2024年3月改訂（第8版）　　日本標準商品分類番号　874291

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
エリブリンメシル酸塩製剤

ハラヴェン®静注1mg

Halaven® Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品 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、エリブリンメシル酸塩1.0mg含有
一般名	和名：エリブリンメシル酸塩（JAN） 洋名：Eribulin Mesilate（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：2011年4月22日 薬価基準収載年月日：2011年7月19日 販売開始年月日：2011年7月19日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元（輸入元）：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社　hhcホットライン フリーダイヤル0120-419-497　FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2022年1月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき作成した。

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。

IF利用の手引きの概要―日本病院薬剤師会―

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。

（2020年4月改訂）

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

Ⅱ．名称に関する項目
1. 販売名 …… 5
   (1) 和名 …… 5
   (2) 洋名 …… 5
   (3) 名称の由来 …… 5
2. 一般名 …… 5
   (1) 和名（命名法） …… 5
   (2) 洋名（命名法） …… 5
   (3) ステム …… 5
3. 構造式又は示性式 …… 5
4. 分子式及び分子量 …… 5
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 5

Ⅲ．有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 …… 6
   (1) 外観・性状 …… 6
   (2) 溶解性 …… 6
   (3) 吸湿性 …… 6
   (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 6
   (5) 酸塩基解離定数 …… 6
   (6) 分配係数 …… 6
   (7) その他の主な示性値 …… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ．製剤に関する項目
1. 剤形 …… 7
   (1) 剤形の区別 …… 7
   (2) 製剤の外観及び性状 …… 7
   (3) 識別コード …… 7
   (4) 製剤の物性 …… 7
   (5) その他 …… 7
2. 製剤の組成 …… 7
   (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 …… 7
   (2) 電解質等の濃度 …… 7
   (3) 熱量 …… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 7
4. 力価 …… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 9
9. 溶出性 …… 10
10. 容器・包装 …… 10
   (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 …… 10
   (2) 包装 …… 10
   (3) 予備容量 …… 10
   (4) 容器の材質 …… 10
11. 別途提供される資材類 …… 10
12. その他 …… 10

Ⅴ．治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 11
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 11
3. 用法及び用量 …… 11
   (1) 用法及び用量の解説 …… 11
   (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 11
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 12
5. 臨床成績 …… 14
   (1) 臨床データパッケージ …… 14
   (2) 臨床薬理試験 …… 15
   (3) 用量反応探索試験 …… 15
   (4) 検証的試験 …… 15
      1) 有効性検証試験 …… 15
      2) 安全性試験 …… 20
   (5) 患者・病態別試験 …… 20
   (6) 治療的使用 …… 21
      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 …… 21
      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 …… 22
   (7) その他 …… 22

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 …… 23
2. 薬理作用 …… 23
   (1) 作用部位・作用機序 …… 23

(2) 薬効を裏付ける試験成績……29
(3) 作用発現時間・持続時間……38

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……39
(1) 治療上有効な血中濃度……39
(2) 臨床試験で確認された血中濃度……39
(3) 中毒域……40
(4) 食事・併用薬の影響……40
2. 薬物速度論的パラメータ……40
(1) 解析方法……40
(2) 吸収速度定数……40
(3) 消失速度定数……40
(4) クリアランス……40
(5) 分布容積……40
(6) その他……40
3. 母集団（ポピュレーション）解析……41
(1) 解析方法……41
(2) パラメータ変動要因……41
4. 吸収……43
5. 分布……43
(1) 血液－脳関門通過性……43
(2) 血液－胎盤関門通過性……43
(3) 乳汁への移行性……43
(4) 髄液への移行性……43
(5) その他の組織への移行性……43
(6) 血漿蛋白結合率……44
6. 代謝……44
(1) 代謝部位及び代謝経路……44
(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率……44
(3) 初回通過効果の有無及びその割合……44
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……44
7. 排泄……45
8. トランスポーターに関する情報……45
9. 透析等による除去率……45
10. 特定の背景を有する患者……45
11. その他……46

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……47
2. 禁忌内容とその理由……47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……47
5. 重要な基本的注意とその理由……48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……48
(1) 合併症・既往歴等のある患者……48
(2) 腎機能障害患者……48
(3) 肝機能障害患者……48
(4) 生殖能を有する者……49
(5) 妊婦……49
(6) 授乳婦……49
(7) 小児等……49
(8) 高齢者……49
7. 相互作用……50
(1) 併用禁忌とその理由……50
(2) 併用注意とその理由……50
8. 副作用……50
(1) 重大な副作用と初期症状……50
(2) その他の副作用……51
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……64
10. 過量投与……64
11. 適用上の注意……64
12. その他の注意……65
(1) 臨床使用に基づく情報……65
(2) 非臨床試験に基づく情報……65

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……66
(1) 薬効薬理試験……66
(2) 安全性薬理試験……66
(3) その他の薬理試験……66
2. 毒性試験……66
(1) 単回投与毒性試験……66
(2) 反復投与毒性試験……67
(3) 遺伝毒性試験……67
(4) がん原性試験……68
(5) 生殖発生毒性試験……68
(6) 局所刺激性試験……68
(7) その他の特殊毒性……68

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……69
2. 有効期間……69
3. 包装状態での貯法……69
4. 取扱い上の注意……69
5. 患者向け資材……69
6. 同一成分・同効薬……69
7. 国際誕生年月日……70
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……70

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……70
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……70
11. 再審査期間……70
12. 投薬期間制限に関する情報……70
13. 各種コード……70
14. 保険給付上の注意……70

Ⅺ. 文献
1. 引用文献……71
2. その他の参考文献……72

Ⅻ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況……73
2. 海外における臨床支援情報……74

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……76
（1）粉砕……76
（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性……76
2. その他の関連資料……76

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ハラヴェン静注（一般名：エリブリンメシル酸塩）の有効成分であるエリブリンメシル酸塩は、1980年代に上村・平田らにより、神奈川県三浦半島の油壺で採取された海綿動物のクロイソカイメン（*Halichondria okadai* Kadota）から単離、構造決定されたHalichondrin Bの合成誘導体であり、エーザイ株式会社米国ボストン研究所によって見出された新規抗悪性腫瘍剤である[1)~3)]。

本剤は、微小管のプラス端（伸長端）に選択的に結合し、微小管ダイナミクスを阻害する。分裂期の細胞に対しては、微小管による紡錘体形成を妨げることで種々のがん細胞の増殖を阻害する[4)~8)]。

本剤の臨床開発は、2002年より米国国立がん研究所で第Ⅰ相試験が開始された。その後2004年より実施された第Ⅱ相試験において、進行又は再発乳癌患者を対象に本剤の抗腫瘍効果及び良好な安全性プロファイルが確認された。2006年より、アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む前治療歴を有する進行又は再発乳癌患者を対象に主治医選択治療（主治医が個々の患者にとって最良と判断した既存の抗悪性腫瘍剤、ホルモン剤等の治療法）を対照とした本剤単独療法の第Ⅲ相試験が開始された。本治験おいて、主治医選択治療群に対して本剤単独治療群における統計学的に有意な生存期間の延長がみられ、臨床的有用性が示された。

国内では、2006年より第Ⅰ相試験が開始され、2008年より実施された第Ⅱ相試験において、アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む前治療歴を有する進行又は再発乳癌患者を対象に本剤単独療法による有用性が検討された。本治験において、第三者判定による本剤の奏効率は21.3％であり良好な抗腫瘍効果を示した。

国内で実施した2つの臨床試験及び外国臨床試験成績を評価資料とし、2010年3月に製造販売承認申請を行い、2011年4月に「手術不能又は再発乳癌」を効能・効果とする抗悪性腫瘍剤として承認された。また、「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果については再審査を終了し、2020年6月に医薬品、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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハのいずれにも該当しないとする結果が公示された。

米国及び欧州においては、2010年3月に製造販売承認申請を行い、2010年11月に米国、2011年3月に欧州で、アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む少なくとも2レジメンの前化学療法歴がある進行又は再発乳癌患者に対する抗悪性腫瘍剤として承認された。

〈悪性軟部腫瘍に関する臨床開発〉

悪性軟部腫瘍に対する本剤の臨床開発は、2006年より併用療法1レジメン又は単剤療法2レジメンまでの前治療歴を有する進行又は再発の悪性軟部腫瘍患者を対象とした第Ⅱ相試験が実施され、本剤の有効性及び良好な安全性プロファイルが確認された。本治験において脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の患者で事前に設定した有効性の統計基準を満たしたため、2011年より、2レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発の悪性軟部腫瘍患者（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫患者）を対象にダカルバジン単独療法を対照とした本剤単独療法の第Ⅲ相試験が開始された。本治験より、ダカルバジン単独療法に対して本剤単独治療群における統計学的に有意な生存期間の延長がみられ、臨床的有用性が示された。

国内では、2011年より実施された第Ⅱ相試験において、1レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発の悪性軟部腫瘍患者を対象に本剤単独療法による有用性が検討された。本治験において、本剤の12週時無増悪生存率は、脂肪肉腫又は平滑筋肉腫患者では60.0％、その他組織型の患者（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫以外の組織型の患者）では31.3％であり、良好な結果を示した。

また、悪性軟部腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び外国第Ⅲ相試験において認められた有害事象は、乳癌患者を対象とした各試験で認められた事象と同様であり、安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった。

国内で実施した1つの臨床試験及び外国で実施した2つの臨床試験成績を評価資料とし、2015年7月に効能・効果追加の承認申請を行い、2016年2月に「悪性軟部腫瘍」に対し承認された。なお、米国及び欧州において2015年7月に効能・効果追加の承認申請を行い、2016年1月に米国で、アントラ

サイクリン系抗がん剤を含む前化学療法歴がある手術不能又は転移性の脂肪肉腫患者に対し承認され、2016年5月に欧州で、進行又は転移性でアントラサイクリン系抗がん剤を含む前化学療法歴がある手術不能な脂肪肉腫患者に対し承認された。

2. 製品の治療学的特性

（1）本剤は、海綿動物のクロイソカイメン（*Halichondria okadai* Kadota）から単離されたHalichondrin Bの合成誘導体であるエリブリンメシル酸塩を主薬成分とする新規抗悪性腫瘍剤である[3)]。

（2）本剤は、5％エタノールを含む無色澄明な注射剤である。（「Ⅳ.-1. 剤形」の項参照）

（3）本剤は、チューブリンの重合を阻害して微小管の伸長を抑制することで正常な紡錘体形成を妨げ、細胞周期の第2間期／分裂期（G_2／M期）で細胞分裂を停止させてアポトーシスによる細胞死を誘導し、がん細胞の増殖を抑制する[4)~8)]。（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

（4）国内における本剤単独療法による第Ⅱ相試験において、アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む前治療歴を有する進行又は再発乳癌患者を対象として、本剤の奏効率は21.3％（第三者による判定）であり、無増悪生存期間の中央値は112日であった。（「Ⅴ.-5.-（4）検証的試験」の項参照）

（5）外国におけるアントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む前治療歴を有する進行又は再発乳癌患者を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤単独療法は主治医選択治療に比較して有意に生存期間を延長した。本剤投与群における全生存期間の中央値は399日、無増悪生存期間の中央値は113日、奏効率は12.2％であった。（「Ⅴ.-5.-（4）検証的試験」の項参照）

（6）国内における本剤単独療法による第Ⅱ相試験において、1レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発の悪性軟部腫瘍患者における、本剤の12週時無増悪生存率は、脂肪肉腫又は平滑筋肉腫患者では60.0％、その他組織型の患者（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫以外の組織型の患者）では31.3％であった。（「Ⅴ.-5.-（4）検証的試験」の項参照）

（7）外国における2レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発の悪性軟部腫瘍患者（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫患者）を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤単独療法はダカルバジン単独療法と比較して有意に生存期間を延長した。本剤投与群における全生存期間の中央値は13.5ヵ月、無増悪生存期間の中央値は2.6ヵ月であった。（「Ⅴ.-5.-（4）検証的試験」の項参照）

（8）国内における本剤単独療法による第Ⅰ相試験において、用量制限毒性は好中球減少症及び発熱性好中球減少症であった。（「Ⅴ.-5.-（2）臨床薬理試験」の項参照）

（9）国内における本剤単独療法による進行又は再発乳癌を対象とした第Ⅱ相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は81例中全例に認められた。（試験終了時の集計）主な副作用は、好中球減少、白血球減少、脱毛症、リンパ球減少、疲労、食欲減退、悪心、口内炎、味覚異常、ヘモグロビン減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇、発熱、末梢神経障害、γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇、耐糖能障害、嘔吐、頭痛、発熱性好中球減少、下痢、血中アルカリホスファターゼ上昇、血中乳酸脱水素酵素上昇、筋肉痛、発疹、便秘、血小板減少、倦怠感であった。（「Ⅷ.-8. 副作用」の項参照）

（10）外国における進行又は再発乳癌患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、副作用は827例中791例（95.6％）に認められた。（試験終了時の集計）主な副作用は、好中球減少、脱毛症、悪心、末梢神経障害、疲労、無力症、白血球減少、貧血、食欲減退、発熱、便秘、下痢、嘔吐、頭痛、口内炎であった。（「Ⅷ.-8. 副作用」の項参照）

（11）国内における本剤単独療法による進行又は再発の悪性軟部腫瘍患者を対象とした第Ⅱ相試験において、副作用は51例中全例に認められた。（効能追加承認時の集計）主な副作用は、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、貧血、発熱、倦怠感、悪心、末梢神経障害、脱毛症、口内炎、味覚

異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、食欲減退、疲労、便秘、発疹、血中アルブミンの低下、血中乳酸脱水素酵素上昇、鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇、蛋白尿、頭痛、上気道感染、血中リンの低下、肝機能障害であった。（「Ⅷ.-8. 副作用」の項参照）

（12）外国における進行又は再発の悪性軟部腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相試験において、副作用は226例中、210例（92.9％）に認められた。（効能追加承認時の集計）主な副作用は、好中球減少、疲労、脱毛症、悪心、末梢神経障害、貧血、白血球減少、便秘、無力症、発熱、食欲減退、下痢、口内炎、嘔吐、頭痛であった。（「Ⅷ.-8. 副作用」の項参照）

（13）本剤投与による重大な副作用は、骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、貧血、ヘモグロビン減少、発熱性好中球減少、血小板減少、赤血球減少、汎血球減少等）、感染症（敗血症、肺炎等）、末梢神経障害（末梢性ニューロパチー）、肝機能障害、間質性肺炎、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑であった。（「Ⅷ.-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ.-6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：ハラヴェン®適正使用ガイド（悪性軟部腫瘍） （「Ⅻ.-2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2024年3月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
骨髄抑制	QT/QTc間隔延長	該当なし
感染症	精巣毒性	
末梢神経障害		
肝機能障害		
間質性肺疾患		
皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑		
肝機能障害のある患者への投与		
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性（悪性軟部腫瘍）		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・該当なし
有効性に関する調査・試験の計画 ・該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供（悪性軟部腫瘍）

※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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハラヴェン®静注 1mg

(2) 洋名

Halaven® Injection 1mg

(3) 名称の由来

本剤の有効成分であるエリブリンメシル酸塩が海綿動物のクロイソカイメンから単離された「Halichondrin B」の合成誘導体であり、その名称を連想させる名称として「Halaven（ハラヴェン）」とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エリブリンメシル酸塩（JAN）

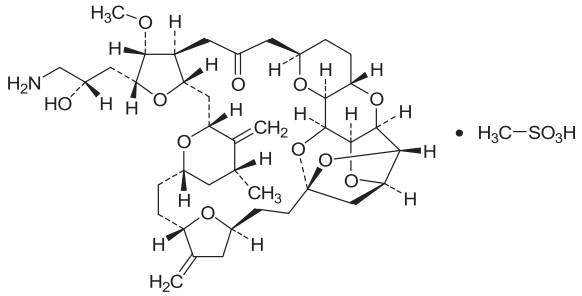
(2) 洋名（命名法）

Eribulin Mesilate（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{40}H_{59}NO_{11}$・CH_4O_3S

分子量：826.00

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*R*, 3*R*, 3a*S*, 7*R*, 8a*S*, 9*S*, 10a*R*, 11*S*, 12*R*, 13a*R*, 13b*S*, 15*S*, 18*S*, 21*S*, 24*S*, 26*R*, 28*R*, 29a*S*)-2-[(2*S*)-3-Amino-2-hydroxypropyl]-3-methoxy-26-methyl-20, 27-dimethylidenehexacosahydro-11, 15：18, 21：24, 28-triepoxy-7, 9-ethano-12,15-methano-9*H*, 15*H*-furo [3, 2-*i*] furo [2', 3'：5, 6] pyrano [4, 3-*b*][1, 4] dioxacyclopentacosin-5(4*H*)-one monomethanesulfonate（IUPAC命名法による）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E7389

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エリブリンメシル酸塩は白色の粉末である。

(2) 溶解性

エリブリンメシル酸塩は、水、メタノール、エタノール（99.5）及びジメチルスルホキシドに溶けやすい。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

水分：3.0％以下（本品 15～25mg を精密に量り、水分測定用メタノール 2.5mL に溶かす、この液 1mL を正確に量り、試験を行う。電量滴定法）。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 160°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

p*K*a：9.55

(6) 分配係数

2.25（1-オクタノール／緩衝液、イオン強度 0.3）

(7) その他の主な示性値

旋光度〔α〕$^{20}_{365}$：-160～-210℃（脱水及び脱溶媒物に換算したもの 50mg、ジメチルスルホキシド、10mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結　　果
苛酷	光	ペトリ皿	※	性状 確認試験 純度試験 （類縁物質、残留溶媒） 水分 含量	類縁物質量の増加及び含量の低下以外は変化なし
	温度：60°C	ガラス瓶	1ヵ月間		類縁物質量の増加、含量及び残留溶媒量の低下以外は変化なし
	湿度：30°C/75％RH	ガラス瓶	1ヵ月間		類縁物質量及び水分の増加、残留溶媒量の低下以外は変化なし
長期保存	－65°C	ポリテトラフルオロエチレン製瓶	60ヵ月間		変化なし
	－20°C	ポリテトラフルオロエチレン製瓶	60ヵ月間		変化なし
	5°C	ポリテトラフルオロエチレン製瓶	12ヵ月間		類縁物質量の増加以外は変化なし

※総照度 130 万 lx･hr 及び総近紫外放射エネルギー540W･h/m^2

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方（以下、日局）「エリブリンメシル酸塩」の確認試験法による。

定量法：日局「エリブリンメシル酸塩」の定量法による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	6.0～9.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 3（0.5mg/mL、希釈しない場合）
	約 1（0.0203mg/mL[注)]）
比重（25℃）	0.989

注）平均的な体表面積から換算した投与量（2.03mg）を生理食塩液で 100mLに希釈した時の濃度（エリブリンメシル酸塩 2.03mg 相当量 /100mL生理食塩液）

(5) その他

該当しない

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	ハラヴェン静注 1mg
有効成分	エリブリンメシル酸塩　1.0mg （1 バイアル（2.0mL）中の分量）
添加剤	無水エタノール　0.10mL （1 バイアル（2.0mL）中の分量）
	塩酸　適量 （1 バイアル（2.0mL）中の分量）
	水酸化ナトリウム　適量 （1 バイアル（2.0mL）中の分量）

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	ガラスバイアル＋紙箱	48ヵ月	性状 pH 純度試験 不溶性異物 不溶性微粒子含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
加速		40℃/75%RH		6ヵ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
開封後	光	5.5万lx	ガラスバイアル	24時間※		いずれの測定項目においても規格内であった。

※：キセノンランプを24時間（総照度120万lx･hr＋総近紫外放射エネルギー200W･h/m^2）照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製方法は、「Ⅷ.-11. 適用上の注意」の項参照

（参考）ハラヴェン静注1mgの生食希釈後の安定性

（1）試験方法

本剤を生理食塩液で希釈し、プラスチックシリンジ（ポリプロピレン製）、または生食プラボトル（ポリエチレン製）中で、室温・室内散光下で6時間、または冷蔵（5℃）で24時間保存し、保存後の含量を測定した。

（2）結果

希釈液をシリンジ中に保存したとき、0.02mg／mL及び0.01mg／mLでは、室温・室内散光下で6時間及び冷蔵24時間まで含量変化は認められなかった。

さらに、生食プラボトル中0.01mg／mLでも、室温・室内散光下で6時間及び冷蔵24時間まで含量変化は認められなかった。

①プラスチックシリンジ保存品

生理食塩液	希釈濃度	保存条件	試験回数	含量（残存率%注）					
				初期値	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間
Baxter社製	0.02mg/mL	室温・室内散光下	1	99.5	99.7	99.4	99.2	99.1	
			2	99.2	99.5	99.4	99.2	99.0	
			3	99.1	99.6	99.5	99.2	99.2	
			平均値	99.3	99.6	99.4	99.2	99.1	
		冷蔵（5℃）	1	99.5	99.6	99.4	99.4	99.1	99.1
			2	99.2	99.6	99.3	99.3	99.2	98.9
			3	99.1	99.6	99.5	99.4	99.1	98.8
			平均値	99.3	99.6	99.4	99.3	99.1	98.9
Baxter社製	0.01mg/mL	室温・室内散光下	1	99.5	100.0	99.5	99.4	99.5	
			2	99.4	99.5	99.3	99.5	99.6	
			3	99.5	99.6	99.4	99.4	99.5	
			平均値	99.5	99.7	99.4	99.4	99.6	
		冷蔵（5℃）	1	99.5	99.8	98.8	99.5	99.4	99.6
			2	99.4	99.8	99.6	96.6	99.8	99.5
			3	99.5	99.9	99.6	99.5	99.7	99.6
			平均値	99.5	99.9	99.3	98.5	99.6	99.6

注）ガラス容器中で希釈調製した初期含量を100（%）とした値

②生食プラボトル中

生理食塩液	希釈濃度	保存条件	試験回数	含量（残存率%注）					
				初期値	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間
大塚生食注 TN50mL（大塚製薬）	0.01mg/mL	室温・室内散光下	1	100.0	100.7	98.7	99.2	100.5	
			2		101.0	100.9	99.5	98.3	
			3		101.3	99.2	104.2	102.7	
			平均値		101.0	99.6	101.0	100.5	
		冷蔵（5℃）	1	100.0	99.8	100.3	99.3	100.7	101.7
			2		101.1	99.5	99.5	102.0	100.4
			3		101.3	100.7	99.1	98.8	101.0
			平均値		100.8	100.1	99.3	100.5	101.0
生食溶解液 キットH 50mL（ニプロファーマ）	0.01mg/mL	室温・室内散光下	1	100.0	101.5	100.6	99.1	99.3	
			2		98.4	98.1	101.3	100.0	
			3		99.2	101.9	100.7	101.8	
			平均値		99.7	100.2	100.4	100.4	
		冷蔵（5℃）	1	100.0	100.4	99.3	100.8	99.7	100.5
			2		97.6	99.7	98.0	99.3	98.7
			3		100.2	98.4	98.9	102.1	99.8
			平均値		99.4	99.1	99.3	100.4	99.7

注）プラボトル中で希釈調製した初期含量を100（%）とした値

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

他剤との配合は推奨できないが、他剤に連続して本剤を投与する際に輸液ライン中で接触混合の可能性があるため、配合変化について検討した。

（1）試験方法

本剤4バイアル（8mL）と配合薬1剤（アンプルまたはバイアル）を生理食塩液50mL（大塚生食注・プラボトル包装）に加え、室温・室内散光下にて6時間保存した。

（2）結果

以下の薬剤とは、いずれの試験項目においても配合変化は認められなかった。

配合薬剤		試験項目	配合変化			
製品及び会社名	容量		配合直後	30分	3時間	6時間
239：カイトリル注3mg（グラニセトロン塩酸塩） 太陽ファルマ	3mg/3mL	外観	無色澄明の液で沈殿を認めない	–	–	–
		pH	5.5	5.5	5.5	5.5
		浸透圧（mOsm/L）（浸透圧比）	371（1.30）			
		含量（残存率%）	100.0	100.1	99.1	99.0
239：ラモセトロン塩酸塩注射液0.3mg「EMEC」（ラモセトロン塩酸塩） 高田製薬＝エルメッド＝日医工	0.3mg/2mL	外観	無色澄明の液で沈殿を認めない	–	–	–
		pH	5.0	5.0	5.0	5.0
		浸透圧（mOsm/L）（浸透圧比）	375（1.31）			
		含量（残存率%）	100.0	99.6	100.9	99.8

