ビノレルビンとして 40mg)

3.2 製剤の性状

販売名	ロゼウス静注液 10mg	ロゼウス静注液 40mg
性状	無色～微黄色澄明の注射液	
pH	3.3～3.8	
浸透圧比	約 0.1 (生理食塩液に対する比)	

4. 効能又は効果

非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈手術不能又は再発乳癌〉

- 5.1 本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。
- 5.2 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
- 5.3 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして1回 20～25mg/m²を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m²とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして1回 25mg/m²を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与前の白血球数が2,000/mm³未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm³以上に回復するのを待って投与する。

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.2 本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行った場合の有効性及び安全性は確立されていない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄機能抑制、間質性肺炎、イレウス等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心肺機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなる可能性があるため、投与は慎重に行うこと。[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、11.1.4 参照]
- 8.2 感染症の発現又は悪化に十分注意すること。

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 骨髄機能抑制のある患者（骨髄機能低下の著しい患者を除く）

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

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者

症状が再発するおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]

9.1.3 神経・筋疾患の合併あるいは既往歴のある患者

末梢神経障害（知覚異常、腱反射減弱等）が強くなるおそれがある。

9.1.4 虚血性心疾患又はその既往歴のある患者

症状を誘発若しくは悪化させるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.5 便秘傾向の強い患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くなるおそれがある。

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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験で催奇形性（ラット：頸椎椎弓の癒合、頸椎配列異常等の骨格変異、ウサギ：耳介低形成、側脳室拡張、腰肋等の骨格変異）が報告されている。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニフェジピン ベラパミル等 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム等	他の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 (CYP3A4) 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 [11.1.3 参照]	息切れ及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	作用機序は不明。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線療法	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

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 骨髄機能抑制

汎血球減少・無顆粒球症・白血球減少（84.4%）、好中球減少（75.8%）、貧血（74.1%）、血小板減少（28.5%）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 間質性肺炎（1.4%）、肺水腫（0.1%未満）

胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2 参照]

11.1.3 気管支痙攣（0.1%未満）

息切れ、呼吸困難等の異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。なお、本症状は投与直後から 2 時間以内に発現する例が多い。[10.2 参照]

11.1.4 麻痺性イレウス（0.4%）

[8.1 参照]

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

[9.1.4 参照]

11.1.6 ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー（0.1%未満）

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれることがある。

11.1.7 肺塞栓症（頻度不明）

11.1.8 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（0.1%）

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

11.1.9 重篤な腎障害

急性腎障害（0.2%）等があらわれることがある。

11.1.10 急性膵炎（0.1%未満）

腹痛、血清アミラーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
過敏症			アレルギー様症状	
呼吸器			呼吸困難、喘鳴	
循環器			不整脈、血圧低下、血圧上昇、動悸、頻脈	
神経・筋症状			知覚異常・腱反射減弱、筋肉痛、関節痛、筋力低下、腰背痛、筋痙攣、運動障害、排尿障害	
精神神経系			頭痛、不穏、めまい、不眠	激越
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	肝機能障害、総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、γ-GTP 上昇	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇	蛋白尿、クレアチニンクリアランス低下	
消化器	食欲不振、嘔気	嘔吐、便秘、下痢	口内炎、腹痛、腹部不快感、腹部膨満感、腹部膨隆、嚥下障害	
皮膚		脱毛	紅斑・丘疹、水疱・落屑、爪の異常、そう痒	
注射部位		静脈炎		
代謝栄養障害	総蛋白低下、血漿中電解質（ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム）異常	アルブミン低下	尿糖	

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
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	

注) 発現頻度は非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与による血管痛、静脈炎及び薬液の血管外漏出による重篤な組織障害を防止する意味で、本剤をあらかじめ日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液約50mLに希釈すること。

14.1.2 他の注射剤と配合した場合ピノレルビンが析出するおそれがあるので、原則として他の注射剤との同時混合投与を避けること。

14.1.3 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

14.1.4 眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。眼に入った場合、激しい刺激や角膜潰瘍が起こることがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。

14.2.2 静脈内注射のみに使用し、髄腔内には投与しないこと。海外で誤ってピンカアルカロイド系薬剤を髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある。[2.4 参照]

14.2.3 薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

14.2.4 血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、投与後は補液等により薬液を十分洗い流すこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

他のピンカア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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者を対象に、ピノレルビン 20mg/m² ないし 25mg/m² を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

各種悪性腫瘍患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

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

Mean±S.D.

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった²⁾ (*in vitro*)。

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

限外ろ過法による

16.4 代謝

in vitro 試験において、ピノレルビンの代謝には、主として肝チトクローム P-450 (CYP3A4) が関与することが示された^{3,4)}。

16.5 排泄

悪性腫瘍患者を対象に、ピノレルビン 30mg/m²(注)を静脈内投与したとき、血漿中においてほとんどが未変化体であった。また、主として肝代謝されて、糞中に排泄された⁵⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認用量は、非小細胞肺癌に対して1回20～25mg/m²、ただし1回最高用量は25mg/m²、手術不能又は再発乳癌に対して1回25mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(非小細胞肺癌)

17.1.1 国内早期第Ⅱ相試験

非小細胞肺癌患者を対象に、ピノレルビン 20mg/m² 又は 25mg/m² を1週1回反復静脈内投与した。奏効率は20mg/m² 投与群が16.1% (5/31例)、25mg/m² 投与群が20.5% (8/39例)であり、そのうち化学療法初回治療例においては、20mg/m² 投与群が21.7% (5/23例)、25mg/m² 投与群が38.1% (8/21例)の奏効率であった。