配合薬剤		試験項目	配合変化			
製品及び会社名	容量		配合直後	30 分	3 時間	6 時間
239：アロキシ静注 0.75mg （パロノセトロン塩酸塩） 大鵬＝HELSINN	0.75mg/ 5mL	外観	無色澄明の液で 沈殿を認めない	－	－	－
		pH	4.9	4.9	4.9	4.9
		浸透圧（mOsm/L） （浸透圧比）	366 （1.28）			
		含量（残存率％）	100.0	101.2	99.4	99.9
245：デカドロン注射液 6.6mg （デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム） サンドファーマ＝サンド	6.6mg/ 2mL	外観	無色澄明の液で 沈殿を認めない	－	－	－
		pH	7.6	7.6	7.7	7.6
		浸透圧（mOsm/L） （浸透圧比）	369 （1.29）			
		含量（残存率％）	100.0	99.5	99.2	99.7

－：変化なし

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

2.0mL［1 バイアル］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：塩化ブチル製ゴム

フリップオフキャップ：アルミ製キャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍

2. 効能又は効果に関連する注意

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・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

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を含む化学療法を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

〈悪性軟部腫瘍〉

5.3 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3、17.1.4 参照］

（解説）

5.1 国内及び外国において実施した本剤の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、進行又は再発乳癌を対象としており、術前化学療法及び術後補助化学療法として本剤の有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施していないため設定した。

5.2 国内及び外国において実施した本剤の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で対象とした乳癌患者は、「アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤による治療歴を有し、直前の化学療法又は補助化学療法後の増悪又は再発」と定義したため設定した。

5.3 国内及び外国において実施した本剤の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、前治療歴を有する悪性軟部腫瘍患者を対象としており、化学療法未治療例における本剤の有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施していないため設定した。

5.4 外国第Ⅲ相試験では、脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を組み入れ対象とした。また、国内第Ⅱ相試験及び外国第Ⅱ相試験では、胎児性横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫／未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞腫、神経芽細胞腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組み入れ対象から除外した。国内外の臨床試験で対象としていない組織型集団があることに対する注意喚起として設定した。

（「Ⅴ.-5.-(4) 検証的試験」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回 1.4mg／m^2（体表面積）を 2～5 分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを 2 週連続で行い、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

進行性固形がん患者を対象とした外国の 3 つの臨床第Ⅰ相試験（NCI-5730 試験、外国 101 試験及び外国 102 試験）における忍容性及び安全性の成績から、「4 週間を 1 サイクルとし、第 1、8 及び 15 日目に本薬 1.4mg/m^2 を静脈内投与するスケジュール」が、以降の外国における臨床第Ⅱ相試験の推奨用法・用量と決定された。しかし、その後実施された臨床第Ⅱ相試験（外国 201 試験）において、多くの被験者が好中球減少症のために第 1 サイクル又は第 2 サイクル中に投与延期、減量又は第 15 日目の投与を休薬したため、「3 週間を 1 サイクルとし、第 1 及び 8 日目に本薬 1.4 mg/m^2 を静脈内

投与するスケジュール」に変更した。変更後の投与スケジュールにおける本薬の安全性プロファイルは許容されるものであったことから、以降の臨床試験における本薬単剤の外国における推奨用法・用量は、「3 週間を 1 サイクルとし、第 1 及び 8 日目に本薬 1.4mg/m^2 を静脈内投与するスケジュール」と決定した。

国内では、進行性固形がん患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（国内 105 試験）において、外国で決定された新たな推奨用法・用量の忍容性及び安全性が確認されたことから、以降の進行又は再発乳癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内 221 試験）の推奨用法・用量は外国と同様に、「3 週間を 1 サイクルとし、第 1 及び 8 日目に本薬 1.4mg/m^2 を静脈内投与するスケジュール」と決定した。

悪性軟部腫瘍を対象とした臨床第Ⅱ相試験（外国 207 試験）も本推奨用法・用量で実施した。その後、推奨用法・用量で実施された乳癌試験に基づき既承認用法・用量が決定されたため、臨床第Ⅲ相試験（外国 309 試験）及び臨床第Ⅱ相試験（国内 217 試験）では、既承認の用法・用量を選択した。3 試験の結果より、本薬の悪性軟部腫瘍患者に対する有効性及び安全性が示された。以上のことから、悪性軟部腫瘍に対する用法・用量は、手術不能又は再発乳癌に対する用法・用量と同様とした。

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

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、減量又は休薬すること。

〈各サイクル 1 週目〉

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000／mm^3 以上 ・血小板数：75,000／mm^3 以上 ・非血液毒性：Grade2[注1] 以下
減量基準	前サイクルにおいて以下の副作用等が発現した場合、減量した上で投与する[注2]。 ・7 日間を超えて継続する好中球数減少（500／mm^3 未満） ・発熱又は感染を伴う好中球数減少（1,000／mm^3 未満） ・血小板数減少（25,000／mm^3 未満） ・輸血を要する血小板数減少（50,000／mm^3 未満） ・Grade3[注1] 以上の非血液毒性 ・副作用等により、2 週目に休薬した場合

〈各サイクル 2 週目〉

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000／mm^3 以上 ・血小板数：75,000／mm^3 以上 ・非血液毒性：Grade2[注1] 以下
投与再開基準	投与延期後 1 週間以内に上記の投与開始基準を満たした場合、減量して投与する[注2]。
休薬基準	投与延期後 1 週間以内に上記の投与開始基準を満たさない場合は、休薬する。

注 1）Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に基づく。
注 2）減量を行う際、次の用量を参考にすること。

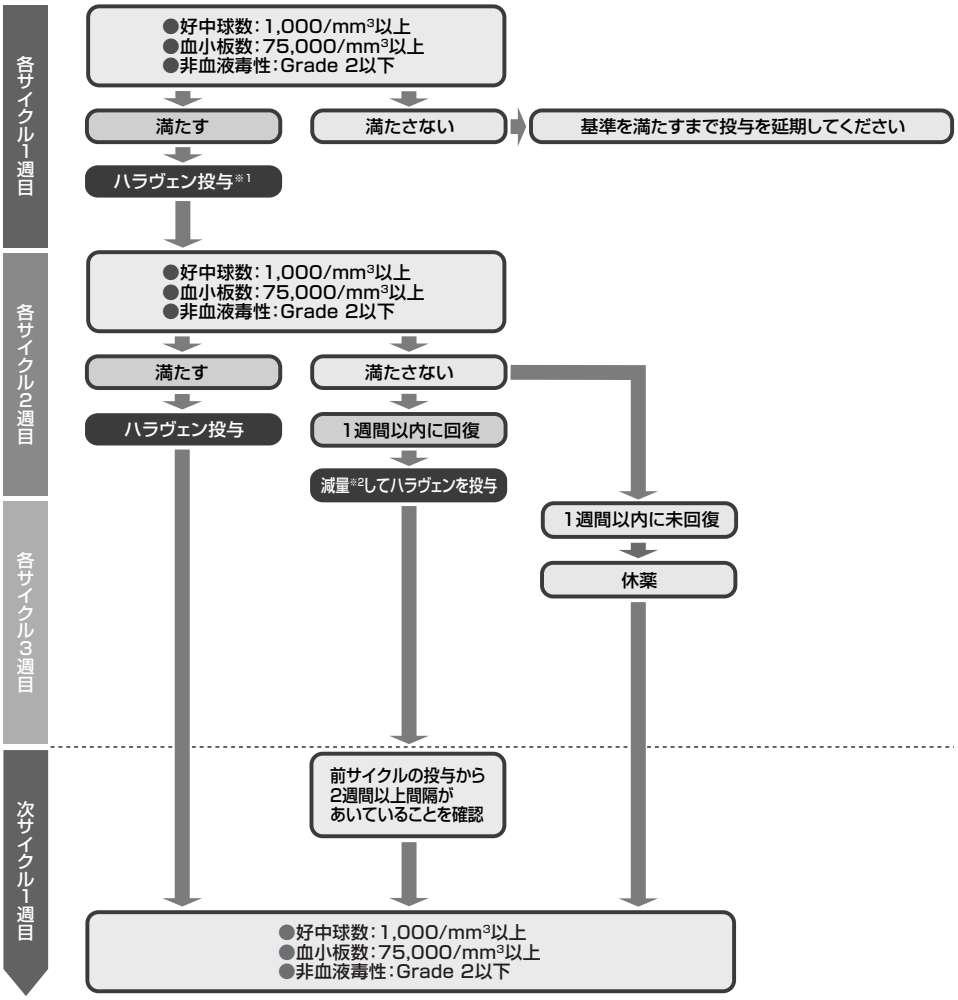
減量前の投与量	→	減量後の投与量
1.4mg／m^2	→	1.1mg／m^2
1.1mg／m^2	→	0.7mg／m^2
0.7mg／m^2	→	投与中止を考慮

（解説）

7.1 国内臨床試験において他の抗悪性腫瘍剤との併用における使用経験がないため設定した。

7.2 臨床試験で規定した投与開始基準・休薬基準・減量基準に基づき設定した。

（参考）投与スケジュール



※1 減量基準

前サイクルで以下が発現した場合、減量※2して投与してください
- ●7日間を超えて継続する好中球数減少（<500/mm³）
- ●発熱または感染を伴う好中球数減少（<1,000/mm³）
- ●血小板数減少（<25,000/mm³）
- ●輸血を要する血小板数減少（<50,000/mm³）
- ●Grade 3以上の非血液毒性
- ●副作用などにより2週目に休薬

※2 減量の目安

減量前の投与量 → 減量後の投与量

1.4mg/m² → 1.1mg/m²
1.1mg/m² → 0.7mg/m²
0.7mg/m² → 投与中止を考慮

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1）手術不能又は再発乳癌

	試験の種類	試験名	対象	試験の目的	投与方法[b)]	投与症例数	資料区分
国内	Ⅰ相	国内 105 試験	固形がん	最大耐量の推定、安全性及び薬物動態の評価	D	15	評価
	Ⅱ相	国内 221 試験	乳癌	有効性（奏効率）及び安全性の評価	D	81	評価
外国	Ⅰ相	外国 101 試験	固形がん	最大耐量の推定、安全性及び薬物動態の評価	B	32	評価
	Ⅰ相	外国 102 試験	固形がん	最大耐量の推定、安全性及び薬物動態の評価	C	21	評価
	Ⅱ相	外国 201 試験	乳癌	有効性（奏効率）及び安全性の評価	A D	70 33	評価
	Ⅱ相	外国 211 試験	乳癌	有効性（奏効率）及び安全性の評価、PK/PD 解析	D	291	評価
	Ⅲ相	外国 305 試験	乳癌	有効性（全生存期間、無増悪生存期間等）及び安全性の評価	D[c)] －[d)]	503[c)] 247[d)]	評価
	臨床薬理	外国 103 試験	固形がん	^{14}C-エリブリン酢酸塩投与による薬物動態の評価	D	6	評価
	臨床薬理	外国 108 試験	固形がん	肝機能障害患者における薬物動態及び安全性の評価	D	17	評価
	臨床薬理	外国 109 試験	固形がん	ケトコナゾール併用時の薬物動態及び安全性の評価	D	12	評価
	臨床薬理	外国 110 試験	固形がん	QT/QTc 間隔の解析	D	26	評価
	Ⅰ相	NCI-5730 試験	固形がん	最大耐量の推定、安全性及び薬物動態の評価	A	40	参考
	Ⅱ相	外国 202 試験[a)]	非小細胞肺癌	有効性（奏効率）及び安全性の評価	A D	77 26	参考
	Ⅱ相	外国 204 試験[a)]	前立腺癌	有効性（PSA 奏効率など）及び安全性の評価	D	108	参考

注）PK/PD：薬物動態 / 薬力学、PSA：前立腺特異抗原
a）安全性データを参考資料として利用
b）エリブリンメシル酸塩の投与方法
A：4 週間を 1 サイクルとし、第 1、8 及び 15 日目に 5 分以内に静脈内投与
B：4 週間を 1 サイクルとし、第 1、8 及び 15 日目に 1 時間かけて点滴静脈内投与
C：3 週間を 1 サイクルとし、第 1 日目に 1 時間かけて点滴静脈内投与
D：3 週間を 1 サイクルとし、第 1 及び 8 日目に 2～5 分（国内 105 試験では 2～10 分）かけて静脈内投与
c）エリブリンメシル酸塩
d）主治医選択治療

2）悪性軟部腫瘍

	試験の種類	試験名	対象	試験の目的	投与方法[a)]	投与症例数	資料区分
国内	Ⅱ相	国内 217 試験	悪性軟部腫瘍	有効性（12 週時無増悪生存率）及び安全性の評価	D	51	評価
外国	Ⅱ相	外国 207 試験	悪性軟部腫瘍	有効性（12 週時無増悪生存率）及び安全性の評価	D	127	評価
	Ⅲ相	外国 309 試験	悪性軟部腫瘍	有効性（全生存期間、無増悪生存期間等）及び安全性の評価	D[b)] －[c)]	226[b)] 224[c)]	評価

a）エリブリンメシル酸塩の投与方法
D：3 週間を 1 サイクルとし、第 1 及び 8 日目に 2～5 分かけて静脈内投与
b）エリブリンメシル酸塩
c）ダカルバジン単剤治療

(2) 臨床薬理試験

国内第Ⅰ相試験（国内 105 試験）

目的	日本人の固形がん患者におけるハラヴェンの静脈内投与による用量制限毒性（DLT）を検討し、最大耐用量（MTD）を推定する
試験デザイン	単施設非無作為化多段階増量オープン試験
対象	標準的治療法がない、あるいは抵抗性となった固形がん患者 15 例
試験方法	本剤 0.7、1.0、1.4 又は 2.0mg/m^2 注）を 1 日目と 8 日目に 2～10 分かけて静脈内投与し、その後 21 日目まで休薬。これを 1 サイクルとして繰り返す。 本剤 0.7mg/m^2 群（n＝3） 本剤 1.0mg/m^2 群（n＝3） 本剤 1.4mg/m^2 群（n＝6） 本剤 2.0mg/m^2 群（n＝3）
主要評価項目	DLT、MTD（原則、第 1 サイクルにおいて、DLTが 3 例中 2 例以上、又は 5～6 例中 3 例以上に発現した最低投与量）
副次評価項目	安全性、薬物動態、腫瘍縮小効果

注）本剤の承認された用量は 1.4mg/m^2 である。

国内の第Ⅰ相臨床試験（国内 105 試験）は、標準的治療法がないか、あるいは抵抗性となり、他に適切な治療法がない固形がん患者 15 例に対して、本剤（0.7、1.0、1.4 及び 2.0mg／m^2）[注 1)]を 3 週間 1 サイクルとし、1 週間に 1 回投与を 2 週連続して（第 1 及び 8 日目に 2～10 分かけて静脈内投与）行い、3 週目を休薬した際の安全性及び忍容性を検討した。また、臨床的に利益が得られていると判断される患者では、さらに継続投与可能とした。有害事象の発現率は全ての投与群で 100.0％であり、副作用の発現率も全ての投与群で 100.0％であった。Grade 3[注 2)]又は Grade 4[注 2)]の有害事象発現率は、0.7mg／m^2 群及び 1.0mg／m^2 群ではともに 66.7％（2／3 例）、1.4mg／m^2 群及び 2.0mg／m^2 群では 100.0％であった。Grade 3 又は Grade 4 の副作用発現率は、0.7mg／m^2 群で 33.3％（1／3 例）であったほかは、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象発現率と同じであった。治験薬最終投与 30 日後までの死亡例の報告はなかった。また、重篤な有害事象は 5 例に 6 件（0.7mg／m^2 群 1 例 1 件、1.0mg／m^2 群 1 例 1 件、1.4mg／m^2 群 2 例 3 件及び 2.0mg／m^2 群 1 例 1 件）報告された。用量規制毒性は 1.4mg／m^2 群の 2／6 例、2.0mg／m^2 群の 3／3 例に発現し、用量制限毒性と判断された有害事象は好中球数減少及び発熱性好中球減少症であった[11)]。

注 1）本剤の承認された用量は 1.4mg／m^2 である。
注 2）Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に基づく。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1）有効性検証試験

〈手術不能又は再発乳癌〉

①国内第Ⅱ相試験（国内 221 試験）

目的	進行又は再発乳癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同非無作為化オープン試験
対象	アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む前治療歴を有する進行又は再発乳癌患者 81 例
試験方法	本剤 1.4mg/m^2 を 1 日目と 8 日目に 2～5 分かけて静脈内投与し、その後 21 日目まで休薬。これを 1 サイクルとして繰り返す
主要評価項目	腫瘍縮小効果（奏効率）及び安全性
副次評価項目	奏効例での奏効期間

国内第Ⅱ相臨床試験は、アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む前化学療法を受け、術前又は術後補助療法が本治験直前の化学療法の場合は、投与中又は最終投与後 1 年以内の再発患

者、進行又は再発に対する化学療法が本治験直前の場合は、投与中又は最終投与後6ヵ月以内に増悪を認めた患者を対象とした。本治験には計84例が登録され、そのうち81例が本剤の投与を受け、80例が有効性解析の対象となった。本剤の投与は、3週間を1サイクルとし、第1及び8日目に本剤1.4mg／m^2を2～5分かけて静脈内投与するスケジュールとした。

有効性解析において、第三者判定（RECIST ver1.0）[注)] による奏効率（95％信頼区間）は21.3（12.9、31.8）％であり、奏効例は全てPR例であった。また、病勢コントロール率（PR＋SDであった患者の割合）（95％信頼区間）は58.8（47.2、69.6）％、臨床的有用率（PR＋6ヵ月間以上のSDであった患者の割合）（95％信頼区間）は、27.5（18.1、38.6）％であった。また、全奏効期間の中央値（95％信頼区間）は、119（85、148）日であった。

無増悪生存期間の中央値（95％信頼区間）は、112（61、133）日、全生存期間の中央値（95％信頼区間）は、331（234、算出不能）日であった[9)]。

注）Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン）

腫瘍縮小効果及び奏効率（国内第Ⅱ相試験［国内221試験］）

項目	国内第Ⅱ相試験 （80例）
最良総合効果：例数（％）	
CR	0（0.0）
PR	17（21.3）
SD	30（37.5）
PD	32（40.0）
NE/不明	1（1.3）
奏効率[a)]：例数（％）	17（21.3）
95％信頼区間（％）	（12.9、31.8）
病勢コントロール率[b)]：例数（％）	47（58.8）
95％信頼区間（％）	（47.2、69.6）
臨床的有用率[c)]：例数（％）	22（27.5）
95％信頼区間（％）	（18.1、38.6）

注）CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行
a）CR＋PRの評価対象集団に対する割合
b）CR＋PR＋SDの評価対象集団に対する割合
c）CR＋PR＋6ヵ月以上SDの評価対象集団に対する割合

②外国第Ⅲ相試験（外国305試験）

目的	進行又は再発乳癌患者を対象として、本剤と主治医選択治療との全生存期間を比較検討する
試験デザイン	多施設共同無作為化オープン並行群間比較試験
対象	アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む2～5レジメンの化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者762例
試験方法	無作為に2：1の割合で、以下のとおり2群に割り付け ●本剤群（508例）：本剤1.4mg/m^2を1日目と8日目に2～5分かけて静脈内投与し、その後21日目まで休薬。これを1サイクルとして繰り返す。 ●主治医選択治療群（254例）：単剤化学療法、ホルモン療法、生物学的療法、姑息的療法又は放射線療法 ［使用された主な治療薬（10例以上）］ ・ビノレルビン　61例（24.0％） ・ゲムシタビン　46例（18.1％） ・カペシタビン　44例（17.3％） ・パクリタキセル　26例（10.2％） ・ドキソルビジン　23例（9.1％） ・ドセタキセル　10例（3.9％）
主要評価項目	全生存期間
副次評価項目	無増悪生存期間、奏効率（RECISTに準拠）、奏効期間

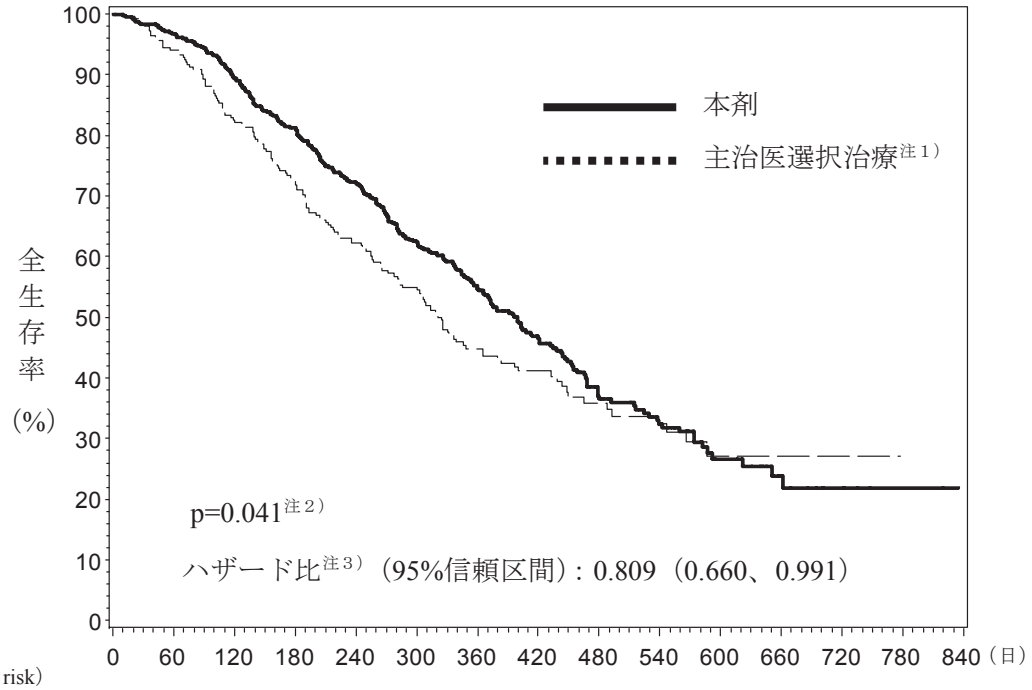
外国第Ⅲ相臨床試験（外国305試験）において、アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む2～5レジメンの前化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者を対象に、本剤及び主治医選択治療を受けた患者の有効性（全生存期間等）の比較及び安全性を検討した。登録患者は、HER2／neu発現、カペシタビンの前治療歴及び地域に基づいて事前に層別され、本剤群及び主治医選択治療群に2：1で無作為に割り付けられた。本剤は、3週間を1サイクルとし、第1及び8日目に本剤1.4mg／m^2を2～5分かけて静脈内投与された。本治験には計762例が登録され、508例が本剤群に、254例が主治医選択治療群に割り付けられた。

主要評価項目である全生存期間の中央値（95％信頼区間）は、本剤群で399（360、434）日、主治医選択治療群で324（282、380）日であり、本剤群は主治医選択治療群と比較して有意な延長が認められた（p＝0.041：HER2／neu[注)]、カペシタビン前治療歴及び地域を層とした層別log-rank検定、ハザード比［95％信頼区間］：0.809［0.660、0.991］）。

本剤群及び主治医選択治療群の第三者判定による無増悪生存期間の中央値は、それぞれ113日及び68日であった。また、本剤群及び主治医選択治療群における奏効率は、それぞれ12.2％及び4.7％であり、本剤群は主治医選択治療群に対して有意に高い奏効率が認められた（p＝0.002；Fisherの正確検定）[10)]。

注）Human epidermal growth factor receptor type 2（ヒト上皮成長因子受容体2）

全生存期間のKaplan-Meier曲線（外国第Ⅲ相臨床試験［外国305試験］）



（At risk）

本剤	508	491	453	409	325	263	187	124	72	52	23	12	6	2	0
主治医選択治療	254	237	207	181	139	115	79	55	36	26	11	7	4	0	0