副作用発現頻度は、96.7% (89/92例)であった。主な副作用は白血球数減少及び好中球数減少で、20mg/m² 投与群では各々80.0% (24/30例)、74.1% (20/27例)、25mg/m² 投与群では各々96.7% (59/61例)、91.9% (57/62例)であった⁶⁾。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、ピノレルビン 25mg/m² を1週1回反復静脈内投与した。奏効率は30.7% (23/75例)であった。

副作用発現頻度は、100% (75/75例)であった。主な副作用は白血球数減少96.0% (72/75例)及び好中球数減少93.1% (67/72例)であった⁷⁾。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、ピノレルビン 25mg/m² 又はビンデシン硫酸塩 3mg/m² を1週1回反復静脈内投与した。奏効率はビンデシン硫酸塩投与群が8.9% (9/101例)であったのに対して、ピノレルビン投与群が31.1% (32/103例)と有意に高い奏効率が得られた^{8,9)}。

17.1.4 国内3剤併用後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、ピノレルビン 25mg/m² 又はビンデシン硫酸塩 3mg/m² を第1、8日目に、シスプラチン 80mg/m²、マイトマイシン C 8mg/m² を第1日目に静脈内投与し、2コース繰り返すことを原則とした。なお、2コースへの移行は4週間隔で行い、それ以降のコースへの移行は6週間隔とした。奏効率はビンデシン硫酸塩群が38.5% (20/52例)であったのに対して、ピノレルビン併用投与群が57.4% (31/54例)と有意に高い奏効率であった (p<0.05)。ピノレルビン併用投与群の副作用発現頻度は、100.0% (54/54例)であった。主な副作用は白血球数減少100.0% (54/54例)及び好中球数減少98.1% (53/54例)であった¹⁰⁾。

(手術不能又は再発乳癌)

17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

進行・再発乳癌におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の既治療例を対象として、3週を1コースとしピノレルビン 25mg/m² を第1、8日目に静脈内投与した結果、抗腫瘍効果は次表のとおりであった。

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

主な副作用は好中球数減少 94.0% (47/50 例)、白血球数減少 92.0% (46/50 例)、赤血球数減少 78.0% (39/50 例) 及びヘモグロビン減少 76.0% (38/50 例) であった¹¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

有糸分裂微小管の構成蛋白質チューブリンに選択的に作用し、その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を示す¹²⁾。

18.2 抗腫瘍性

18.2.1 実験腫瘍に対する効果

マウス可移植性腫瘍系で B16 メラノーマ、FM3A 乳癌、Lewis 肺癌、Sarcoma180 等の固形腫瘍及び P388、L1210 白血病等の腹水型腫瘍に対して優れた抗腫瘍作用を示した。また、*in vitro* ヒト腫瘍細胞系及びヌードマウス移植ヒト腫瘍である非小細胞肺癌 (Lu-65、Lu-99、LC-6、L-27)、乳癌 (MX-1、Br-10) に対しても優れた増殖抑制効果を示した¹³⁾。

18.2.2 細胞学的効果

細胞の有糸分裂中期に作用し、細胞周期の G₂ + M 期に細胞が集積した^{12),14)} (*in situ*, *in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

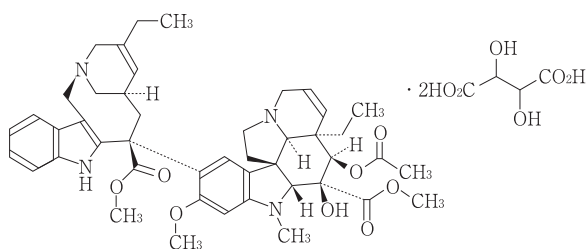
一般的名称：ピノレルビン酒石酸塩 (Vinorelbine ditartrate)

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

分子式：C₄₅H₅₄N₄O₈ · 2C₄H₆O₆

分子量：1079.11

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。

水、メタノール、エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。また pH4 以下では極めて水に溶けやすいが、pH7 以上では急激な溶解度の低下が認められる。

吸湿性である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈口ゼウス静注液 10mg〉

1mL [1 バイアル]

〈口ゼウス静注液 40mg〉

4mL [1 バイアル]

23. 主要文献

1) 仁井谷久暢ほか：癌と化学療法 1994；21：177-187

- 2) Kobayashi. S, et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. 1993；43：1367-1377
- 3) Kajita. J, et al. : Drug Metab Dispos. 2000；28：1121-1127
- 4) F. Jehl, et al. : J. Chromatogr. 1990；525：225-233
- 5) P. Bore, et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1989；23：247-251
- 6) 古瀬清行ほか：癌と化学療法 1994；21：785-793
- 7) 古瀬清行ほか：癌と化学療法 1994；21：1941-1947
- 8) 古瀬清行ほか：癌と化学療法 1995；22：67-76
- 9) Kusunoki. Y, et al. : Proc. ASCO. 1995；14：353 (抄録 #1071)
- 10) 古瀬清行ほか：新薬と臨床 1998；47：1101-1113
- 11) M. Toi, et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2005；35：310-315
- 12) S. Binet, et al. : Seminars in Oncology. 1989；16：5-8
- 13) 芦沢忠ほか：癌と化学療法 1993；20：59-66
- 14) A. Fellous, et al. : Seminars in Oncology. 1989；16：9-14

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



東京都千代田区丸の内二丁目1番1号