注1）主治医選択治療のうち、10例以上で使用された薬剤は以下のとおり。

薬剤名：例数（%）	
ビノレルビン：61（24.0）	パクリタキセル：26（10.2）
ゲムシタビン：46（18.1）	ドキソルビシン：23（9.1）
カペシタビン：44（17.3）	ドセタキセル：10（3.9）

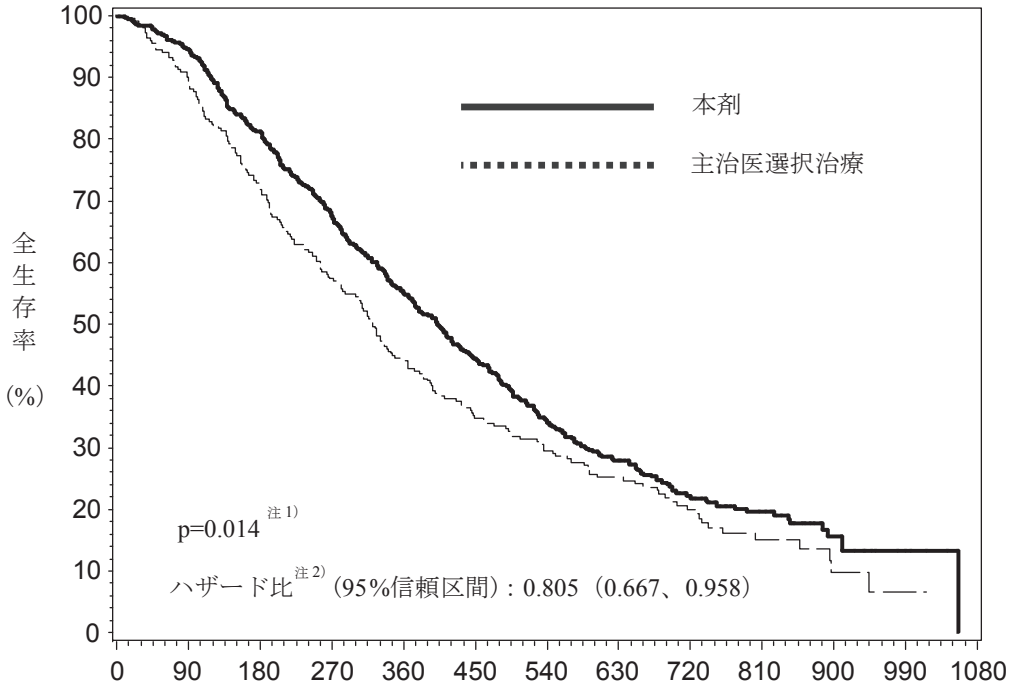
注2）HER2/neu、カペシタビン前治療歴及び地域を層とした層別log-rank検定

注3）本剤／主治医選択治療
HER2/neu、カペシタビン前治療歴及び地域を層としたCox回帰モデルに基づき算出した。

（参考：全生存期間アップデート・データ）

全生存期間のデータについて、更新したデータ（アップデート・データ）を用いた解析を、米国当局より請求された。アップデート・データを用いた解析を行った結果、全生存期間の中央値（95％信頼区間）は、本剤群で403（367、438）日、主治医選択治療群で321（281、365）日であり、アップデート・データを用いた解析においても、本剤群では主治医選択治療群に比較して有意な延長が認められた（p＝0.014；HER2／neu、カペシタビン前治療歴及び地域を層とした層別log-rank検定、ハザード比［95％信頼区間］：0.805［0.667、0.958］）。

全生存期間のKaplan-Meier曲線（外国305試験：アップデート・データを用いた解析）



注1）HER2/neu、カペシタビン前治療歴及び地域を層とした層別log-rank検定
注2）本剤／主治医選択治療
HER2/neu、カペシタビン前治療歴及び地域を層としたCox回帰モデルに基づき算出した。

〈悪性軟部腫瘍〉

①国内第Ⅱ相試験（国内217試験）

目的	進行又は再発悪性軟部腫瘍患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同非無作為化オープン試験
対象	1レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発悪性軟部腫瘍患者51例
試験方法	本剤1.4mg/m^{2}を1日目と8日目に2～5分かけて静脈内投与し、その後21日目まで休薬。これを1サイクルとして繰り返す
主要評価項目	2つの腫瘍組織型群別（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫群、その他組織型群［脂肪肉腫又は平滑筋肉腫以外の組織型］）に対する12週時無増悪生存率
副次評価項目	無増悪生存期間、全生存期間等

国内第Ⅱ相臨床試験は、1レジメン以上の前治療を受け、直前の化学療法の実施中又は最終投与後6ヵ月以内に増悪を認めた患者を対象とした。また、胎児性横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫／未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞腫、神経芽細胞腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組み入れ対象から除外した。本治験には52例が登録され、そのうち51例が本剤の投与を受け、有効性解析の対象となった。本剤の投与は、3週間を1サイクルとし、第1及び8日目に本剤1.4mg／m^{2}を2～5分かけて静脈内投与するスケジュールとした。

有効性解析において、12 週時無増悪生存率（投与開始日から少なくとも 12 週目の評価がRECIST ver1.1[注)]でSD以上の被験者の割合）（95％信頼区間）は、脂肪肉腫又は平滑筋肉腫患者では60.0（42.1、76.1）％、その他組織型の患者では 31.3（11.0、58.7）％であった。12 週時のRECIST ver1.1 による腫瘍評価は、脂肪肉腫又は平滑筋肉腫患者ではSDが 60.0％（21 例）、その他組織型の患者ではSDが 31.3％（5 例）であった。

無増悪生存期間の中央値（95％信頼区間）は、脂肪肉腫又は平滑筋肉腫患者では 5.5（2.8、8.2）ヵ月、その他組織型の患者では 2.0（1.2、4.1）ヵ月であり、全生存期間の中央値（95％信頼区間）は、脂肪肉腫又は平滑筋肉腫患者では 17.0（11.0、20.5）ヵ月、その他組織型の患者では 7.6（3.8、16.1）ヵ月であった[32)]。

注）Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン）

12 週時無増悪生存率、無増悪生存期間及び全生存期間（国内第Ⅱ相試験［国内 217 試験］）

	脂肪肉腫／平滑筋肉腫（35 例）	その他組織型（16 例）	合計（51 例）
12 週時の腫瘍評価：例数			
CR	0	0	0
PR	0	0	0
SD	21	5	26
12 週時無増悪生存率[a)]：例数（％）	21（60.0）	5（31.3）	26（51.0）
90％信頼区間（％）	（44.7、74.0）	（13.2、54.8）	（38.7、63.2）
無増悪生存期間の中央値（月）	5.5	2.0	4.1
95％信頼区間（月）	（2.8、8.2）	（1.2、4.1）	（2.6、5.6）
全生存期間の中央値（月）	17.0	7.6	13.2
95％信頼区間（月）	（11.0、20.5）	（3.8、16.1）	（9.5、18.3）

注）CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定
a）投与開始日から少なくとも 12 週目の評価がSD以上の被験者の割合

②外国第Ⅲ相試験（外国 309 試験）

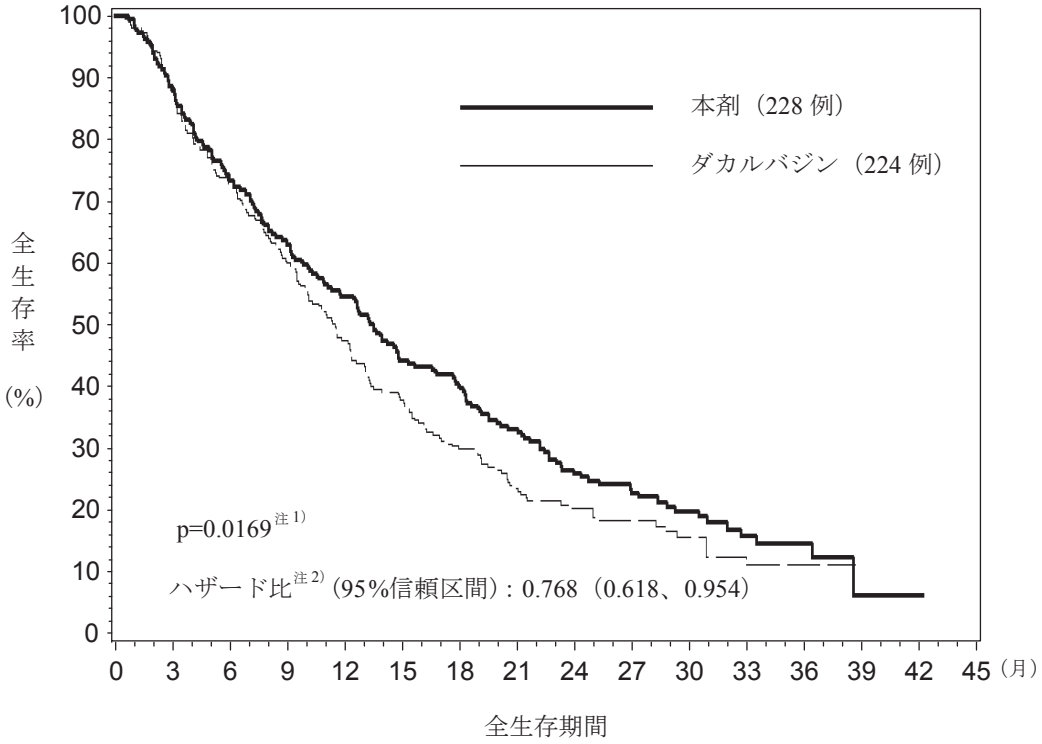
目的	進行又は再発悪性軟部腫瘍患者を対象として、本剤とダカルバジンとの全生存期間を比較検討する
試験デザイン	多施設共同無作為化オープン並行群間比較試験
対象	2 レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発悪性軟部腫瘍患者 452 例
試験方法	無作為に 1：1 の割合で、以下のとおり 2 群に割り付け ●本薬群（228 例）：本剤 1.4mg/m^2 を 1 日目と 8 日目に 2～5 分かけて静脈内投与し、その後 21 日目まで休薬。これを 1 サイクルとして繰り返す ●ダカルバジン群（224 例）：ダカルバジン 850～1200mg/m^2 の範囲で、被験者の臨床症状に応じて、治験責任医師又はその指名された者が無作為割付け前に 850、1000 又は 1200mg/m^2 のいずれかを選択し、1 日目に静脈内投与し、その後 21 日目まで休薬。これを 1 サイクルとして繰り返す
主要評価項目	全生存期間
副次評価項目	無増悪生存期間、12 週時無増悪生存率等

外国第Ⅲ相臨床試験（外国 309 試験）において、2 レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発悪性軟部腫瘍患者を対象に、本剤及びダカルバジン[注)]の単独治療を受けた患者の有効性（全生存期間等）の比較及び安全性を検討した。本治験では、脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の患者を対象とした。登録患者は、組織型、地域及び前化学療法のレジメン数に基づいて事前に層別され、本剤群及びダカルバジン群に 1：1 で無作為に割り付けられた。本剤は、3 週間を 1 サイクルとし、第 1 及び 8 日目に本剤 1.4mg／m^2 を 2～5 分かけて静脈内投与された。本治験には計 452 例が登録され、228 例が本剤群に、224 例がダカルバジン群に割り付けられた。

主要評価項目である全生存期間の中央値（95％信頼区間）は、本剤群で 13.5（10.9、15.6）ヵ月、ダ

カルバジン群で 11.5（9.6、13.0）ヵ月であり、本剤群はダカルバジン群と比較して有意な延長が認められた（p＝0.0169：組織型、地域及び前化学療法のレジメン数を層とした層別log-rank検定、ハザード比［95％信頼区間］：0.768［0.618、0.954］）。
本剤群及びダカルバジン群の無増悪生存期間の中央値（95％信頼区間）は、本剤群で 2.6（1.9、2.8）ヵ月、ダカルバジン群で 2.6（1.8、2.7）ヵ月であり、12 週時無増悪生存率（95％信頼区間）は、本剤群で 33.3（27.2、39.9）％、ダカルバジン群で 28.6（22.8、35.0）％であった[33]。
注）ダカルバジンは悪性軟部腫瘍に対して国内未承認

全生存期間のKaplan-Meier曲線（外国第Ⅲ相臨床試験［外国 309 試験］）



注 1）組織型、地域、前化学療法のレジメン数を層とした層別log-rank検定
注 2）本剤／ダカルバジン
組織型、地域、前化学療法のレジメン数を層としたCox回帰モデルに基づき算出した。

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

〈手術不能又は再発乳癌〉

①使用成績調査

本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的とし、953 例を収集した。安全性解析対象症例数 951 例において、副作用の発現割合は 88.4%（841／951 例）であった。主な副作用は好中球減少症、白血球減少症等を含む「血液およびリンパ系障害」が 77.2%と最も多く、次いで、悪心、口内炎等を含む「胃腸障害」が 26.5%、末梢性ニューロパチー、味覚異常等を含む「神経系障害」が 23.7%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加等を含む「臨床検査」が 22.8%、発熱、倦怠感等を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」が 22.1%であった。これら副作用の種類は承認時までに認められたものであったが、承認時までの試験での発現割合と比較すると、使用成績調査での発現割合が低かった。重篤な副作用は 146 例に発現し、主な内訳は白血球減少症が 5.3%、発熱性好中球減少症が 4.9%、好中球減少症が 4.7%、肺炎が 1.1%、リンパ球減少症が 0.9%、血小板減少症及び口内炎が各 0.8%、発熱が 0.7%、食欲減退が 0.6%、貧血及び間質性肺疾患が各 0.5%であった。死亡に至った副作用は 6 例（8 件）認められ、内訳は、肺炎が 2 件、肝転移、間質性肺疾患、肺出血、敗血症、腫瘍崩壊症候群及び播種性血管内凝固が各 1 件であった。本剤の中止に至った副作用の発現割合は 9.8%であり、主な内訳は好中球減少症、白血球減少症、末梢性ニューロパチー等であった。

有効性解析対象 671 例において、主治医判定による奏効率は 16.5%（111／671 例）、治療成功期間の中央値は 127.0 日（95%信頼区間：118.0～134.0 日）であった[42]。

②特定使用成績調査

HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本剤使用時の末梢神経障害の発現状況及び発現因子並びに全生存期間を検討することを目的とし、641 例の調査票を入手した。安全性解析対象 637 例において、末梢神経障害の発現割合は 27.2%（173／637 例）であった。末梢神経障害発現に影響を及ぼす要因として、多変量解析の結果、放射線療法歴、本剤の初回投与量、本剤投与前ヘモグロビン値が有意な因子であった。

有効性解析対象症例 637 例において、本剤の治療ライン別の全生存期間の中央値（95%信頼区間）は、一次化学療法で 695.0 日（525.0～943.0 日）、二次化学療法では 497.0 日（377.0～605.0 日）、三次化学療法以降で 382.0 日（340.0～460.0 日）であった。本剤の治療ライン別の治療成功期間の中央値（95%信頼区間）は、一次化学療法で 158.5 日（113.0～180.0 日）、二次化学療法では 129.0 日（113.0～155.0 日）、三次化学療法以降で 116.5 日（106.0～127.0 日）であった[43),44)]。

〈悪性軟部腫瘍〉

①特定使用成績調査

本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的とし、256 例を収集した。安全性解析対象症例 254 例において、副作用の発現割合は 83.5%（212／254 例）であった。主な副作用は好中球減少症が 60.6%、白血球減少症が 59.1%、リンパ球減少症が 15.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 13.0%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 12.6%、貧血及び末梢性ニューロパチーが各 11.8%であった。重篤な副作用の発現割合は 18.9%であり、主な内訳は好中球減少症が 8.7%、白血球減少症が 7.9%、発熱性好中球減少症が 2.4%、貧血が 1.6%であった。なお、死亡に至った副作用はなかった。本剤の中止に至った副作用の発現割合は 13.4%であり、主な内訳は白血球減少症及び好中球減少症が各 4.3%、末梢性ニューロ

パチーが 1.2％、発熱性好中球減少症、リンパ球減少症、倦怠感、C-反応性蛋白増加及びヘモグロビン減少が各 0.8％であった。
有効性解析対象 252 例において、全生存期間の中央値（95％信頼区間）は 10.8ヵ月（8.5～13.1ヵ月）であった。主な組織型別では、平滑筋肉腫（73 例）が 12.7ヵ月（8.5～20.6ヵ月）、脂肪肉腫（69 例）が 20.8ヵ月（8.9～未達 ヵ月）、未分化多型肉腫（19 例）が 8.1ヵ月（4.0～16.3ヵ月）、血管肉腫（14 例）が 12.7ヵ月（3.4～16.9ヵ月）、滑膜肉腫（13 例）が 11.7ヵ月（4.5～16.0ヵ月）、横紋筋肉腫（12 例）が 4.5ヵ月（0.8～9.7ヵ月）であった[45]。

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

該当しない

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

作用部位が類似の化合物として、ビンカアルカロイド系化合物（ビノレルビン酒石酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、ビンデシン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩）及びタキサン系化合物（ドセタキセル水和物、パクリタキセル）がある。

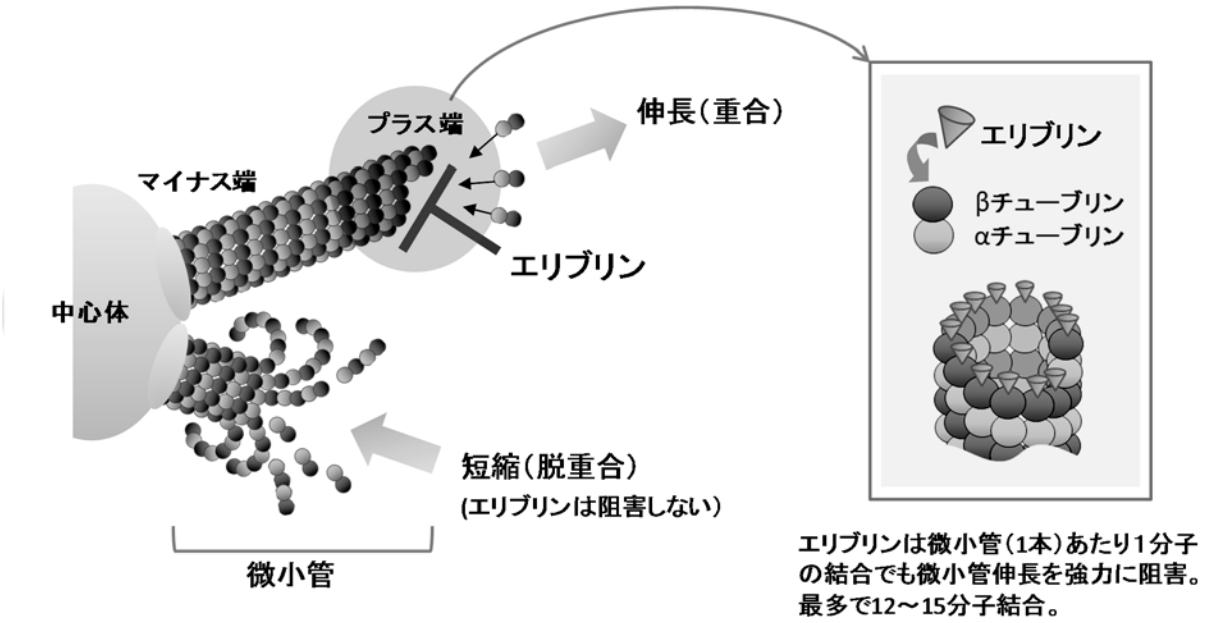
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エリブリンメシル酸塩（活性本体としてエリブリン）は、微小管のプラス端（伸長端）に結合することで、微小管ダイナミクスを阻害する。分裂期の細胞に対しては、微小管による正常な紡錘体形成を妨げることで細胞周期を第 2 間期／分裂期（G_2／M 期）で停止させ、この分裂停止の持続がアポトーシスによる細胞死を誘導する[4)~7)]。

エリブリンメシル酸塩の作用機序

微小管は、α チューブリンと β チューブリンからなるチューブリン 2 量体が重合することによって形成される中空の管状構造体で、微小管ダイナミクスの働きにより、様々な細胞活動に重要な役割を担っています（次ページ参照）。エリブリンは、微小管の重合部位であるプラス端（伸長端）に選択的かつ高親和性に結合することにより、極めて少ない分子数で効率的に微小管ダイナミクスを阻害します。微小管の伸長（チューブリンの重合）のみを阻害し、短縮（チューブリンの脱重合）は阻害しない[(*1)]ため、結果として微小管は非機能性のチューブリン凝集塊に至ります。



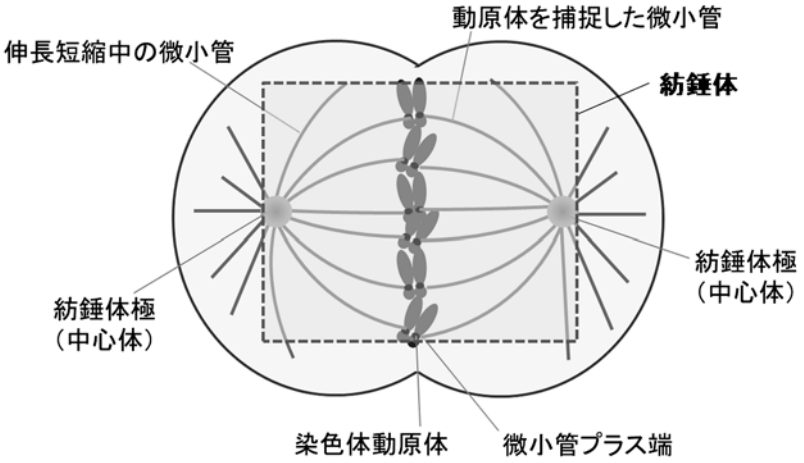
分裂期の細胞では微小管は紡錘体を形成し、分裂した染色体を娘細胞へと移動します。エリブリンはこの機能を不可逆的に阻害して細胞を細胞周期の第 2 間期／分裂期（G_2／M 期）で停止させます。分裂停止の持続は細胞のアポトーシスを誘導します。

＊1：微小管に作用する他の化合物群として、ビンカアルカロイド系化合物は微小管のプラス端及びマイナス端に結合して微小管の伸長と短縮の両方を阻害します。またタキサン系化合物は微小管の内側表面に結合して微小管の短縮を阻害します（伸長阻害作用は濃度に依存し、低濃度ではむしろ若干促進すると言われています）。

参考： 微小管とその役割

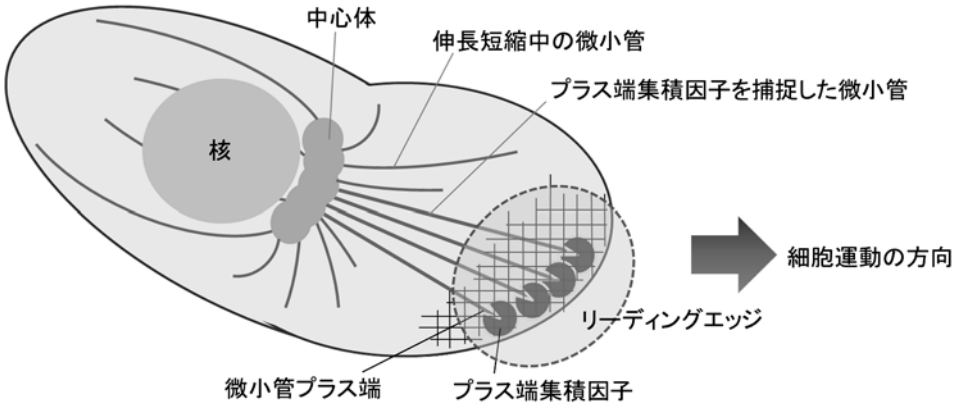
微小管は、細胞分裂期には娘染色体の移動に、また非分裂期（間期）では細胞内分子輸送等に関わり、極性をもった細胞形態や細胞運動等をサポートしています。それらの機能発揮には「微小管ダイナミクス」という微小管の伸長短縮の繰り返し（動的平衡）が重要です。微小管はそのマイナス端で足場となる中心体に結合し、プラス端で新たなチューブリン 2 量体が付加することによる伸長（重合）と、既存のチューブリン 2 量体が解離することによる短縮（脱重合）を常時繰り返しています。微小管ダイナミクスはランダムな方向に起こりますが、微小管のプラス端が、細胞内の特定の分子を認識すると、その時点で中心体とその分子の間の微小管が安定化します。微小管はこのメカニズムにより細胞内で目的分子を捕捉します。以下、細胞分裂期と、非分裂期（間期）でのそれぞれの微小管の役割を示します。

（分裂期細胞における微小管の役割）



悪性腫瘍では比較的多くの癌細胞が分裂期にあります。分裂期では微小管のマイナス端は 2 つの娘細胞それぞれにできた紡錘体極の中心体に結合、またプラス端は細胞分裂面に並んでいる娘染色体中央の動原体を捕捉します（紡錘体形成）。全ての動原体が捕捉された後、微小管の短縮によって娘染色体は紡錘体極の近傍へと引き寄せられます（有糸分裂）。

（非分裂期細胞における微小管の役割）



一方、非分裂期（間期）では、微小管は細胞骨格の重要な構成要素として細胞外情報の取り込み、細胞内分子輸送等に関わり、極性のある細胞形態や方向性をもった細胞運動等において重要な役割を担っています。上皮性悪性腫瘍では運動能の低い上皮系細胞の形質から浸潤、転移など細胞運動能が亢進している間葉系の形質への転換（上皮間葉転換、EMT）が知られていますが、微小管は EMT の維持にも重要な役割が示唆されています。微小管は細胞運動の際に、細胞核近傍に位置する中心体を足場として細胞が移動する方向の細胞内領域（リーディングエッジ）に伸長し、そこに局在する微小管プラス端集積因子群（plus end interacting proteins、

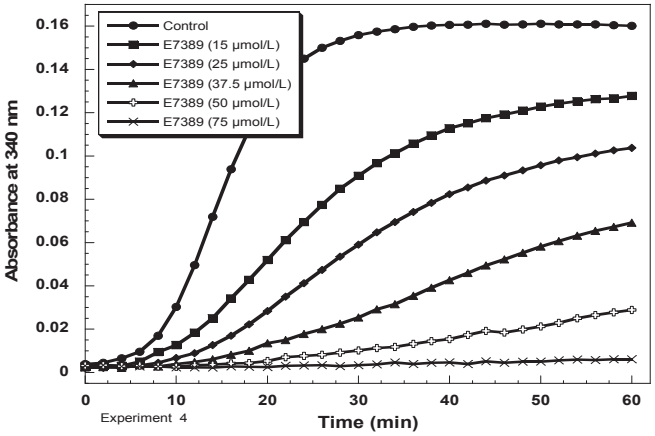
+TIPs）を捕捉します。微小管プラス端と+TIPs が結合することにより、中心体と+TIPs との間で安定化した微小管は細胞内分子輸送のためのレールとして機能し、微小管上を移動するモータータンパク質の働きによって細胞接着因子等のリーディングエッジへの移動や転写因子（低酸素応答因子等）の核内への移動等をサポートします。これによって方向性のある細胞運動のために必要な遺伝子発現と、タンパク質の細胞内局在が整えられます。悪性腫瘍では end-binding protein 1 （EB1）、colonic and hepatic tumor over expressed gene（ch-TOG）など各種+TIPs(＊2)の高発現が報告されており、悪性腫瘍における運動能亢進との関係が示唆されています。

＊2：エリブリンが癌細胞における微小管プラス端と EB1 や ch-TOG との結合を阻害しこれら+TIPs の機能を阻害することが報告されています[34),35)]。

1）微小管ダイナミクスに対する作用（*in vitro*）

①チューブリン重合阻害作用（無細胞系）

ウシ脳から精製したチューブリンを用いて、無細胞系でのチューブリン重合に対するエリブリンメシル酸塩の作用を検討した。チューブリンの重合最大速度及び最大重合量を指標として、チューブリン重合阻害剤であるビンブラスチンと比較した。その結果、エリブリンメシル酸塩はビンブラスチンと同様チューブリンの重合を濃度依存的に抑制し、チューブリン重合に対して阻害活性を示した[4),7)]。



チューブリン重合に対するエリブリンメシル酸塩の作用

4 回の実験の中の 1 例を示す。
チューブリンの重合は重合体による 340nm の吸光度の増加を指標として測定した[7)]。
（E7389：エリブリンメシル酸塩）

チューブリンの重合最大速度及び最大重合量に対するエリブリンメシル酸塩及びビンブラスチンの作用

	チューブリン重合最大速度に対する IC_{50} 値（μmol/L）[a)]	チューブリン最大重合量に対する IC_{50} 値（μmol/L）[b)]
エリブリンメシル酸塩	15.3 ± 2.65	39.2 ± 3.93
ビンブラスチン	3.08 ± 0.30	4.76 ± 0.70

各値は 4 回の実験の平均値 ± 標準偏差を示す。
a）6 分間の吸光度（340nm）の変化が最大となる値をチューブリン重合最大速度とし、被検物質非存在下での値の 50%となる濃度を IC_{50} 値とした。
b）重合開始後 60 分における吸光度（340nm）をチューブリン最大重合量とし、被検物質非存在下での値の 50%となる濃度を IC_{50} 値とした[7)]。

②微小管ダイナミクス阻害作用（無細胞系及び細胞系）

エリブリンメシル酸塩の微小管ダイナミクスに対する作用を、ウシ脳から精製したチューブリンで再構成した微小管及び緑色蛍光タンパク質で標識された微小管を発現する MCF7 ヒト乳癌

細胞を用いて検討した。精製チューブリンを用いた生化学的検討において、エリブリンメシル酸塩（100nmol／L）は微小管の伸長のみを抑制し、短縮には影響を与えず、結果として非機能性のチューブリン凝集塊が形成された。また、経時的に蛍光顕微鏡下で培養MCF7細胞内の微小管の変化を観察した。1nmol／Lのエリブリンメシル酸塩（有糸分裂を50％抑制する濃度）は、微小管伸長の速度及び程度を抑制したが、微小管短縮に関わる動的不安定性や脱重合には影響しなかった[6),7)]。

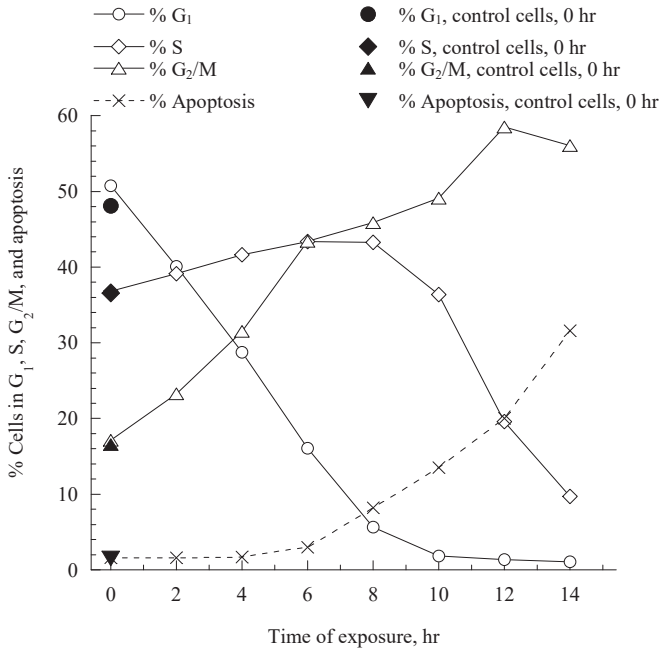
2）有糸分裂阻害作用、アポトーシス誘導作用（*in vitro*）

①紡錘体形成阻害

DU145ヒト前立腺癌細胞及びMCF7ヒト乳癌細胞を用いて、エリブリンメシル酸塩の紡錘体形成に対する作用を検討した。エリブリンメシル酸塩処理（1～10nmol／L）した細胞の微小管（チューブリン）及び染色体（DNA）を、それぞれ抗チューブリン抗体及び4',-6diamino-2-phenylindoleで標識して蛍光顕微鏡で観察した結果、細胞内の紡錘体構造の崩壊と細胞分裂前中期での停止を示す染色体像や微小管の異常等が示された[4),6),7)]。

②細胞周期への作用

増殖状態にあるU937ヒトリンパ腫細胞及びLNCaPヒト前立腺癌細胞をエリブリンメシル酸塩存在下（100nmol／L）に培養し、フローサイトメーターを用いた細胞周期解析を行った。その結果、エリブリンメシル酸塩で処理したU937細胞及びLNCaP細胞はともに、細胞周期のG_2／Mで停止し、アポトーシスの指標であるDNA量の減少した細胞集団（低二倍体細胞）の出現が認められた。U937細胞においてエリブリンメシル酸塩処理後、細胞を洗浄して薬剤非存在下に10時間培養した場合でも、細胞周期停止を示すエリブリンメシル酸塩の濃度は変わらなかったことから、この作用が不可逆的であることが示された[4),5),7)]。



U937細胞の細胞周期分布に対するエリブリンメシル酸塩の作用
縦軸は各細胞周期及びアポトーシス状態（低二倍体細胞）の細胞の存在比率、横軸はエリブリンメシル酸塩添加後の培養時間を示す[7)]。

③アポトーシス誘導作用

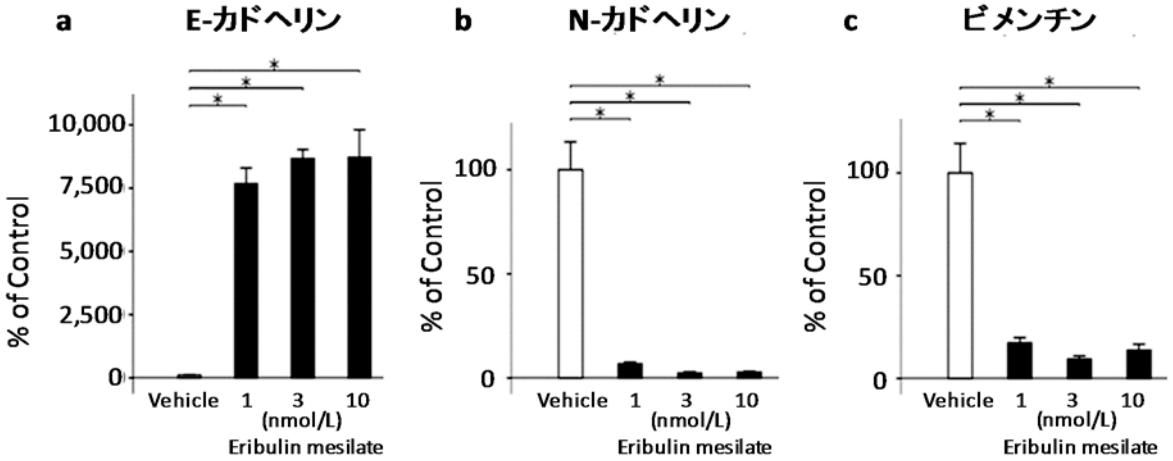
U937ヒトリンパ腫細胞及びLNCaPヒト前立腺癌細胞を用いて、エリブリンメシル酸塩によるアポトーシス誘導について検討した。細胞の形態学的観察（acridine orange／ethidium bromide

染色)、フローサイトメトリー解析（annexin V及びヨウ化プロピジウム染色）及びアポトーシス関連タンパク質（Bcl-2、cytochrome c、poly（ADP-ribose）polymerase、caspases-3及びcaspases-9）に関する生化学的検討より、エリブリンメシル酸塩（100nmol／L）は、U937細胞及びLNCaP細胞において、細胞分裂阻害に引き続いてアポトーシスを惹起することが示された[5),7)]。

3）癌細胞形質及び細胞運動への作用（*in vitro*及び*in vivo*）

①細胞形質マーカー分子発現への作用（*in vitro*）

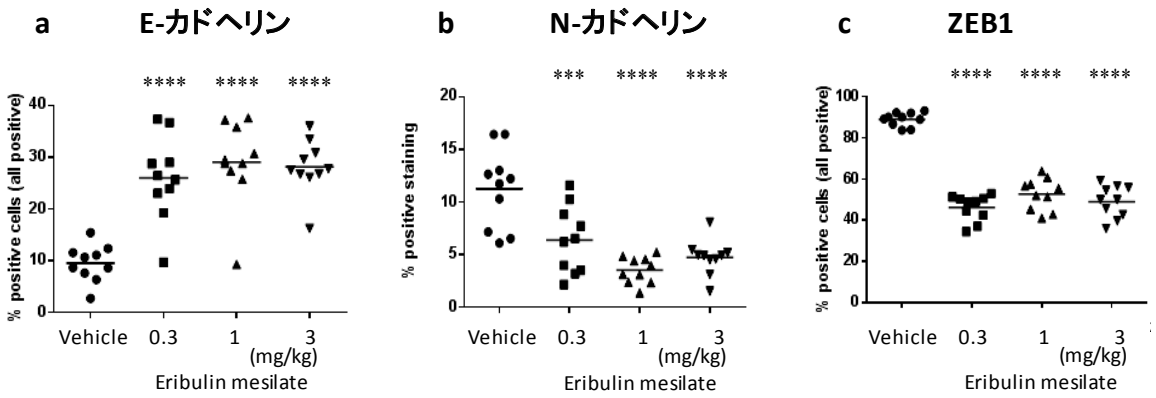
一般に乳癌など上皮系組織由来の癌細胞は、悪性化に伴い、より運動性の高い間質系細胞の形質（フェノタイプ）を獲得する（上皮間葉転換、EMT）ことが知られている。MX-1ヒト乳癌細胞において、上皮系細胞のマーカーとして知られているE-カドヘリン、間質系細胞のマーカーとして知られているN-カドヘリン及びビメンチンの発現に対するエリブリンメシル酸塩の作用を検討した。MX-1ヒト乳癌細胞をエリブリンメシル酸塩（1、3及び10nmol／L）存在下あるいは非存在下に7日間培養した後、ウェスタンブロッティングで細胞抽出タンパク質を解析した結果、エリブリンメシル酸塩は全ての濃度でE-カドヘリンの発現量を有意に増加させる一方、N-カドヘリンの発現量を数％以下まで低下させ、ビメンチンの発現量を有意に低下させた。本薬により運動性の高い間葉系の形質が運動性の低い上皮系の形質に変換することが示唆された。



MX-1ヒト乳癌細胞におけるE-カドヘリン、N-カドヘリン及びビメンチンの発現に対するエリブリンメシル酸塩の作用
各値は3回の実験の平均値±標準誤差を示す。
*：$P<0.05$（対照群との比較；Dunnettの多重比較検定）

②細胞形質マーカー分子発現への作用（*in vivo*）

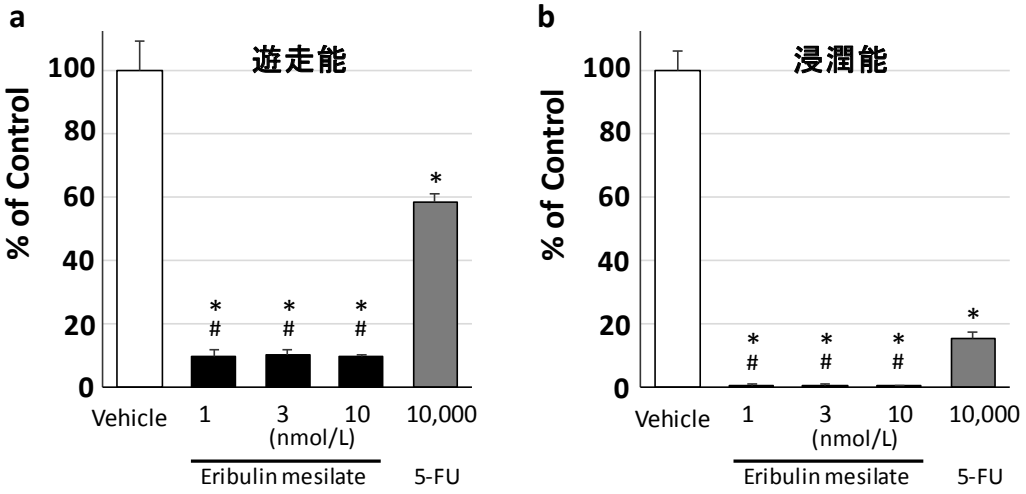
エリブリンメシル酸塩による間葉系の形質マーカー分子の発現低下及び上皮系の形質マーカー分子の発現増加は、MX-1ヒト乳癌細胞を無胸腺マウスに皮下移植して得られる腫瘍でも認められている。この移植モデルにおいてエリブリンメシル酸塩（0.3、1及び3mg／kg）を単回静脈内投与し、7日間後にMX-1腫瘍を摘出し、免疫組織化学染色法で解析したところ、エリブリンメシル酸塩投与群の腫瘍では全ての用量で媒体対照群に比較しE-カドヘリンの有意な増加、またN-カドヘリン及びEMTを促進することが知られている転写因子ZEB1の有意な低下がみられた。以上、エリブリンメシル酸塩投与により*in vivo*モデルにおいても乳癌細胞の運動性の高い間葉系の形質が運動性の低い上皮系の形質に変換することが示唆された。



MX-1 ヒト乳癌皮下移植モデル腫瘍におけるE-カドヘリン、N-カドヘリン及びZEB1の発現に対するエリブリンメシル酸塩の作用
個々の腫瘍の測定値（n=10）及び平均値（-）を示す。
：$P<0.001$、*：$P<0.0001$（対照群との比較；Dunnettの多重比較検定）

③癌細胞の遊走能及び浸潤能に対する阻害作用

MX-1 ヒト乳癌細胞をエリブリンメシル酸塩（1、3 及び 10nmol／L）あるいは 5-フルオロウラシル（5-FU、10 μmol／L）の存在下に 7 日間培養後、細胞を洗浄し、細胞の遊走能及び浸潤能を測定した。遊走能は、16 時間の培養の間にポアサイズ 8 μm の人工膜を通過した細胞数、また浸潤能は、26 時間培養の間にマトリゲルをコートしたポアサイズ 8 μm の人工基底膜を通過した細胞数で評価した。エリブリンメシル酸塩は全ての濃度で、細胞の遊走能及び浸潤能を対照群（薬剤未処理群）と比較して有意に低下させた。その阻害程度は、3 桁以上高濃度の 5-FU（10 μmol／L）よりも有意に強かった。



MX-1 ヒト乳癌細胞の遊走能及び浸潤能に対するエリブリンメシル酸塩及び 5-FU の作用
各値は 3 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。
*：$P<0.05$（対照群との比較；Dunnettの多重比較検定）
#：$P<0.05$（5-FU添加群との比較；Dunnettの多重比較検定）

参考　癌細胞形質及び細胞運動への作用と抗腫瘍効果

上述の内容はYoshidaらの報告にも記載されている[36]。

Yoshidaらは、MX-1 ヒト乳癌細胞の *in vitro* 培養系及び *in vivo* 皮下移植モデルにおいてEMT関連 10 分子の発現解析を行い、エリブリンメシル酸塩がMX-1 細胞の形質を間葉系から上皮系へと転換させること、これと対応してMX-1 細胞の *in vivo* 肺転移モデルでの転移が有意に抑制されることを示している。Dezsoらは、各種ヒトがん細胞株を用いた遺伝子発現解析で、エリブリンメシル酸塩とパクリタキセルではEMT関連分子の発現への作用が大きく異なっていることを示している[36),37)]。

癌細胞の形質に及ぼすエリブリンメシル酸塩の作用は臨床でも報告があり、本剤の有効性との関連が示唆されている。Kashiwagiらは、局所進行性あるいは転移性乳癌患者の腫瘍においてエリブリンメシル酸塩による治療前後でのE-カドヘリンの発現変化を調べたところ、発現が増加した群では発現が増加しなかった群と比べて有意に奏効率が高かったことを報告している[38]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) エリブリンメシル酸塩のがん細胞増殖抑制作用（*in vitro*）

各種ヒトがん細胞（MDA-MB-435乳癌細胞[¶]、HT-29、COLO205及びDLD-1大腸癌細胞、H522-T1非小細胞肺癌（NSCLC）細胞、NCI-H82小細胞肺癌細胞、DU145及びLNCaP前立腺癌細胞、U937リンパ腫細胞、FaDu咽頭由来扁平上皮癌細胞、A2780／1A9卵巣癌細胞、MES-SA子宮肉腫細胞、HL-60前骨髄球性白血病細胞及びLOX黒色腫細胞）を用いて、エリブリンメシル酸塩の細胞増殖抑制作用を評価した。エリブリンメシル酸塩は、これらの細胞の増殖を抑制（IC_{50}値の範囲：0.09～9.5nmol／L）し、抑制作用の強さはパクリタキセル及びビンブラスチンとほぼ同等であった。エリブリンメシル酸塩はSK-LMS-1及びSK-UT-1平滑筋肉腫細胞、93T449脂肪肉腫細胞、A-673ユーイング肉腫細胞、HS-SY-Ⅱ滑膜肉腫細胞、また米国国立がん研究所（NCI）の小児非臨床試験プログラムに提供された24種類のヒト小児がん細胞及び20種類のヒトユーイング肉腫細胞の増殖を、IC_{50}値の範囲：0.10未満～14.8nmol／Lで抑制した。エリブリンメシル酸塩は、SW872脂肪肉腫細胞に対しては100nmol／LのIC_{50}値を示した[4),8),39)]。

①エリブリンメシル酸塩のヒトがん細胞増殖抑制作用（1）；パクリタキセル及びビンブラスチンとの比較

4種類のヒトがん細胞（MDA-MB-435乳癌細胞[¶]、HT-29大腸癌細胞、H522-T1 NSCLC及びU937リンパ腫細胞）を用いて、エリブリンメシル酸塩、パクリタキセル及びビンブラスチンの細胞増殖抑制作用を評価した。

エリブリンメシル酸塩は0.48～5.93nmol／LのIC_{50}値で細胞増殖を抑制し、4種類のヒトがん細胞に対するIC_{50}値の平均は2.04±0.71nmol／Lであった。パクリタキセル及びビンブラスチンのIC_{50}値の平均は、それぞれ6.02±0.27及び1.49±0.23nmol／Lであり、エリブリンメシル酸塩の細胞増殖抑制作用とほぼ同等であった。

4種類のヒトがん細胞に対するエリブリンメシル酸塩、パクリタキセル及びビンブラスチンの細胞増殖抑制作用

細胞	増殖阻害活性、IC_{50}値（nmol/L）		
	エリブリンメシル酸塩	パクリタキセル	ビンブラスチン
MDA-MB-435	0.51±0.03	4.94±0.05	0.71±0.03
HT-29	1.26±0.11	7.00±0.13	1.78±0.08
H522-T1	5.93±0.97	6.65±0.44	2.46±0.31
U937	0.48±0.12	5.51±0.21	1.02±0.28
4種類のがん細胞に対するIC_{50}値の平均値	2.04±0.71	6.02±0.27	1.49±0.23

各細胞に対する値は3回の実験の平均値±標準誤差を示す。

②エリブリンメシル酸塩のがん細胞増殖抑制作用（2）；パクリタキセル及びビンブラスチンとの比較

2種類のヒトがん細胞（FaDu咽頭由来扁平上皮癌細胞及びNCI-H82小細胞肺癌細胞）を用いて、エリブリンメシル酸塩、パクリタキセル及びビンブラスチンの細胞増殖抑制作用を評価した。

エリブリンメシル酸塩は1nmol／L未満のIC_{50}値で細胞増殖を抑制し、その作用の強さはパクリタキセル及びビンブラスチンとほぼ同等であった。

2 種類のヒトがん細胞に対するエリブリンメシル酸塩、パクリタキセル及びビンブラスチンの細胞増殖抑制作用

細胞	増殖阻害活性、IC_{50} 値（nmol/L）		
	エリブリンメシル酸塩	パクリタキセル	ビンブラスチン
FaDu	0.87 ± 0.06	4.42 ± 0.17	1.44 ± 0.03
NCI-H82	0.43 ± 0.04	3.35 ± 0.32	0.70 ± 0.04

各細胞に対する値は 3 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

③エリブリンメシル酸塩のヒトがん細胞増殖抑制作用（3）；パクリタキセル及びビンブラスチンとの比較

8 種類のヒトがん細胞（MDA-MB-435 乳癌細胞[¶]、COLO205 及びDLD-1 大腸癌細胞、DU145 及びLNCaP前立腺癌細胞、LOX黒色腫細胞、HL-60 前骨髄球性白血病細胞及びU937 リンパ腫細胞）を用いて、エリブリンメシル酸塩、パクリタキセル及びビンブラスチンの細胞増殖抑制作用を評価した。

エリブリンメシル酸塩は、0.09～9.5nmol／L の IC_{50} 値で細胞増殖を抑制し、その作用の強さはパクリタキセル及びビンブラスチンとほぼ同等であった。

④エリブリンメシル酸塩のヒトがん細胞増殖抑制作用（4）

6 種類のヒトがん細胞（SK-LMS-1 及びSK-UT-1 平滑筋肉腫細胞、SW872 及び 93T449 脂肪肉腫細胞、A-673 ユーイング肉腫細胞、HS-SY-Ⅱ滑膜肉腫細胞）を用いて、エリブリンメシル酸塩の細胞増殖抑制作用を評価した。

エリブリンメシル酸塩は、SW872 細胞に対しては 100nmol／L の IC_{50} 値、それ以外の 5 株に対しては 0.18～1.5nmol／L の IC_{50} 値で細胞増殖を抑制した。

⑤エリブリンメシル酸塩のヒトがん細胞増殖抑制作用（5）

米国国立がん研究所（NCI）の小児非臨床試験プログラムに提供された 24 種類のヒト小児がん細胞（横紋筋肉腫、横紋筋様腫瘍、ユーイング肉腫、神経膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫）に対して、エリブリンメシル酸塩は、0.10 未満～14.8nmol／L（中央値 0.27nmol／L）の IC_{50} 値で細胞増殖を抑制した。同プログラムに提供された 20 種類のヒトユーイング肉腫細胞に対して、エリブリンメシル酸塩は、0.12～0.65nmol／L（中央値 0.38nmol／L）の IC_{50} 値で細胞増殖を抑制した。

2）エリブリンメシル酸塩のパクリタキセル耐性ヒトがん細胞に対する増殖抑制作用（*in vitro*）

パクリタキセル感受性細胞（A2780／1A9：親細胞）及び β-チューブリンに変異を有するパクリタキセル耐性ヒト卵巣癌細胞（1A9PTX10 及び 1A9PTX22）を用いて、エリブリンメシル酸塩、パクリタキセル及びビンブラスチンの細胞増殖抑制作用を評価した。

A2780／1A9 細胞と比較して、1A9PTX10 及び 1A9PTX22 両細胞は、パクリタキセルに対して 15～19 倍の耐性を示したが、エリブリンメシル酸塩及びビンブラスチンに対しては、ほとんど耐性を示さなかった[8)]。

パクリタキセル感受性細胞（A2780/1A9）及びβ-チューブリン変異パクリタキセル耐性細胞（1A9PTX10、1A9PTX22）に対するエリブリンメシル酸塩、パクリタキセル及びビンブラスチンの細胞増殖抑制作用

被験物質	A2780/1A9 IC_{50}、nmol/L	1A9PTX10 IC_{50}、nmol/L	1A9PTX22 IC_{50}、nmol/L	1A9PTX10 耐性比	1A9PTX22 耐性比
エリブリンメシル酸塩	1.36±0.26	1.68±0.15	1.62±0.05	1.33±0.27	1.31±0.33
パクリタキセル	4.73±1.08	68.3±10.1	77.0±1.5	15.3±1.9	18.9±5.8
ビンブラスチン	1.43±0.33	1.65±0.17	1.63±0.09	1.25±0.22	1.27±0.28

各値は3回の実験の平均値±標準誤差を示す。
各化合物に対する薬剤耐性比は以下の式に従って算出した。

$$耐性比=\frac{パクリタキセル耐性細胞における\ IC_{50}\ 値}{パクリタキセル感受性細胞における\ IC_{50}\ 値}$$

3) エリブリンメシル酸塩のP-糖タンパク質過剰発現多剤耐性ヒトがん細胞に対する増殖抑制作用（*in vitro*）

薬剤感受性親細胞（MES-SA）及びP-糖タンパク質（P-gp）過剰発現多剤耐性ヒト子宮肉腫細胞（MES-SA／Dx5-Rx1）を用いて、エリブリンメシル酸塩、パクリタキセル、ビンブラスチン及びメトトレキサートの細胞増殖抑制作用を評価した。MES-SA細胞と比較して、MES-SA／Dx5-Rx1細胞は、エリブリンメシル酸塩、パクリタキセル及びビンブラスチンに対して、それぞれ2670倍、425倍及び180倍の耐性を示した。これらの薬剤に対する耐性は、P-gp阻害剤であるベラパミルの同時添加によって著しく減弱した。一方、MES-SA／Dx5-Rx1細胞は、メトトレキサートに対して耐性を示さなかった[8)]。

MES-SA細胞及びMES-SA/Dx5-Rx1細胞に対するエリブリンメシル酸塩、パクリタキセル、ビンブラスチン及びメトトレキサートの細胞増殖抑制作用

被験物質	MES-SA IC_{50}、nmol/L	MES-SA/Dx5-Rx1 IC_{50}、nmol/L	耐性比
エリブリンメシル酸塩	1.99±0.05	5220±1480	2670±826
エリブリンメシル酸塩＋ベラパミル	1.92±0.12	78.2±26.3	42.7±17.2
パクリタキセル	5.98±0.42	2500±239	425±65.3
パクリタキセル＋ベラパミル	6.62±0.76	33.2±6.66	5.20±1.36
ビンブラスチン	1.47±0.24	256±37.3	180±34.1
ビンブラスチン＋ベラパミル	0.76±0.05	2.46±0.16	3.28±0.38
メトトレキサート	21.2±1.57	21.0±1.11	1.00±0.09
メトトレキサート＋ベラパミル	23.8±0.93	21.1±0.95	0.89±0.07

各値は3回の実験の平均値±標準誤差を示す。
各化合物に対する薬剤耐性比は以下の式に従って算出した。

$$耐性比=\frac{薬剤耐性細胞における\ IC_{50}\ 値}{感受性細胞における\ IC_{50}\ 値}$$

4) ドセタキセル又はカルボプラチンとの併用によるエリブリンメシル酸塩のヒトがん細胞に対する増殖抑制作用（*in vitro*）

4種類のヒト乳癌細胞（MDA-MB-231、MDA-MB-435[¶]、MDA-MB-468及びHCC1806）にエリブリンメシル酸塩とドセタキセルを単独又は併用で添加して96時間培養した後、methylene blueを用いて生存細胞数を測定することで、エリブリンメシル酸塩とドセタキセルの細胞増殖抑制作用の併用効果を評価した。また、同様の方法を用いて、4種類のヒトNSCLC細胞（H23、H441、H520及びH522-T1）に対するエリブリンメシル酸塩とカルボプラチンの併用効果を評価した。
エリブリンメシル酸塩及びドセタキセルは、ともに4種類のヒト乳癌細胞の増殖を抑制し、そのIC_{50}値はそれぞれ0.2～1nmol／L及び0.4～2.5nmol／Lであった。また、併用時のCombination Index（CI：併用指数）の計算結果から、エリブリンメシル酸塩とドセタキセルの併用効果はほぼ相加的（MDA-MB-468細胞のみ相加作用～弱い拮抗作用）であることが示された。一方、エリ

ブリンメシル酸塩とカルボプラチンも、ともに4種類のヒトNSCLC細胞の増殖を抑制し、そのIC_{50}値はそれぞれ0.6～7.8nmol／L及び4453～50000nmol／Lであった。しかしながら、併用時のCIの計算結果から、エリブリンメシル酸塩とカルボプラチンの併用効果については細胞株によって異なり、相加作用（H23及びH522-T1細胞）、相加作用～弱い拮抗作用（H441細胞）あるいは弱い拮抗作用（H520細胞）が認められた[8)]。

4種類のヒト乳癌細胞に対するエリブリンメシル酸塩とドセタキセルの併用効果

細胞	エリブリンメシル酸塩（IC_{50}、nmol/L）	ドセタキセル（IC_{50}、nmol/L）	エリブリンメシル酸塩：ドセタキセルの配合比	Combination Index（CI）[a]					平均CI
				ED_{10}	ED_{30}	ED_{50}	ED_{70}	ED_{90}	
MDA-MB-231	1	2.5	1：2.5	0.9	1.0	1.1	1.2	1.4	1.1
MDA-MB-435	0.2	0.6	1：3	1.1	1.0	0.9	0.9	0.8	0.9
MDA-MB-435	0.2	1.2[b]	1：6	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1	1.1
MDA-MB-468	0.3	2	1：6.7	1.3	1.3	1.2	1.3	1.2	1.3
HCC1806	0.3	0.4	1：1.3	1.4	1.2	1.0	0.9	0.9	1.1

[a] 異なったeffective doses（EDs）におけるCI値を示す。効果の判定にはED_{50}でのCI値及び平均CI値を用い、CI値が0.5未満の場合は相乗作用、0.5～0.8の場合は弱い相乗作用、0.8～1.2の場合は相加作用、1.2～1.5の場合は弱い拮抗作用、1.5より大きい場合は拮抗作用があると判定した。
各値はMDA-MB-231については3回の実験、MDA-MB-435、MDA-MB-468及びHCC1806については2回の実験の平均値を示す。
[b] IC_{50}値の2倍の濃度を使用

4種類のヒトNSCLC細胞に対するエリブリンメシル酸塩とカルボプラチンの併用効果

細胞	エリブリンメシル酸塩（IC_{50}、nmol/L）	カルボプラチン（IC_{50}、nmol/L）	エリブリンメシル酸塩：カルボプラチンの配合比	Combination Index（CI）[a]					平均CI
				ED_{10}	ED_{30}	ED_{50}	ED_{70}	ED_{90}	
H23	1.9	4453	1：2375	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
H441	2.5	50000	1：20000	1.6	1.2	1.1	1.1	1.4	1.3
H520	0.6	15625	1：25000	1.2	1.4	1.5	1.6	1.9	1.5
H522-T1	7.8	31250	1：4000	1.3	1.1	0.9	0.9	0.7	1.0

[a] 異なったeffective doses（EDs）におけるCI値を示す。効果の判定にはED_{50}でのCI値及び平均CI値を用い、CI値が0.5未満の場合は相乗作用、0.5～0.8の場合は弱い相乗作用、0.8～1.2の場合は相加作用、1.2～1.5の場合は弱い拮抗作用、1.5より大きい場合は拮抗作用があると判定した。
各値はH23については3回の実験、H441、H520及びH522-T1については2回の実験の平均値を示す。

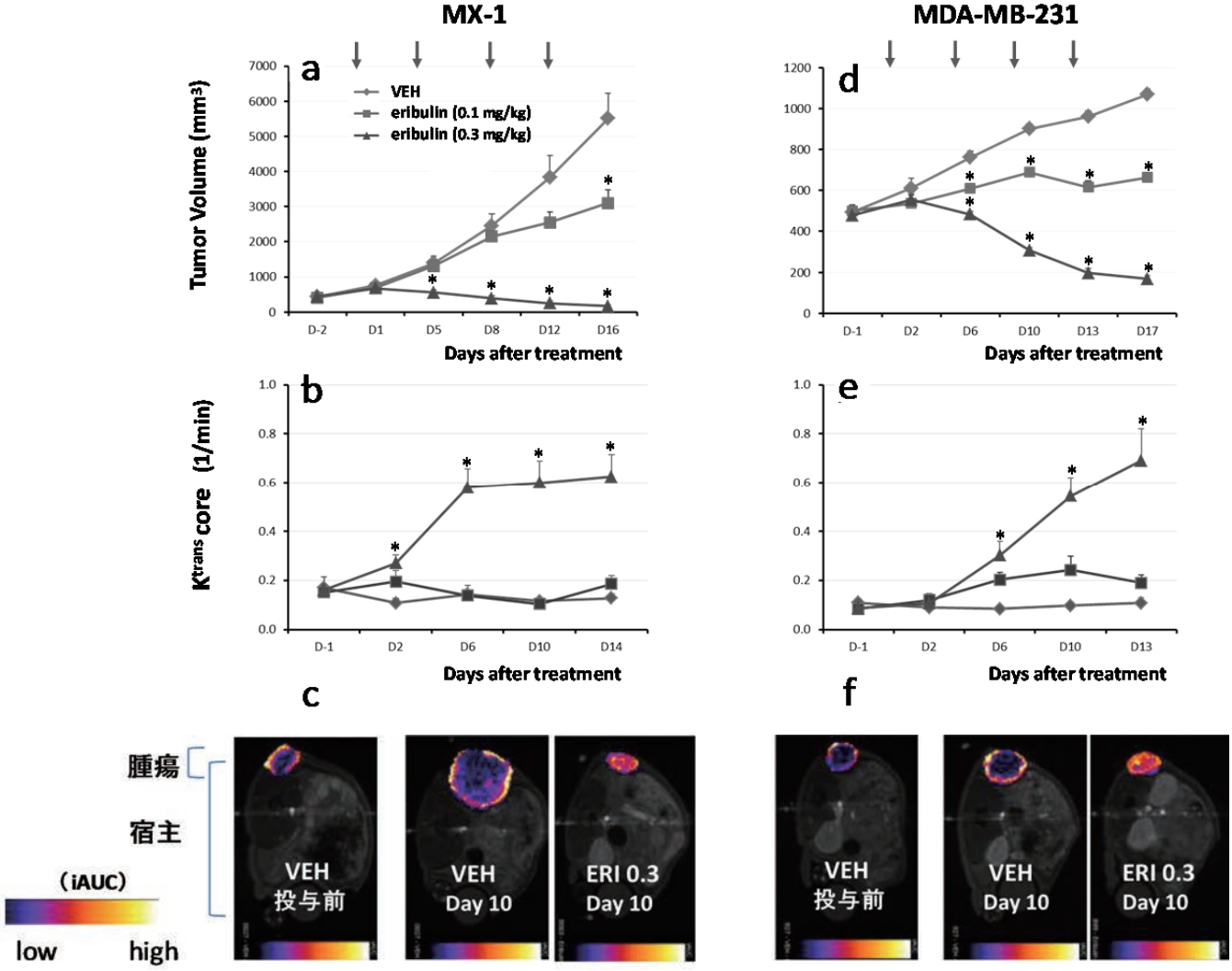
5）ヒト乳癌細胞皮下移植モデルにおける腫瘍組織の血液循環に対するエリブリンメシル酸塩の改善作用（*in vivo*）

ヒト乳癌細胞皮下移植ラットモデルでのダイナミック造影核磁気共鳴画像法による解析

MX-1及びMDA-MB-231ヒト乳癌細胞を無胸腺ラットに皮下移植したモデルにおいてエリブリンメシル酸塩の腫瘍組織の血液循環に対する作用について、ダイナミック造影核磁気共鳴画像法（DCE-MRI）を用いて非侵襲的に検討した。

MX-1及びMDA-MB-231の両移植モデルにおいてエリブリンメシル酸塩（0.1、0.3mg／kg）の4日毎1回計4回（Q4D×4）静脈内投与（Day0～Day15）は腫瘍増殖抑制作用を示し、0.3mg／kg投与群では腫瘍縮小がみられた（図a、d）。両移植モデルにおいて血液造影剤をラットに尾静注後、核磁気共鳴により腫瘍内の造影剤の濃度推移を解析し、腫瘍内の血流量、血管表面積、血管透過性の指標として「血管から組織への造影剤の容量移行定数：K^{trans}」及び「腫瘍内造影剤濃度－時間曲線下面積：iAUC（initial area under the contrast agent concentration-time curve）」を求めた。K^{trans}及びiAUCはともに、腫瘍内の血流量、血管表面積、血管透過性を反映する。図b、eに示すようにエリブリンメシル酸塩（0.3mg／kg）は腫瘍中心部におけるK^{trans}値を増加させた。MX-1

移植モデルでは 0.3mg／kg でDay2 以降増加がみられ、Day14 で媒体対照の約 5 倍に達した。MDA-MB-231 移植モデルではDay6 以降増加がみられ、Day13 では媒体対照の約 6 倍に達した。



ヒト乳癌細胞皮下移植ラットモデルにおけるエリブリンメシル酸塩の腫瘍増殖抑制作用及び腫瘍部血液循環（K^{trans} core）に対する作用

a, b, c：MX-1 移植モデル　　d, e, f：MDA-MB-231 移植モデル

各モデルにおいてエリブリンメシル酸塩はDay0 より Q4D×4（4 日毎 1 回計 4 回）静脈内投与した。

腫瘍体積（a, d）及び腫瘍中心部におけるK^{trans} core（b, e）は平均値±標準誤差（n＝4～6）を示す。腫瘍部核磁気共鳴画像（c, f）は腫瘍部分の各単位体積におけるiAUC値（黄：高値～青：低値）を表し、各群の代表的な画像を示す。VEH＝媒体対照、eribulin＝エリブリンメシル酸塩、ERI0.3＝エリブリンメシル酸塩（0.3mg／kg）、iAUC＝腫瘍内造影剤濃度－時間曲線下面積、K^{trans} core＝血管から組織への造影剤の容量移行定数．　*：$P<0.05$（各時点における媒体対照群との比較；Dunnettの多重比較検定）

核磁気共鳴画像（図c、f）が示すように、両移植モデルともに投与前の腫瘍及び媒体対照群の腫瘍では、iAUC値はほとんど腫瘍増殖の周辺部でのみ高値（黄～赤）であり、腫瘍中心の大部分では血液循環が少ないことが示された。一方、両移植モデルともにエリブリンメシル酸塩（0.3mg／kg）投与群（Day10）ではiAUC値は腫瘍中心部を含む全体で高値を示した。以上の結果よりエリブリンメシル酸塩は血液が比較的到達しにくい腫瘍中心部においても、周辺部と同程度にまで血液循環を改善させる作用があり、この効果は本薬の投与期間中持続することが示された。MX-1 及びMDA-MB-231 移植マウスモデルにおける血管の免疫染色から、主として腫瘍内微小血管数の増加が血液循環の改善に寄与していることが示唆されている。腫瘍部血液循環の改善はSK-LMS-1 ヒト平滑筋肉腫（悪性軟部腫瘍）細胞を無胸腺マウスに皮下移植したモデルでも示されている。

参考：

上述の内容はFunahashiらの報告にも記載されている[40]。

エリブリンメシル酸塩の腫瘍組織での血液循環改善作用は臨床においても示唆されている。Uedaらは局所進行性乳癌患者（14例、stage Ⅲ／Ⅳ）のエリブリンメシル酸塩（1.4mg／m^2静脈内投与）治療群において、投与7日後の腫瘍組織の酸素飽和度が有意に上昇することを腫瘍組織の拡散光イメージング解析から明らかにしており、腫瘍内でうっ血している血液の流出が改善するためと説明している。また、Kashiwagiらは局所進行性あるいは転移性乳癌患者の腫瘍組織におけるcarbonic anhydrase 9（CA9、低酸素応答のマーカー分子）の発現変化を調べ、エリブリンメシル酸塩治療によってCA9の発現が低下した群（即ち腫瘍の低酸素状態が改善されたと考えられる群）では、CA9発現が低下しなかった群と比べて有意に奏効率が高かったことを報告している。低酸素状態の緩和は低酸素応答による癌細胞悪性化の抑制に繋がることを考慮すると、これらの報告は、エリブリンメシル酸塩の腫瘍組織での血液循環改善作用が、低酸素状態の緩和によって本薬の抗腫瘍効果に寄与している可能性を示している[38),41)]。

6）エリブリンメシル酸塩の各種ヒトがん細胞皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果（*in vivo*）

無胸腺マウスを用いた各種ヒトがん細胞皮下移植モデル（MDA-MB-435[¶]、MX-1及びUSIO-BCA-1乳癌細胞、SK-LMS-1平滑筋肉腫細胞、HT-1080線維肉腫細胞、A673ユーイング肉腫細胞、PANC-1膵臓癌細胞、NCI-H82小細胞肺癌細胞、NCI-H322M及びNCI-H522 NSCLC細胞、SR475頭頸部癌細胞、U251神経膠芽腫細胞、COLO205大腸癌細胞、NIH：OVCAR-3卵巣癌細胞、LOX黒色腫細胞及びSW872脂肪肉腫細胞）におけるエリブリンメシル酸塩の抗腫瘍活性を評価した。投与スケジュールは、1日1回の5日間投与：Q1D×5、同投与スケジュールの2週間投与：Q1D×5［×2 weeks］、2日ごと、週3回の3週間投与：Q2D×3［×3 weeks］、同投与スケジュールの4週間投与：Q2D×3［×4 weeks］、4日ごとの3回投与：Q4D×3、4日ごとの4回投与：Q4D×4、週1回の2週間投与：Q7D×2及び週1回の3週間投与：Q7D×3；静脈内投与あるいは腹腔内投与、のいずれかとした。これらの試験において、エリブリンメシル酸塩は、それぞれのモデル及び投与スケジュールでの最大耐量（MTD）及びそれよりも低い用量（0.05～3.5mg／kg）で、腫瘍の増大抑制から縮小及び無再発生存までを含む明らかな抗腫瘍活性を示した[4),13),14)]。

エリブリンメシル酸塩のヒトがん細胞皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果

ヒトがん細胞の種類	投与量（mg/kg）/（投与経路）	投与スケジュール（投与開始日）	抗腫瘍活性
MDA-MB-435[¶]乳癌細胞	4.5、9.0（総投与量）（iv）	Q1D×5、Q2D×3［×3 weeks］、Q4D×3、Q7D×3 移植後14日目	総投与量が4.5mg/kgのQ1D×5（0.9mg/kg）投与群及び総投与量が9.0mg/kgの全ての投与スケジュール群では、忍容性に問題が示された。総投与量が4.5mg/kgのQ2D×3［×3 weeks］（0.5mg/kg）、Q4D×3（1.5mg/kg）及びQ7D×3（1.5mg/kg）投与群では忍容性に問題はなく、顕著な抗腫瘍活性（腫瘍完全退縮）を示し、移植後157日目においても、それぞれ80、70及び70％の動物が無再発生存の状態を維持していた（各群10例使用）。（詳細については、7）MDA-MB-435ヒト乳癌細胞皮下移植マウスにおけるエリブリンメシル酸塩の抗腫瘍効果 －各種投与スケジュールによる抗腫瘍効果の比較－（*in vivo*）参照。）
	0.12、0.18、0.27、0.4（iv）	Q4D×3 移植後13日目	全ての投与量群において、対照群に対する有意な腫瘍増殖阻害（腫瘍増殖遅延）作用が示され（$p<0.0001^{d}$）、忍容性にも問題はなかった。0.27及び0.4mg/kg投与群では、それぞれ10例中、6及び9例の腫瘍完全退縮が認められた。0.4mg/kg投与群では、実験終了時点において無再発生存が1例観察された。

ヒトがん細胞の種類	投与量（mg/kg）/（投与経路）	投与スケジュール（投与開始日）	抗腫瘍活性
MX-1 乳癌細胞	0.2、0.4、0.8、1.6 （iv）	Q4D×4 移植後10日目	0.4、0.8及び1.6mg/kg投与群において、対照群に対する有意な腫瘍増殖阻害（腫瘍増殖遅延）作用が示された（$p<0.001^{d}$）。また、全ての投与量群において忍容性に問題はなかった。0.4、0.8及び1.6mg/kg投与群では、それぞれ10例中、4、10及び10例で完全な腫瘍退縮が観察され、実験終了時点（移植後88日目）においても、それぞれ2、6及び5例が無再発生存の状態を維持していた。
USIO-BCA-1 乳癌細胞	0.2、0.4、0.8、1.6 （iv）	Q4D×4 移植後19日目	0.4、0.8及び1.6mg/kg投与群において、対照群に対する有意な腫瘍増殖阻害（腫瘍増殖遅延）作用が示された（$p<0.05^{d}$）。また、全ての投与量群において忍容性に問題はなかった。1.6mg/kg投与群では、10例中5例で完全な腫瘍退縮が観察され、実験終了時点（移植後91日目）において、1例が無再発生存の状態を維持していた。
SK-LMS-1 平滑筋肉腫細胞	0.19、0.38、0.75、1.5 （iv）	Q7D×2 移植後7日目	0.75及び1.5mg/kg投与群で有意な腫瘍増殖阻害（腫瘍増殖遅延）作用が示された（$p<0.05^{f}$）。全ての投与群で忍容性に問題はなかった。
HT-1080 線維肉腫細胞	1.27、1.69、2.25、3.0、4.0 （iv）	Q4D×3 移植後16日目	MTDは1.69mg/kgであった。1.27及び1.69mg/kg投与群では、腫瘍重量は投与前以下に減少し、それぞれ10例中、9例及び6例の無再発生存が観察された。
A673 ユーイング肉腫細胞	0.875、1.75、3.5 （iv）	Q7D×2 移植後8日目	全ての投与群で対照群に対する有意な腫瘍増殖阻害作用（実験終了時点の腫瘍重量減少）が示され（$p<0.05^{g}$）、その作用は用量依存的であった。0.875、1.75、3.5mg/kg投与群でそれぞれ6例中1、2及び1例の腫瘍完全退縮が認められた。全ての投与群で忍容性に問題はなかった。
PANC-1 膵臓癌細胞	0.4、0.53、0.71、0.95、1.27、1.69、2.25、3.0、4.0 （iv）	Q4D×3 移植後14日目	MTD（1.27mg/kg）以下の投与量群において、対照群に対する有意な腫瘍増殖阻害（腫瘍増殖遅延）作用が示された（$p<0.0001^{a}$）。
NCI-H82 小細胞肺癌細胞	0.54、0.71、0.96、1.27、1.70 （iv）	Q4D×3 移植後17日目	全ての投与量群において、対照群に対する有意な腫瘍増殖阻害作用（実験終了時点の腫瘍重量減少）が示され（$p<0.0001^{b}$）、忍容性（死亡率及び体重減少）にも問題はなかった。0.54、0.71、0.96、1.27及び1.70mg/kg投与群では、それぞれ10例中、1、4、5、4及び7例の腫瘍完全退縮が認められ、実験終了時点においても、それぞれ1、3、2、2及び3例の無再発生存が観察された。
NCI-H322M NSCLC細胞	0.2、0.4、0.8、1.6 （iv）	Q4D×4 移植後21日目	0.8及び1.6mg/kg投与群において、対照群に対する有意な腫瘍増殖阻害（腫瘍増殖遅延）作用が示された（$p\leq0.005^{c}$）。また、全ての投与量群において忍容性に問題はなかった。
NCI-H522 NSCLC細胞	0.2、0.4、0.8、1.6 （iv）	Q4D×4 移植後10日目	全ての投与量群において、対照群に対する有意な腫瘍増殖阻害（腫瘍増殖遅延）作用が示され（$p<0.001^{c}$）、忍容性にも問題はなかった。
SR475 頭頸部癌細胞	0.47、0.63、0.84、1.1、1.5 （iv）	Q2D×3 ［×3 weeks］ 移植後16日目	MTDは1.1mg/kgであった。0.84及び1.1mg/kg投与群において、対照群に対する有意な腫瘍増殖阻害（実験終了時点の腫瘍重量減少）作用が示された（$p<0.05^{e}$）。
U251 神経膠芽腫細胞	0.45、0.6、0.8 （iv）	Q2D×3 ［×3 weeks］ 移植後16日目	全ての投与量群において、対照群に対する有意な腫瘍増殖阻害（腫瘍増殖遅延）作用が示され（$p<0.0001^{d}$）、忍容性にも問題はなかった。実験終了時点において、0.45、0.6及び0.8mg/kgの各投与群で、それぞれ10例中、1、5及び4例の無再発生存が観察された。
COLO205 大腸癌細胞	0.125、0.5 （ip）	Q2D×3 ［×4 weeks］ 移植後13日目	0.5mg/kg投与群において、腫瘍の退縮と投与終了後の腫瘍の再増殖抑制が認められた。

ヒトがん細胞の種類	投与量（mg/kg）/（投与経路）	投与スケジュール（投与開始日）	抗腫瘍活性
NIH：OVCAR-3 卵巣癌細胞	0.125、0.25、0.5、1（iv）	Q2D×3［×3 weeks］移植後 40 日目	0.5 及び 1mg/kg 投与群において腫瘍の退縮が認められ、1mg/kg 投与群では 6 例中 2 例が投与終了時点（移植後 58 日目）で腫瘍が完全退縮し、移植後 89 日目まで無再発生存の状態を維持した。
LOX 黒色腫細胞	0.05、0.1、0.25、0.5（ip）	Q1D×5［×2 weeks］移植後 3 日目	0.05mg/kg 投与群において腫瘍増殖を 78％抑制（移植後 17 日目）し、さらに高用量（0.1、0.25 及び 0.5mg/kg）投与群では腫瘍増殖を完全に抑制した。
SW872 脂肪肉腫細胞	1.17、3.5（iv）	Q7D×2 移植 21 日後	全ての投与群において腫瘍の退縮を伴う有意な腫瘍増殖阻害が示され（媒体対照群に対して $p<0.0001$）、忍容性にも問題がなかった。

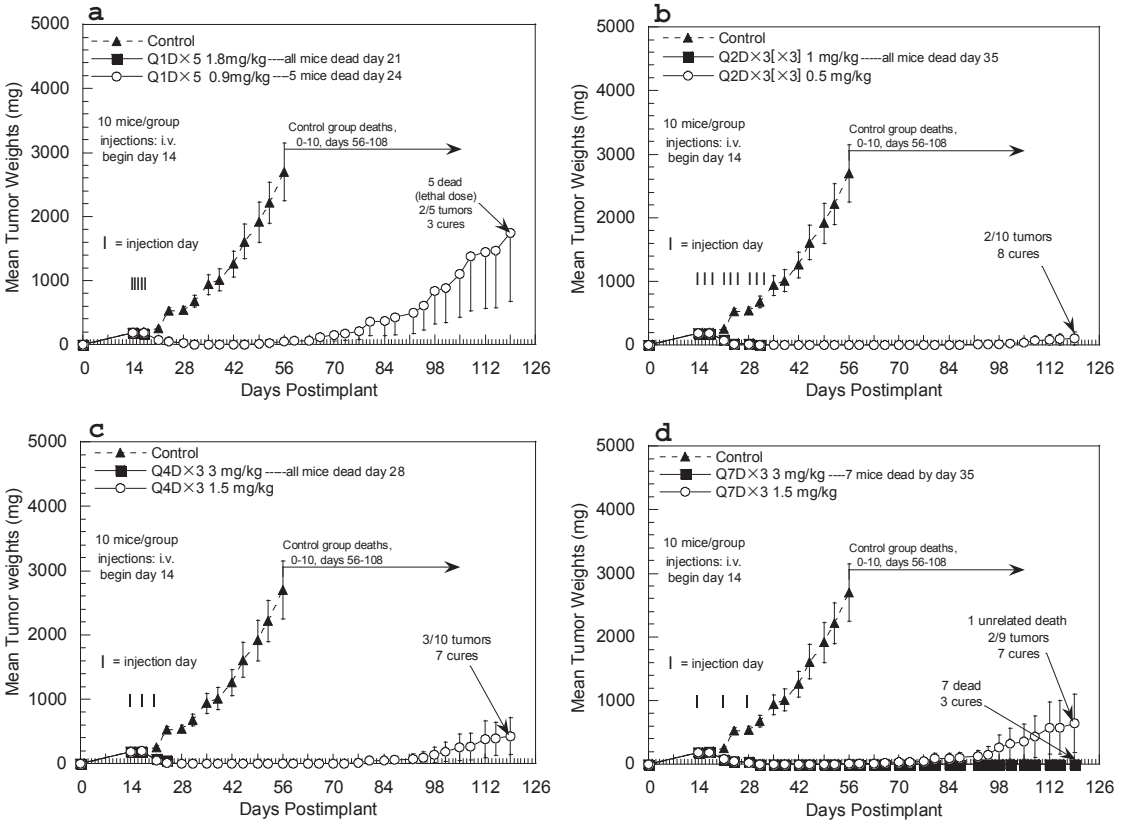
[a]：一元配置分散分析後Tukeyの多重比較検定、[b]：Mann-Whitney rank-sum検定、[c]：log-rank検定、
[d]：Mantel-Haenszel log-rank検定、[e]：Kruskal-Wallisの一元配置分散分析後Dunnの方法、
[f]：log-rank検定後Dunnettの多重比較検定、[g]：一元配置分散分析後Dunnettの多重比較検定
iv＝静脈内投与、ip＝腹腔内投与

7）MDA-MB-435[¶] ヒト乳癌細胞皮下移植マウスにおけるエリブリンメシル酸塩の抗腫瘍効果 ー各種投与スケジュールによる抗腫瘍効果の比較ー（*in vivo*）

MDA-MB-435 ヒト乳癌細胞皮下移植マウスを用いて、Q1D×5、Q2D×3［×3 weeks］、Q4D×3 及びQ7D×3 の投与スケジュール（静脈内投与）での抗腫瘍活性を比較検討した。エリブリンメシル酸塩の総投与量は 4.5 及び 9.0mg／kg とし、各投与スケジュールの各回投与量は投与回数に応じ等分割した用量とした（Q1D×5：0.9 及び 1.8mg／kg、Q2D×3［×3 weeks］：0.5 及び 1mg／kg、Q4D×3：1.5 及び 3mg／kg、Q7D×3：1.5 及び 3mg／kg）。エリブリンメシル酸塩の投与は、腫瘍組織皮下移植後 14 日目から開始した（各投与群：10 匹）。

エリブリンメシル酸塩は両投与量の全ての投与スケジュールで顕著な抗腫瘍活性（腫瘍消失）を示したが、総投与量が 4.5mg／kgのQ1D×5（0.9mg／kg）投与群及び総投与量が 9.0mg／kgの全ての投与スケジュール群では、忍容性（死亡率及び体重減少）に問題が示された。総投与量が 4.5mg／kgのQ2D×3［×3 weeks］(0.5mg／kg)、Q4D×3（1.5mg／kg）及びQ7D×3（1.5mg／kg）投与群では忍容性に問題はなかった。総投与量が 4.5mg／kgのQ2D×3［×3 weeks］、Q4D×3 及びQ7D×3 投与群では、生存した全ての皮下移植マウスで腫瘍消失が観察され、移植後 157 日目においても、それぞれ 80、70 及び 70％の動物が無再発生存の状態を維持していた。

投与スケジュールの比較については、Q1D×5（連続投与）が忍容性で劣ったが、他の 3 種の間歇投与は抗腫瘍活性と忍容性の両面で優れていた。これら 3 種の間歇投与の中で最も効果的な投与スケジュールは明確にはならなかったが、抗腫瘍活性については、腫瘍消失後の再発例の腫瘍増殖の程度も参考にした場合、Q2D×3［×3 weeks］＞Q4D×3＞Q7D×3 であり、毒性についてはQ2D×3［×3 weeks］＜Q7D×3＜Q4D×3＜＜Q1D×5 であることが示唆された[13)]。



エリブリンメシル酸塩投与によるMDA-MB-435ヒト乳癌細胞皮下移植マウスの腫瘍増殖阻害作用
ー各種投与スケジュールによる抗腫瘍効果の比較ー
各群10例を使用し、各値は平均値±標準誤差で示した。
a：Q1D×5（エリブリンメシル酸塩は腫瘍移植後14、15、16、17及び18日目に投与した。）、b：Q2D×3［×3 weeks］（エリブリンメシル酸塩は腫瘍移植後14、16、18、21、23、25、28、30及び32日目に投与した。）、c：Q4D×3（エリブリンメシル酸塩は腫瘍移植後14、18及び22日目に投与した。）、d：Q7D×3（エリブリンメシル酸塩は腫瘍移植後14、21及び28日目に投与した。）

8）37種類のヒト小児がん細胞移植モデルにおけるエリブリンメシル酸塩の抗腫瘍効果（*in vivo*）

NCIの小児非臨床試験プログラムとして、30種類のヒト小児固形がん（横紋筋肉腫、横紋筋様腫瘍、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍、髄芽細胞腫、上衣細胞腫、神経膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨芽細胞腫）のマウス皮下移植モデル、及び7種類のヒト小児急性リンパ性白血病細胞のマウス移植モデル（計37モデル）におけるエリブリンメシル酸塩（固形がん及び白血病モデルに対しそれぞれ1及び1.5mg／kg、Q4D×3［21日目から繰り返し］、腹腔内投与）の抗腫瘍活性を評価した。37種の移植モデル全てにおいて投与群の忍容性に問題はなかった。固形がん移植モデルでは全30株中26株（87%）で腫瘍増殖遅延（腫瘍体積が4倍化するまでの日数［T×4］の延長）がみられた。うち21株でT×4の投与群／対照群の比率（T／C）は＞2.0～7.1倍であった。また21株のうち15株で腫瘍消失がみられた。白血病細胞移植モデルでは7株全例で腫瘍増殖遅延（T×4の延長）がみられ、T／Cは3.7～8.4倍であった。また全株で腫瘍消失がみられた。

ヒト小児固形がんのうちのユーイング肉腫2株（EW8及びCHLA258）、横紋筋肉腫2株（Rh30R及びRh41）を用いた4モデルについては、さらにエリブリンメシル酸塩（0.25、0.5、1mg／kg）のQ4D×3［21日目から繰り返し］、及びエリブリンメシル酸塩（1mg／kg）のQ4D×2［21日目から繰り返し］の腹腔内投与も評価した。EW8移植モデル及びRh30R移植モデルは全ての用量、またCHLA258移植モデルでは、0.5及び1mg／kgで腫瘍消失がみられた。これらの移植モデルにおいて、1mg／kgでは［Q4D×3］×2及び［Q4D×2］×2の両レジメともにほぼ同じ効果（T×4）を示した。Rh41移植モデルでは全ての用量で腫瘍増殖遅延がみられたが、腫瘍消失には至らなかった[39]。

¶：MDA-MB-435 細胞：非臨床試験を実施した当時、MDA-MB-435 はヒト乳癌細胞株として知られていたが、その後の遺伝子解析により、ヒトメラノーマ細胞株であることが報告された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

1. 血中濃度の推移

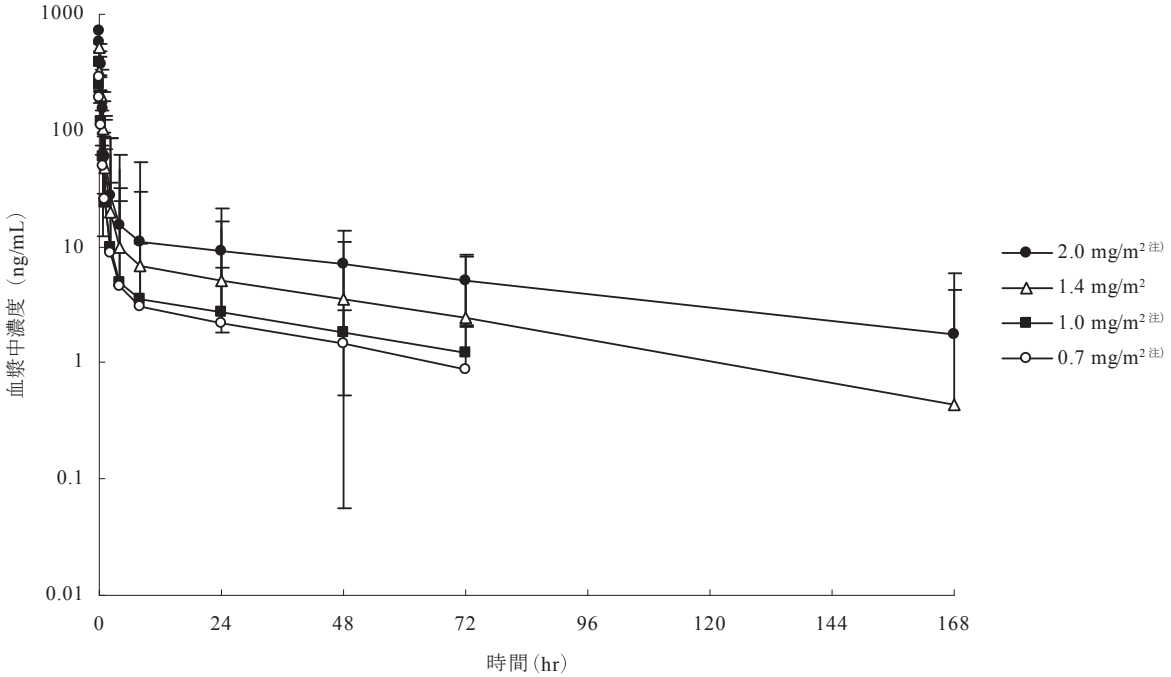
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）日本人固形がん患者

固形がん患者を対象に、第1サイクル第1日目に静脈内投与した際の平均血漿中濃度推移を図に示した。最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は投与量の増加に依存して高くなった。0.7[注)]、1.0[注)]、1.4及び2.0[注)]mg／m^2を第1サイクル第1日目及び第8日目に投与した際の薬物動態パラメータを表に示した[11)]。



第1サイクル第1日目にエリブリンメシル酸塩を投与した際の平均血漿中濃度推移
（算術平均値±標準偏差、n＝3、ただし1.4mg/m^2投与群のみn＝6）

第1サイクル第1日目投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ（単位）	エリブリンメシル酸塩投与量（例数）			
	0.7mg/m^2 注)（3例）	1.0mg/m^2 注)（3例）	1.4mg/m^2（6例）	2.0mg/m^2 注)（3例）
C_{max}（ng/mL）	288.5±43.0	380.6±52.9	519.4±107.2	717.6±104.3
AUC_{0-inf}（ng·hr/mL）	299.2±124.5	379.6±65.2	672.7±113.7	1370.1±282.2
$t_{1/2}$（hr）	36.4±11.2	42.9±10.9	39.4±8.3	59.9±13.4
CL（L/hr/m^2）	2.31±0.88	2.37±0.39	1.89±0.33	1.32±0.25
V_{ss}（L/m^2）	73.7±28.3	94.4±8.8	76.3±19.2	86.7±21.8

算術平均値±標準偏差

注）本剤の承認された用量は1.4mg/m^2である。

第1サイクル第8日目投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ（単位）	エリブリンメシル酸塩投与量（例数）			
	0.7mg/m² 注）（3例）	1.0mg/m² 注）（3例）	1.4mg/m²（5例）a）	2.0mg/m² 注）（0例）a）
C_{max}（ng/mL）	313.1±77.1	453.3±92.2	544.4±52.5	−
AUC_{0-inf}（ng·hr/mL）	335.8±96.2	417.7±73.5	698.5±128.8	−
$t_{1/2}$（hr）	37.8±11.3	36.7±4.3	38.6±5.2	−
CL（L/hr/m²）	1.97±0.67	2.17±0.42	1.82±0.34	−
V_{ss}（L/m²）	67.7±25.7	75.9±10.9	67.8±12.4	−

算術平均値±標準偏差

a）1.4mg/m² の1例及び2.0mg/m² の全例において、サイクル内投与基準を満たしていなかったため、第8日目投与を実施しなかった。

注）本剤の承認された用量は1.4mg/m² である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1）食事の影響

該当資料なし

2）併用薬の影響

（a）ケトコナゾール

外国人固形がん患者（10例）を対象に2期のクロスオーバー法を用いてエリブリンメシル酸塩単独投与時とケトコナゾール併用時の薬物動態を比較し、エリブリンメシル酸塩の薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響を検討した。ケトコナゾールは本剤のC_{max}、AUC、CL及び$t_{1/2}$に影響を及ぼさなかった[18]。

（b）リファンピシン

外国人固形がん患者（11例）に、リファンピシンを反復投与した後に本剤と併用投与した際に、エリブリンの薬物動態パラメータはリファンピシンの影響を受けなかった[19]。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはモデルインディペンデント解析を行った。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

0.01812±0.00301hr^{-1}〔エリブリンメシル酸塩として1.4mg／m² 投与時（日本人固形がん患者）〕[11]

(4) クリアランス

1.89±0.33L／hr／m²〔エリブリンメシル酸塩として1.4mg／m² 投与時（日本人固形がん患者）〕[11]

(5) 分布容積

76.3±19.2L／m²〔エリブリンメシル酸塩として1.4mg／m² 投与時（日本人固形がん患者）〕[11]

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

手術不能又は再発乳癌に対する承認申請時には、臨床薬理試験及び乳癌患者を対象とした第Ⅱ相試験1試験（外国211試験）のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した。269例の被験者、2729点のエリブリンの血漿中濃度データを用い、母集団薬物動態パラメータを推定し、エリブリンの薬物動態に及ぼす共変量について検討を行った。同様に悪性軟部腫瘍に対する効能・効果追加の申請の際には、臨床薬理試験、悪性軟部腫瘍患者を対象とした第Ⅱ相試験2試験（外国207試験、国内217試験）及び第Ⅲ相試験1試験（外国309試験）のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した。本解析では478例の被験者から経時的に得られた4566点のエリブリンの血漿中濃度データを用い、エリブリンの母集団薬物動態パラメータを推定し、エリブリンの薬物動態に及ぼす共変量について検討を行った。

(2) パラメータ変動要因

エリブリンの薬物動態は、一次速度で消失する3-コンパートメントモデルに適合した。母集団薬物動態解析により得られた最終モデルを以下に示す。また、両がん腫の最終モデルの薬物動態パラメータを表に示した。

乳癌患者及び悪性軟部腫瘍患者を主対象とした母集団薬物動態モデルの全てのパラメータに体重が共変量として組み入れられた。乳癌患者を主対象とした母集団薬物動態モデルのCLには、体重、アルブミン、アルカリホスファターゼ及びビリルビンが共変量として組み入れられたが、悪性軟部腫瘍患者を主対象とした母集団薬物動態モデルでは、アルカリホスファターゼは共変量とならなかった。乳癌患者を主対象とした母集団薬物動態モデルにおいて、Q2に関しては体重及び投与量が共変量となり、また、CLは体重の増加及びアルブミン濃度の増加により増加し、アルカリホスファターゼ及びビリルビンの増加により減少した。

また、両がん腫の母集団薬物動態モデルによって推定されたCLの母集団平均値は類似しており、がん腫によって薬物動態に大きな差はないと考えられた[15)]。

（乳癌患者を主対象とした母集団薬物動態モデル）

$$\mathrm{CL}=\left(\theta_1\bullet\left(\frac{\text{体重(kg)}}{70}\right)^{0.75}\bullet\left(\frac{\text{アルブミン(g/dL)}}{4}\right)^{\theta_7}\bullet\left(\frac{\text{アルカリホスファターゼ(IU/L)}}{100}\right)^{\theta_8}\bullet\left(\frac{\text{ビリルビン(mg/dL)}}{2}\right)^{\theta_9}\right)\bullet\exp(\eta_1)$$

$$\mathrm{VC}=\left(\theta_2\bullet\left(\frac{\text{体重(kg)}}{70}\right)\right)\bullet\exp(\eta_2)$$

$$\mathrm{Q2}=\theta_1\bullet\left(\frac{\text{体重(kg)}}{70}\right)^{0.75}\bullet\left(\frac{\mathrm{Dose}(\mu\mathrm{g})}{10000}\right)^{\theta_{10}}$$

$$\mathrm{VP1}=\left(\theta_4\bullet\left(\frac{\text{体重(kg)}}{70}\right)\right)\bullet\exp(\eta_3)$$

$$\mathrm{Q3}=\left(\theta_5\bullet\left(\frac{\text{体重(kg)}}{70}\right)^{0.75}\right)\bullet\exp(\eta_4)$$

$$\mathrm{VP2}=\left(\theta_6\bullet\left(\frac{\text{体重(kg)}}{70}\right)\right)\bullet\exp(\eta_5)$$

θ_1～θ_{10}はそれぞれの母集団推定値、η_1～η_5は個体間変動を示す。

母集団薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）		母集団平均値（SE*）	%CV個体間変動（SE*）	%CV時期間変動（SE*）
CL（L/hr） アルブミン アルカリホスファターゼ ビリルビン	θ_1 θ_7 θ_8 θ_9	2.48（10.7） 1.02（17.3） −0.142（35.0） −0.203（28.3）	45.61（13.5）	13.89（31.6）
VC（L）	θ_2	4.08（4.1）	42.31（28.0）	NE
Q2（L/hr） 投与量	θ_3 θ_{10}	6.22（31.7） 0.497（38.8）	NE	NE
VP1（L）	θ_4	2.54（8.2）	34.64（47.0）	NE
Q3（L/hr）	θ_5	6.27（4.0）	49.30（23.8）	NE
VP2（L）	θ_6	113（3.7）	41.71（19.8）	12.24（47.7）
残差変動（%CV）		20.4（6.0）		

*SEは%CVで示した。
NE-Not Estimated

（悪性軟部腫瘍患者を主対象とした母集団薬物動態モデル）

$$CL=\left(\theta_1\bullet\left(\frac{体重(kg)}{67}\right)^{0.75}\bullet\left(\frac{アルブミン(g/dL)}{4}\right)^{\theta_7}\bullet\left(\frac{ビリルビン(mg/dL)}{0.5}\right)^{\theta_8}\right)\bullet\exp(\eta_1)$$

$$VC=\left(\theta_2\bullet\left(\frac{体重(kg)}{67}\right)\right)\bullet\exp(\eta_2)$$

$$Q2=\theta_3\bullet\left(\frac{体重(kg)}{67}\right)^{0.75}$$

$$VP1=\left(\theta_4\bullet\left(\frac{体重(kg)}{67}\right)\right)$$

$$Q3=\left(\theta_5\bullet\left(\frac{体重(kg)}{67}\right)^{0.75}\right)\bullet\exp(\eta_3)$$

$$VP2=\left(\theta_6\bullet\left(\frac{体重(kg)}{67}\right)\right)\bullet\exp(\eta_4)$$

θ_1～θ_8はそれぞれの母集団推定値、η_1～η_4は個体間変動を示す。

母集団薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）		母集団平均値（SE*）	%CV個体間変動（SE*）
CL（L/hr） アルブミン ビリルビン	θ_1 θ_7 θ_8	2.83（2.72） 0.693（27.8） −0.129（37.1）	48.0（9.78）
VC（L）	θ_2	4.06（2.73）	21.9（34.8）
Q2（L/hr）	θ_3	2.15（9.35）	NE
VP1（L）	θ_4	1.97（6.60）	NE
Q3（L/hr）	θ_5	5.26（3.12）	49.5（13.1）
VP2（L）	θ_6	101（2.64）	35.4（25.6）
残差変動（%CV）		45.3（8.78）	

*SEは%CVで示した。
NE-Not Estimated

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

（参考：マウス）

エリブリンメシル酸塩をマウスに単回静脈内投与したところ、脳内エリブリンのAUCは血漿中の約1／10であった。脳移行性は低く、P-糖タンパク質（P-gp）による汲み出し機構の寄与が示唆されている[21]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

（参考：ラット）

ラットの胚・胎児発生毒性試験で催奇形性が確認されたことから、エリブリンあるいは代謝物が胎盤を透過して胎児に移行すると考えられた。

(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

（参考：*in vitro*）

Caco-2細胞において、エリブリンはP-gpを介したジゴキシン輸送を濃度依存的に阻害したが、そのIC_{50}は10μmol／L以上と推定されている[22]。

（参考：ラット）

アルビノラット（Sprague Dawley）に^{14}C標識エリブリン酢酸塩を静脈内投与した場合、放射能は広く組織に分布し、肺、膀胱、腎臓、及び肝臓で高い放射能濃度がみられた。有色ラット（Long Evans）に投与した場合、放射能とメラニン色素含有組織との特異的な結合はみられなかった[23]。

雄性SDあるいはLEラットに^{14}C標識エリブリン酢酸塩（0.75mg/kg）を単回静脈内投与した際の組織中放射能濃度

	放射能濃度（μg equiv/g）						
	アルビノラット					有色ラット	
組織/臓器	5分	30分	6時間	1日	7日	5分	7日
血液（心臓内）	1.176	0.174	0.060	0.021	BQL	1.040	BQL
骨髄	1.839	1.598	1.660	1.075	0.050	1.934	0.047
脾臓	2.929	2.798	2.178	1.274	0.184	3.007	0.215
胆汁（胆管内）	92.046	1.459	1.373	0.866	0.287	177.588[a]	0.322
腎皮質	6.439	1.911	0.710	0.312	0.058	2.285	0.049
腎髄質	5.412	2.845	1.183	0.423	0.018	2.454	0.023
肝臓	4.039	0.773	0.539	0.468	0.091	4.169	0.090
膀胱	1.084	7.637	2.555	0.647	0.022	3.804	0.017
大脳	0.017	0.020	BQL	BQL	BQL	0.049	BQL
小脳	0.023	0.016	BQL	BQL	BQL	0.031	BQL
脊髄	0.028	0.015	0.021	BQL	BQL	0.049	BQL
唾液腺	2.288	1.862	1.389	0.597	BQL	2.088	0.019

	放射能濃度（μg equiv/g）						
	アルビノラット					有色ラット	
組織/臓器	5分	30分	6時間	1日	7日	5分	7日
甲状腺	1.872	2.541	1.573	1.075	0.056	1.735	0.047
白色脂肪	0.137	0.021	0.261	BQL	BQL	BQL	BQL
皮膚（白色）	0.833	0.428	0.373	0.283	0.036	0.553	0.071
皮膚（有色）	NA	NA	NA	NA	NA	0.686	0.040
精巣	0.088	0.065	0.074	0.054	0.087	0.143	0.086
骨	0.150	0.118	0.107	0.019	BQL	0.090	BQL
心臓	1.595	1.378	0.912	0.330	0.013	1.472	0.018
骨格筋	0.792	1.072	0.519	0.410	0.048	0.524	0.040
肺	2.555	1.258	0.956	0.318	0.014	2.204	0.018
胃（胃粘膜）	1.316	2.365	0.531	0.343	BQL	0.892	0.021
小腸	1.256	1.725	0.606	0.341	0.025	0.887	0.037
大腸	1.500	1.041	0.747	0.341	0.021	1.836	0.026
眼、ブドウ膜	0.718	0.484	0.256	0.128	BQL	0.673	0.069
眼、レンズ	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

各値は1例の数値を示す。
BQL：定量限界未満
NA：該当せず
[a]定量上限値（ULOQ）を超えた値。

(6) 血漿蛋白結合率

*In vitro*試験において、エリブリンの100、500及び1000ng／mLにおけるヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ65.07±3.79、48.92±13.24及び50.03±6.90%であった[20]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

（参考）外国人データ

固形がん患者6例に^{14}C標識体を単回静脈内投与したとき、血漿中の放射能の大部分が未変化体であった。また、投与後168時間までに尿糞中に排泄された放射能の78.6%が未変化体であった[24]。

（参考）

ヒト肝ミクロソーム等を用いた代謝実験で、エリブリンはほとんど代謝を受けなかった。わずかではあるものの、CYP3A4による代謝で4種の代謝物が生成したが、代謝部位は明らかとなっていない[25]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソームにおいて、エリブリンは若干の代謝を受け、相対的にはCYP3A4の寄与が大きく、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C18、CYP3A5及びUGT2B7も若干ながら関与していると思われた[25]。

(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

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に糞中に排泄される。

（参考：ラット）

ラットで胆汁排泄がみられた[26]。

(2) 排泄率

固形がん患者（6例）に2mgの^{14}C-エリブリン酢酸塩を2～5分で単回静脈内投与したところ、投与終了168時間後までに、投与した放射能が尿中に8.9%、糞中に77.6%、合計86.5%排泄された。投与量に対する未変化体の排泄率は、尿中に8.1%、糞中に61.3%、合計68.0%であった。総放射能の排泄率との比較から、排泄された総放射能の78.6%が未変化体であることが明らかとなった[24]。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

P-糖たん白質（P-gp）欠損マウスのクリアランスは野生型マウスよりも小さく、経口投与時のバイオアベイラビリティは野生型よりも大きかった。ラットのバイオアベイラビリティはほぼゼロに近いものの、P-gp阻害剤であるシクロスポリンを前投与（経口）することで、約20%まで増加した。以上のことから、エリブリンはP-gpの基質となることが示唆された。

Caco-2細胞において、エリブリンはP-gpを介したジゴキシン輸送を濃度依存的に阻害したが、そのIC_{50}は10μmol／L以上と推定され、P-gp輸送に対する阻害活性は弱いと思われた。

トランスポーターを発現している細胞若しくは細胞から調製した膜小胞において、エリブリンは、乳癌耐性タンパク（BCRP）、胆汁酸移送ポンプ（BSEP）、多剤・毒性化合物排出（MATE）1、多剤耐性関連タンパク質（MRP）2及び4、有機アニオントランスポーター（OAT）1及び3、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及び1B3、並びに有機カチオントランスポーター（OCT）1及び2の基質ではないことが示唆された。また、エリブリンはBCRP、BSEP、MATE1、MRP2及び4、OAT1及び3、並びにOCT1及び2に対して阻害効果を示さなかった。OATP1B1及び1B3をわずかに阻害したが、それらのIC_{50}値は10μmol／Lより大きいと推定され、阻害効果は弱いことが示唆された。

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

(1) 腎機能障害患者（外国人における成績）

固形がん患者19例の腎機能をクレアチニンクリアランスによって、正常（≧80mL／min）、中等度腎機能障害（30-50mL／min）及び重度腎機能障害（15-＜30mL／min）に分類し、それぞれ本剤を1.4mg／m^2、1.4mg／m^2及び0.7mg／m^2投与した際の薬物動態パラメータにおいて、腎機能の低下に伴い半減期は変化しないものの、クリアランスの低下、AUC（投与量補正時）の増加及びC_{max}（投与量補正時）の増加が認められた[17]。

（「Ⅷ.-6.-(2) 腎機能障害患者」の項参照）

腎機能正常患者及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

	正常 （N＝6）	中等度 （N＝7）	重度 （N＝6）
用量（mg/m^2）	1.4	1.4	0.7
C_{max}（ng/mL/mg）注）	109±50.4	140±51.6	236±176
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng･hr/mL/mg）注）	408±224	595±299 a)	575±232
$t_{1/2}$（hr）	43.4±15.3	43.9±10.9 a)	38.7±12.5
CL（L/hr）	3.13±1.65	2.07±1.03 a)	2.01±0.88
V_{ss}（L）	144±73.7	86.5±32.7 a)	66.6±26.8

注）エリブリン 1mgあたりに補正した数値を示す。
a）n＝6

(2) 肝機能障害患者（外国人における成績）

固形がん患者 18 例の肝機能をChild-Pugh分類によって、正常、軽度肝機能障害（Child-Pugh A）及び中等度肝機能障害（Child-Pugh B）に分類し、それぞれ本剤を 1.4mg／m^2、1.1mg／m^2 及び 0.7mg／m^2 投与した際の薬物動態パラメータにおいて、肝機能の低下に伴いクリアランスの低下、半減期の延長、AUC（投与量補正時）の増加及びC_{max}（投与量補正時）の増加が認められた[16]。
（「Ⅷ.-6.-(3) 肝機能障害患者」の項参照）

肝機能正常患者及び肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

	正常 （N＝6）	Child-Pugh A （N＝7）	Child-Pugh B （N＝5）
用量（mg/m^2）	1.4	1.1	0.7
C_{max}（ng/mL/mg）注）	72.0±20.2	83.9±28.5	100±46.2
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng･hr/mL/mg）注）	229±58.3	420±175.4	646±412.6
$t_{1/2}$（hr）	36.1±8.65	41.1±12.73	65.9±18.50
CL（L/hr）	4.57±0.959	2.75±1.094	2.06±1.028
V_{ss}（L）	166±50.1	113±29.1	149±81.5

注）エリブリン 1mgあたりに補正した数値を示す。

(3) 高齢者

高齢者を対象とした試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果から、高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）でクリアランス（CL）の推定値に差は認められなかった[15]。
（「Ⅷ.-6.-(8) 高齢者」の項参照）

11. その他

該当しない

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

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分な対応が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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照し、適応患者の選択を慎重に行うこと。［2.1、8.1、9.1.1、9.2、9.3、9.8、11.1.1 参照］

（解説）

1.1 患者の安全確保並びに本剤の適正使用の推進のために、抗悪性腫瘍剤における一般的な注意喚起として設定した。

1.2 国内及び外国臨床試験において、高頻度で骨髄抑制が発現しており、また重篤な症例も報告されていることから、血液検査の実施や十分な観察を促すために設定した。

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 高度な骨髄抑制のある患者
［骨髄抑制を悪化させる可能性がある。］［1.2 参照］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

（解説）

2.1 国内及び外国臨床試験において、高頻度で骨髄抑制が発現しており、既存の骨髄抑制を悪化させる可能性があることから設定した。

2.2 重篤な過敏症が発現する可能性があることから設定した。

2.3 ラットを用いた胚・胎児発生試験において、吸収胚の増加、胎児体重の減少、胎児の外表及び内部器官形態異常がみられ、本剤の催奇形性が示唆されていることから設定した。
（「Ⅷ.-6.-(5) 妊婦」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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」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 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。［1.2、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 QT間隔延長があらわれたとの報告があるので、投与開始前は心電図検査及び電解質検査を行うこと。本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4 参照］

8.4 間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査を行うなどして、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5 参照］

（解説）

8.1 国内及び外国臨床試験において、Grade 3 以上の好中球減少や白血球減少等の骨髄抑制及びそれに伴う感染が発現していることから、血液検査の実施や十分な観察を促すために設定した。
（「Ⅷ.-8.-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.2 国内及び外国臨床試験において、QT間隔延長が認められた症例が報告*されており、Grade 3 以上の症例や投与中止に至った症例も認められていることから設定した。

＊QT間隔延長については本剤投与以外の要因が考えられる症例が多く、非臨床安全性薬理試験ではQT間隔延長に対する本剤投与の影響は認められていない。

8.3「Ⅷ.-8.-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

8.4「Ⅷ.-8.-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

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［1.2、8.1、11.1.1 参照］

（解説）

9.1.1 国内及び外国臨床試験において、高頻度で骨髄抑制が発現しており、既存の骨髄抑制を悪化させる可能性があることから設定した。
（「Ⅷ.-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤のAUCが増加する傾向がある。［1.2、16.6.1 参照］

（解説）

腎機能障害患者では、本剤のAUCが増加する傾向がある。外国の腎機能障害患者に対する臨床試験にて、中等度、及び重度の腎機能障害患者のAUC（投与量補正後）が、腎機能正常患者と比較して、両群ともに 1.49 倍上昇したことから設定した。
（「Ⅶ.-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を有する患者に投与する場合は、減量を考慮すること。本剤のAUCが増加し、好中球減少の発現頻度が高くなる傾向がある。［1.2、16.6.2 参照］

（解説）

肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験並びに国内及び外国臨床試験における母集団薬物動態解析

の結果に基づき、十分な観察を促すために設定した。肝機能障害患者では、本剤のAUCが増加し、好中球減少の発現頻度が高くなる傾向がある。
（「Ⅶ.-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者
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。動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められている。

（解説）
ラット及びイヌでの反復投与試験において、精巣重量の減少、精上皮細胞の変性、精上皮細胞の減少、精巣上体の細残屑がみられていることから設定した。

(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。動物実験（ラット）で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。[2.3 参照]

（解説）
ラットを用いた胚・胎児発生試験において、吸収胚の増加、胎児体重の減少、胎児の外表及び内部器官形態異常がみられ、本剤の催奇形性が示唆されていることから設定した。本剤投与終了後、2ヵ月間（ヒトにおいて卵細胞が排卵されるまで期間である性周期）を目安に妊娠を避ける必要がある。
（「Ⅸ.-2.-(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

（解説）
ヒト若しくは動物実験での乳汁中への移行のデータは得られておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
小児等での使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多く、骨髄抑制や消化器症状等の副作用があらわれやすい。[1.2 参照]

（解説）
一般に高齢者では、肝機能や腎機能等の生理機能が低下していることから、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。
（「Ⅶ.-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

7. 相互作用

(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
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	併用により、骨髄抑制が増強するおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量又は休薬期間の延長を行うこと。	ともに骨髄抑制作用を有し、骨髄抑制が増強するおそれがある。

（解説）

抗悪性腫瘍剤若しくは放射線照射との併用により、骨髄抑制が増強するおそれがあることから設定した。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少（99.2%）、好中球減少（98.5%）、リンパ球減少（63.6%）、貧血（23.5%）、ヘモグロビン減少（21.2%）、発熱性好中球減少（12.1%）、血小板減少（9.1%）、赤血球減少（3.8%）、汎血球減少（頻度不明）等があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量や休薬等を行い、必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。Grade3 以上の白血球及び好中球減少の最低値は、ともに投与開始 14 日後（中央値）にあらわれ、最低値発現日からともに 7 日後（中央値）に回復した。［1.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 感染症（頻度不明）

敗血症、肺炎等があらわれることがある。

11.1.3 末梢神経障害（末梢性ニューロパチー）（28.0%）

観察を十分に行い、しびれ等の症状が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 肝機能障害（8.3%）［8.3 参照］

11.1.5 間質性肺炎（1.5%）［8.4 参照］

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

（解説）

11.1.1 国内及び外国臨床試験において、高頻度で骨髄抑制が発現しており、また重篤な症例も報告されていることから、血液検査の実施や十分な観察を促すために設定した。

11.1.2 国内及び外国臨床試験において、骨髄抑制に伴う感染症が発現しており、また重篤な症例も報告されていることから、十分な観察を促すために設定した。

11.1.3 国内及び外国臨床試験において発現しており、また外国臨床試験では重篤な症例も報告されていることから、十分な観察を促すために設定した。

11.1.4 国内及び外国臨床試験において発現しており、また外国臨床試験では重篤な症例も報告されていることから、十分な観察を促すために設定した。

11.1.5 頻度は低いものの、国内及び外国臨床試験において発現していることから、胸部X線検査等による十分な観察を促すために設定した。

11.1.6 国内及び外国の自発報告において、「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）」及び「多形紅斑」の重篤な症例が報告されていることから、十分な観察を促すため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	30%以上	5～30%未満	5%未満	頻度不明
血液			血小板増加	
消化器	悪心（40.2%）、口内炎（34.1%）	嘔吐、便秘、下痢、腹痛	口唇炎、口内乾燥、口の感覚鈍麻、流涎過多、歯痛、歯肉痛、歯周炎、舌炎、舌苔、嚥下障害、腹部不快感、消化不良、胃腸粘膜障害、胃炎、裂肛、肛門周囲痛	膵炎、粘膜の炎症
全身症状	疲労（34.1%）、発熱（31.1%）	倦怠感、浮腫	無力症、疼痛、インフルエンザ様疾患	
精神神経系		味覚異常、頭痛、めまい	同名性半盲、傾眠、不眠症、不安、感覚鈍麻、感覚障害	
代謝	食欲減退（34.8%）	血中アルブミン、カリウム、リンの低下、総コレステロールの上昇、耐糖能障害	血中ナトリウム、クロール、カルシウム、総蛋白、血糖の低下、血中リン、トリグリセリドの上昇	
筋骨格系		筋肉痛、関節痛	頸部痛、背部痛、肩径部痛、四肢痛、筋固縮、筋痙縮、関節炎、変形性関節症	骨痛
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛	呼吸困難、鼻出血、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道炎、胸膜炎、放射線性肺臓炎、発声障害、肺塞栓症、喀血、胸水	
皮膚	脱毛症（46.2%）	発疹	湿疹、蕁麻疹、そう痒症、光線過敏性反応、皮膚乾燥、皮膚筋炎	
肝臓		AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDHの上昇	総ビリルビンの上昇、脂肪肝	
循環器			動悸、血圧上昇、頻脈、心電図QT延長、心室性期外収縮	
泌尿器		蛋白尿、尿潜血	尿意切迫、BUN、血中クレアチニンの上昇、尿路感染、排尿障害、腎不全	
感覚器			結膜炎、眼の異常感、複視、眼脂、眼痛、眼乾燥、流涙増加、耳漏、耳鳴、白内障	
その他		CK、CRPの上昇、体重減少	注射部位反応（そう痒感等）、注射部位漏出、胸痛、口渇、過敏症、膣分泌物、血管炎、出血、ほてり、体重増加、不規則月経	

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈手術不能又は再発乳癌〉

副作用発現状況一覧

	承認時迄の状況							使用成績調査の累計						
調査施設数	22							314						
安全性解析対象例数	81							951						
副作用等の発現症例数	81							841						
副作用等の発現件数	917							3391						
副作用等の発現割合	100.00%							88.43%						
副作用等の種類	発現症例数（率（%））													
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade
感染症および寄生虫症	9	8	2	0	0	2 (2.47)	16 (19.75)	31	39	17	3	3	23 (2.42)	87 (9.15)
膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
口角口唇炎	1	2	0	0	0	0	3 (3.70)	0	2	0	0	0	0	2 (0.21)
菌血症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3 (0.32)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	1 (0.11)	5 (0.53)
結膜炎	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	2	4	0	0	0	0	6 (0.63)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
歯肉炎	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
帯状疱疹	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	0	2	0	0	0	0	2 (0.21)
感染	2	1	2	0	0	2 (2.47)	5 (6.17)	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2 (0.21)
髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
上咽頭炎	5	1	0	0	0	0	6 (7.41)	15	5	0	0	0	0	20 (2.10)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	4 (0.42)
骨髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
外耳炎	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2 (0.21)
歯周炎	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	1	1	0	0	0	0	2 (0.21)
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2 (0.21)
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2 (0.21)	2 (0.21)
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	3	2	8	0	0	8 (0.84)	13 (1.37)
術後創感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2 (0.21)
敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (0.11)	1 (0.11)
敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3 (0.32)	3 (0.32)
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.11)	1 (0.11)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2 (0.21)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2 (0.21)
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
好中球減少性感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2 (0.21)	2 (0.21)
肺感染	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1 (0.11)	3 (0.32)
軟部組織感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
細菌性腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
口腔ヘルペス	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	1	1	0	0	0	0	2 (0.21)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)

副作用等の種類	発現症例数（率（%））													
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	2 (0.21)	4 (0.42)
肝転移	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (0.11)	1 (0.11)
悪性新生物進行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
癌性リンパ管症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
癌疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
血液およびリンパ系障害	15	47	67	57	0	77 (95.06)	81 (100.00)	38	169	569	366	1	658 (69.19)	734 (77.18)
貧血	3	3	0	0	0	0	6 (7.41)	10	18	20	15	0	35 (3.68)	63 (6.62)
播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1 (0.11)	2 (0.21)
赤血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3	2	0	5 (0.53)	9 (0.95)
発熱性好中球減少症	0	0	11	0	0	11 (13.58)	11 (13.58)	0	0	64	9	0	73 (7.68)	73 (7.68)
顆粒球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
白血球減少症	1	19	51	9	0	60 (74.07)	80 (98.77)	12	101	367	113	0	480 (50.47)	593 (62.36)
リンパ球減少症	7	27	10	0	0	10 (12.35)	44 (54.32)	4	18	126	27	0	153 (16.09)	175 (18.40)
好中球減少症	1	2	20	57	0	77 (95.06)	80 (98.77)	4	60	255	314	0	569 (59.83)	633 (66.56)
血小板減少症	5	2	0	0	0	0	7 (8.64)	11	6	13	6	0	19 (2.00)	36 (3.79)
免疫系障害	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	32	10	5	0	0	5 (6.17)	41 (50.62)	50	35	21	4	1	23 (2.42)	101 (10.62)
耐糖能障害	0	0	1	0	0	1 (1.23)	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
高血糖	3	3	0	0	0	0	6 (7.41)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	2 (0.21)	3 (0.32)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	0	5	2	3	0	0	3 (0.32)	10 (1.05)
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2 (0.21)
低クロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
低血糖	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1	0	1	0	0	1 (1.23)	2 (2.47)	4	0	4	1	0	5 (0.53)	9 (0.95)
低ナトリウム血症	0	0	1	0	0	1 (1.23)	1 (1.23)	1	0	1	0	0	1 (0.11)	2 (0.21)
低リン酸血症	0	1	1	0	0	1 (1.23)	2 (2.47)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3 (0.32)	3 (0.32)
高アルカリホスファターゼ血症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
食欲減退	29	5	1	0	0	1 (1.23)	35 (43.21)	39	32	10	0	0	10 (1.05)	81 (8.52)
高脂血症	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
精神障害	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	2	1	0	0	0	0	3 (0.32)
不安	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2 (0.21)
気分動揺	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
神経系障害	40	12	3	0	0	3 (3.70)	46 (56.79)	105	114	35	1	0	36 (3.79)	225 (23.66)
意識変容状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2 (0.21)	4 (0.42)
浮動性めまい	3	1	0	0	0	0	4 (4.94)	11	2	1	0	0	1 (0.11)	14 (1.47)
体位性めまい	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
味覚異常	22	5	0	0	0	0	27 (33.33)	30	29	0	0	0	0	59 (6.20)
頭痛	12	0	0	0	0	0	12 (14.81)	10	4	0	0	0	0	14 (1.47)
同名性半盲	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0

副作用等の種類	発現症例数（率（%））													
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade
感覚鈍麻	4	1	0	0	0	0	5 (6.17)	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
味覚減退	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
末梢性ニューロパチー	2	0	0	0	0	0	2 (2.47)	55	79	25	1	0	26 (2.73)	160 (16.82)
錯感覚	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	3	1	0	0	0	0	4 (4.94)	0	1	1	0	0	1 (0.11)	2 (0.21)
末梢性感覚ニューロパチー	9	5	3	0	0	3 (3.70)	17 (20.99)	5	4	5	0	0	5 (0.53)	14 (1.47)
感覚障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
傾眠	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
三叉神経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
眼障害	5	0	0	0	0	0	5 (6.17)	4	3	0	0	0	0	7 (0.74)
眼の異常感	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
複視	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
流涙増加	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	3	1	0	0	0	0	4 (0.42)
網膜出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
眼球乾燥症	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
耳および迷路障害	1	1	0	0	0	0	2 (2.47)	1	3	0	0	0	0	4 (0.42)
耳漏	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1	1	0	0	0	0	2 (2.47)	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3 (0.32)
心臓障害	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	3	0	3	0	0	3 (0.32)	6 (0.63)
心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
動悸	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	2	0	0	0	0	0	2 (0.21)
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
血管障害	3	2	0	0	0	0	5 (6.17)	3	2	0	2	0	2 (0.21)	7 (0.74)
循環虚脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2 (0.21)	2 (0.21)
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
高血圧	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
静脈炎	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
血管炎	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
出血	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	4	1	1	0	2 (2.47)	17 (20.99)	17	8	10	1	2	12 (1.26)	37 (3.89)
咳嗽	5	2	1	0	0	1 (1.23)	8 (9.88)	9	2	1	0	0	1 (0.11)	12 (1.26)
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
呼吸困難	2	0	0	0	0	0	2 (2.47)	0	0	2	0	0	2 (0.21)	2 (0.21)
鼻出血	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (0.11)	1 (0.11)
間質性肺疾患	0	0	0	1	0	1 (1.23)	1 (1.23)	1	2	2	1	0	3 (0.32)	6 (0.63)
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2 (0.21)	2 (0.21)
胸膜炎	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
肺うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
肺出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (0.11)	1 (0.11)
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)

副作用等の種類	発現症例数（率（%））													
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade
鼻漏	1	1	0	0	0	0	2 (2.47)	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
あくび	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
上気道の炎症	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5 (0.53)
口腔咽頭不快感	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	4	0	0	0	0	0	4 (4.94)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	3 (0.32)
胃腸障害	56	9	4	0	0	4 (4.94)	61 (75.31)	174	84	25	1	0	26 (2.73)	252 (26.50)
腹部不快感	3	0	0	0	0	0	3 (3.70)	3	1	0	0	0	0	4 (0.42)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2 (0.21)
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	1 (0.11)	4 (0.42)
上腹部痛	3	1	0	0	0	0	4 (4.94)	5	4	0	0	0	0	9 (0.95)
裂肛	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
便秘	9	0	0	0	0	0	9 (11.11)	22	9	1	0	0	1 (0.11)	32 (3.36)
下痢	11	0	0	0	0	0	11 (13.58)	20	5	2	0	0	2 (0.21)	27 (2.84)
口内乾燥	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	2	0	0	0	0	0	2 (0.21)
消化不良	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	2	1	0	0	0	0	3 (0.32)
嚥下障害	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
胃炎	2	1	0	0	0	0	3 (3.70)	0	3	0	0	0	0	3 (0.32)
出血性胃炎	0	0	1	0	0	1 (1.23)	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
歯肉痛	2	0	0	0	0	0	2 (2.47)	2	0	0	0	0	0	2 (0.21)
舌炎	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
悪心	29	4	1	0	0	1 (1.23)	34 (41.98)	72	31	4	0	0	4 (0.42)	107 (11.25)
肛門周囲痛	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	25	4	2	0	0	2 (2.47)	31 (38.27)	58	30	15	1	0	16 (1.68)	104 (10.94)
舌苔	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
嘔吐	9	3	0	0	0	0	12 (14.81)	23	9	3	0	0	3 (0.32)	35 (3.68)
胃腸粘膜障害	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1	3	0	0	0	0	4 (4.94)	0	3	3	0	0	3 (0.32)	6 (0.63)
急性胆管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
肝機能異常	0	2	0	0	0	0	2 (2.47)	0	3	1	0	0	1 (0.11)	4 (0.42)
脂肪肝	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
血性胆汁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
薬物性肝障害	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障	38	18	1	0	0	1 (1.23)	54 (66.67)	91	72	1	0	0	1 (0.11)	151 (15.88)
脱毛症	31	16	0	0	0	0	47 (58.02)	60	55	0	0	0	0	115 (12.09)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2 (0.21)
湿疹	2	0	0	0	0	0	2 (2.47)	5	1	0	0	0	0	6 (0.63)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	3 (0.32)
爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2 (0.21)
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)

副作用等の種類	発現症例数（率（%））													
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2 (0.21)
光線過敏性反応	0	0	1	0	0	1 (1.23)	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	4	0	0	0	0	0	4 (4.94)	11	5	0	0	0	0	16 (1.68)
発疹	7	2	0	0	0	0	9 (11.11)	11	6	0	0	0	0	17 (1.79)
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
蕁麻疹	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	4	0	0	0	0	4 (0.42)
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4 (0.42)
筋骨格系および結合組織障害	13	8	0	0	0	0	17 (20.99)	20	20	2	0	0	2 (0.21)	39 (4.10)
関節痛	4	4	0	0	0	0	8 (9.88)	5	4	2	0	0	2 (0.21)	11 (1.16)
関節炎	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1	1	0	0	0	0	2 (2.47)	2	2	0	0	0	0	4 (0.42)
側腹部痛	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
鼡径部痛	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
筋固縮	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1	1	0	0	0	0	2 (2.47)	3	0	0	0	0	0	3 (0.32)
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
筋力低下	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
筋骨格痛	3	0	0	0	0	0	3 (3.70)	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	4	3	0	0	0	0	7 (8.64)	6	9	1	0	0	1 (0.11)	16 (1.68)
頚部痛	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2 (0.21)
四肢痛	2	0	0	0	0	0	2 (2.47)	1	1	0	0	0	0	2 (0.21)
筋膜疼痛症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
四肢不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
顎骨壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2 (0.21)
腎および尿路障害	4	1	0	0	0	0	5 (6.17)	4	3	2	0	0	2 (0.21)	9 (0.95)
高窒素血症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2 (0.21)	2 (0.21)
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
尿意切迫	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	3	1	0	0	0	0	4 (4.94)	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	4 (0.42)
生殖系および乳房障害	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
腟分泌物	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	48	11	2	0	0	2 (2.47)	55 (67.90)	144	73	14	1	0	15 (1.58)	210 (22.08)
無力症	3	0	0	0	0	0	3 (3.70)	0	3	1	0	0	1 (0.11)	4 (0.42)
胸痛	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3 (0.32)
疲労	28	7	1	0	0	1 (1.23)	36 (44.44)	23	7	5	0	0	5 (0.53)	35 (3.68)
熱感	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
注射部位そう痒感	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
倦怠感	6	2	1	0	0	1 (1.23)	9 (11.11)	44	42	6	1	0	7 (0.74)	93 (9.78)
粘膜の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
浮腫	3	1	0	0	0	0	4 (4.94)	6	6	0	0	0	0	12 (1.26)
末梢性浮腫	3	0	0	0	0	0	3 (3.70)	5	3	0	0	0	0	8 (0.84)

副作用等の種類	発現症例数（率（%））													
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade
疼痛	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	2	2	0	0	0	0	4 (0.42)
発熱	18	2	0	0	0	0	20 (24.69)	83	13	2	0	0	2 (0.21)	98 (10.30)
口渇	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
埋込み部位炎症	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	49	30	12	0	0	12 (14.81)	59 (72.84)	103	83	92	15	0	100 (10.52)	217 (22.82)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	10	1	0	0	1 (1.23)	22 (27.16)	18	19	15	0	0	15 (1.58)	52 (5.47)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2 (0.21)	2 (0.21)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	7	4	0	0	4 (4.94)	24 (29.63)	33	28	15	0	0	15 (1.58)	76 (7.99)
血中アルブミン異常	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
血中アルブミン減少	5	2	0	0	0	0	7 (8.64)	0	0	2	0	0	2 (0.21)	2 (0.21)
血中ビリルビン増加	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	2	3	2	1	0	3 (0.32)	8 (0.84)
血中カルシウム減少	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
血中クロール減少	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
血中コレステロール増加	2	0	0	0	0	0	2 (2.47)	0	0	0	0	0	0	0
血中コリンエステラーゼ減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13	8	0	0	0	0	21 (25.93)	1	1	0	0	0	0	2 (0.21)
血中クレアチニン増加	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	1	1	1	0	0	1 (0.11)	3 (0.32)
血中ブドウ糖増加	4	2	0	0	0	0	6 (7.41)	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.11)	1 (0.11)
血中乳酸脱水素酵素増加	9	0	1	0	0	1 (1.23)	10 (12.35)	19	9	10	0	0	10 (1.05)	38 (4.00)
血中カリウム減少	2	0	0	0	0	0	2 (2.47)	1	0	4	3	0	7 (0.74)	8 (0.84)
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
血圧上昇	1	0	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1	0	1	0	0	1 (1.23)	2 (2.47)	2	0	6	0	0	6 (0.63)	8 (0.84)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)
血中尿素増加	2	0	0	0	0	0	2 (2.47)	7	3	0	0	0	0	10 (1.05)
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3 (0.32)	3 (0.32)
C-反応性蛋白増加	7	1	0	0	0	0	8 (9.88)	29	16	6	0	0	6 (0.63)	51 (5.36)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	3	5	0	0	5 (6.17)	16 (19.75)	9	10	19	2	0	21 (2.21)	40 (4.21)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	1	2	8	2	0	10 (1.05)	13 (1.37)
尿中血陽性	6	0	0	0	0	0	6 (7.41)	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	10	12	4	0	0	4 (4.94)	26 (32.10)	4	6	24	6	0	30 (3.15)	40 (4.21)
肝機能検査異常	1	1	0	0	0	0	2 (2.47)	1	3	0	0	0	0	4 (0.42)
血小板数減少	1	1	0	0	0	0	2 (2.47)	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白減少	2	0	0	0	0	0	2 (2.47)	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
尿蛋白	0	1	0	0	0	0	1 (1.23)	0	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少	5	0	0	0	0	0	5 (6.17)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	2	5	0	0	0	0	7 (8.64)	4	3	0	0	0	0	7 (0.74)
体重増加	0	0	1	0	0	1 (1.23)	1 (1.23)	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)
尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)
血中リン増加	2	0	0	0	0	0	2 (2.47)	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	2	0	0	0	0	0	2 (2.47)	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1	1	0	0	0	0	2 (2.47)	0	0	0	0	0	0	0

副作用等の種類	発現症例数（率（%））													
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3 以上	全Grade
血中アルカリホスファターゼ増加	6	3	1	0	0	1（1.23）	10（12.35）	4	6	6	0	0	6（0.63）	16（1.68）
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1（0.11）	1（0.11）
細胞マーカー増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1（0.11）
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0	0	0	0	2（2.47）	0	1	0	1	0	1（0.11）	2（0.21）
爪裂離	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1（0.11）
放射線性肺臓炎	1	1	0	0	0	0	2（2.47）	0	0	0	1	0	1（0.11）	1（0.11）

MedDRA/J version（21.1）

副作用発現状況一覧（特定使用成績調査）

MedDRA/J（Ver.21.1）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3 以上		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
安全性解析対象症例数	637								
副作用発現症例数	530								
感染症および寄生虫症	8	18	3	3	1	7	（1.1）	33	（5.2）
口角口唇炎	1	0	0	0	0	0	0	1	（0.2）
蜂巣炎	0	2	1	0	0	1	（0.2）	3	（0.5）
結膜炎	0	1	0	0	0	0	0	1	（0.2）
膀胱炎	0	0	1	0	0	1	（0.2）	1	（0.2）
陰部ヘルペス	1	0	0	0	0	0	0	1	（0.2）
ヘルペスウイルス感染	0	1	0	0	0	0	0	1	（0.2）
帯状疱疹	1	2	0	0	0	0	0	3	（0.5）
インフルエンザ	0	1	0	0	0	0	0	1	（0.2）
上咽頭炎	1	0	0	0	0	0	0	1	（0.2）
口腔カンジダ症	1	0	0	0	0	0	0	1	（0.2）
爪囲炎	0	1	0	0	0	0	0	1	（0.2）
歯冠周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	1	（0.2）
咽頭炎	0	2	1	0	0	1	（0.2）	3	（0.5）
肺炎	1	3	0	1	0	1	（0.2）	5	（0.8）
鼻炎	1	0	0	0	0	0	0	1	（0.2）
敗血症	0	0	0	0	1	1	（0.2）	1	（0.2）
敗血症性ショック	0	0	0	1	0	1	（0.2）	1	（0.2）
上気道感染	0	2	0	0	0	0	0	2	（0.3）
歯肉膿瘍	0	1	0	0	0	0	0	1	（0.2）
爪感染	0	1	0	0	0	0	0	1	（0.2）
女性性器感染	0	0	1	0	0	1	（0.2）	1	（0.2）
口唇感染	1	0	0	0	0	0	0	1	（0.2）
口腔ヘルペス	1	0	0	0	0	0	0	1	（0.2）
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1	0	1	（0.2）	1	（0.2）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	2	2	（0.3）	2	（0.3）
悪性新生物進行	0	0	0	0	2	2	（0.3）	2	（0.3）
血液およびリンパ系障害	12	61	202	171	0	373	（58.6）	446	（70.0）
貧血	5	13	16	0	0	16	（2.5）	34	（5.3）
播種性血管内凝固	0	1	0	0	0	0	0	1	（0.2）
赤血球減少症	2	3	1	0	0	1	（0.2）	6	（0.9）
発熱性好中球減少症	0	0	16	7	0	23	（3.6）	23	（3.6）
鉄欠乏性貧血	0	0	1	0	0	1	（0.2）	1	（0.2）
白血球減少症	17	108	182	51	0	233	（36.6）	358	（56.2）
リンパ球増加症	0	0	1	0	0	1	（0.2）	1	（0.2）
リンパ球減少症	5	13	63	12	0	75	（11.8）	93	（14.6）

MedDRA/J（Ver.21.1）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3 以上		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
好中球減少症	9	49	165	150	0	315	(49.5)	373	(58.6)
血小板減少症	5	5	6	1	0	7	(1.1)	17	(2.7)
代謝および栄養障害	17	14	9	3	0	12	(1.9)	43	(6.8)
高カリウム血症	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
高尿酸血症	2	0	4	2	0	6	(0.9)	8	(1.3)
低アルブミン血症	4	4	1	0	0	1	(0.2)	9	(1.4)
低カリウム血症	0	0	0	1	0	1	(0.2)	1	(0.2)
低蛋白血症	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
食欲減退	14	10	5	0	0	5	(0.8)	29	(4.6)
高クレアチニン血症	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
精神障害	4	0	0	0	0	0	0	4	(0.6)
不眠症	4	0	0	0	0	0	0	4	(0.6)
神経系障害	97	84	14	0	0	14	(2.2)	195	(30.6)
浮動性めまい	2	0	0	0	0	0	0	2	(0.3)
味覚異常	33	6	0	0	0	0	0	39	(6.1)
顔面麻痺	0	0	1	0	0	1	(0.2)	1	(0.2)
頭痛	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
感覚鈍麻	0	0	1	0	0	1	(0.2)	1	(0.2)
末梢性運動ニューロパチー	3	9	4	0	0	4	(0.6)	16	(2.5)
末梢性感覚ニューロパチー	75	81	10	0	0	10	(1.6)	166	(26.1)
ヘルペス後神経痛	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
傾眠	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
眼障害	1	2	1	0	0	1	(0.2)	4	(0.6)
白内障	0	0	1	0	0	1	(0.2)	1	(0.2)
角膜炎	0	1	0	0	0	0	0	1	(0.2)
流涙増加	1	1	0	0	0	0	0	2	(0.3)
耳および迷路障害	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
回転性めまい	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
心臓障害	1	1	0	0	1	1	(0.2)	3	(0.5)
心不全	0	0	0	0	1	1	(0.2)	1	(0.2)
動悸	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
頻脈	0	1	0	0	0	0	0	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	5	3	1	1	5	(0.8)	22	(3.5)
咳嗽	3	1	0	0	0	0	0	4	(0.6)
呼吸困難	4	0	0	0	1	1	(0.2)	5	(0.8)
鼻出血	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
間質性肺疾患	2	0	2	1	0	3	(0.5)	5	(0.8)
喉頭痛	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
肺塞栓症	0	0	1	0	0	1	(0.2)	1	(0.2)
上気道の炎症	1	1	0	0	0	0	0	2	(0.3)
口腔咽頭痛	0	3	0	0	0	0	0	3	(0.5)
胃腸障害	69	43	8	0	0	8	(1.3)	120	(18.8)
腹部不快感	2	0	0	0	0	0	0	2	(0.3)
上腹部痛	2	0	0	0	0	0	0	2	(0.3)
便秘	22	8	0	0	0	0	0	30	(4.7)
下痢	10	7	0	0	0	0	0	17	(2.7)
腸炎	0	2	0	0	0	0	0	2	(0.3)
胃炎	1	1	0	0	0	0	0	2	(0.3)
胃腸障害	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
舌炎	0	1	0	0	0	0	0	1	(0.2)
悪心	29	6	1	0	0	1	(0.2)	36	(5.7)

MedDRA/J（Ver.21.1）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3 以上		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
口内炎	34	28	6	0	0	6	(0.9)	68	(10.7)
嘔吐	5	1	1	0	0	1	(0.2)	7	(1.1)
痔出血	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
軟便	0	1	0	0	0	0	0	1	(0.2)
肝胆道系障害	9	5	3	1	0	4	(0.6)	18	(2.8)
肝機能異常	8	5	2	1	0	3	(0.5)	16	(2.5)
高ビリルビン血症	0	0	1	0	0	1	(0.2)	1	(0.2)
肝障害	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	29	20	1	0	0	1	(0.2)	50	(7.8)
脱毛症	12	16	0	0	0	0	0	28	(4.4)
皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	1	(0.2)
薬疹	0	0	1	0	0	1	(0.2)	1	(0.2)
皮膚乾燥	2	0	0	0	0	0	0	2	(0.3)
紅斑	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
多形紅斑	3	0	0	0	0	0	0	3	(0.5)
皮下出血	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
そう痒症	2	1	0	0	0	0	0	3	(0.5)
発疹	8	1	0	0	0	0	0	9	(1.4)
斑状丘疹状皮疹	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
蕁麻疹	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
中毒性皮疹	0	1	0	0	0	0	0	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	7	9	0	0	0	0	0	16	(2.5)
関節痛	2	1	0	0	0	0	0	3	(0.5)
筋力低下	1	1	0	0	0	0	0	2	(0.3)
筋肉痛	4	2	0	0	0	0	0	6	(0.9)
頚部痛	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
四肢痛	0	3	0	0	0	0	0	3	(0.5)
四肢不快感	0	1	0	0	0	0	0	1	(0.2)
膝蓋下脂肪体炎	0	1	0	0	0	0	0	1	(0.2)
腎および尿路障害	1	0	0	1	0	1	(0.2)	2	(0.3)
腎機能障害	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
急性腎障害	0	0	0	1	0	1	(0.2)	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	66	46	3	0	3	6	(0.9)	118	(18.5)
悪寒	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
死亡	0	0	0	0	3	3	(0.5)	3	(0.5)
疲労	4	6	0	0	0	0	0	10	(1.6)
倦怠感	30	31	3	0	0	3	(0.5)	64	(10.0)
粘膜の炎症	0	1	0	0	0	0	0	1	(0.2)
粘膜障害	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
浮腫	3	1	0	0	0	0	0	4	(0.6)
末梢性浮腫	2	2	0	0	0	0	0	4	(0.6)
疼痛	2	1	0	0	0	0	0	3	(0.5)
発熱	39	7	0	0	0	0	0	46	(7.2)
全身健康状態悪化	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
体調不良	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
臨床検査	49	19	36	6	0	42	(6.6)	110	(17.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23	6	9	1	0	10	(1.6)	39	(6.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31	3	13	1	0	14	(2.2)	48	(7.5)
血中アルブミン減少	2	1	0	0	0	0	0	3	(0.5)
血中ビリルビン増加	0	2	1	0	0	1	(0.2)	3	(0.5)

MedDRA/J（Ver.21.1）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3 以上		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
血中カルシウム増加	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
血中クレアチニン増加	7	1	0	0	0	0	0	8	(1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	8	2	1	0	0	1	(0.2)	11	(1.7)
血中尿素増加	8	2	0	0	0	0	0	10	(1.6)
血中尿酸増加	1	0	3	0	0	3	(0.5)	4	(0.6)
C－反応性蛋白増加	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	2	0	0	2	(0.3)	2	(0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	1	14	4	0	18	(2.8)	24	(3.8)
ヘマトクリット減少	5	0	0	0	0	0	0	5	(0.8)
ヘモグロビン減少	14	5	2	1	0	3	(0.5)	22	(3.5)
体重減少	3	1	0	0	0	0	0	4	(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	2	5	0	0	5	(0.8)	12	(1.9)
細胞マーカー増加	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.2)
肝機能検査値上昇	0	0	1	0	0	1	(0.2)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	1	0	0	0	0	0	1	(0.2)
骨折	0	1	0	0	0	0	0	1	(0.2)

・同一症例で同一事象（PT）が複数回発現した場合は、1例としてカウントした。
・最もグレードの高い事象をカウントした。

〈悪性軟部腫瘍〉

副作用発現状況一覧（国内第Ⅱ相試験）

MedDRA/J（Ver.17.1）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3 以上		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
安全性解析対象例数	51	51	51	51	51	51	－	51	－
副作用発現例数						48	94.1%	51	100.0%
血液およびリンパ系障害	0	3	9	39	0	48	94.1%	51	100.0%
貧血	3	15	6	0	0	6	11.8%	24	47.1%
発熱性好中球減少症	0	0	4	0	0	4	7.8%	4	7.8%
白血球減少症	0	13	28	10	0	38	74.5%	51	100.0%
リンパ球減少症	1	23	14	2	0	16	31.4%	40	78.4%
好中球減少症	1	5	5	39	0	44	86.3%	50	98.0%
血小板減少症	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	5.9%
心臓障害	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	7.8%
動悸	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
頻脈	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
心室性期外収縮	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
胃腸障害	23	6	0	0	0	0	0.0%	29	56.9%
腹部不快感	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
下腹部痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
上腹部痛	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
口唇炎	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
慢性胃炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
便秘	7	1	0	0	0	0	0.0%	8	15.7%
下痢	4	1	0	0	0	0	0.0%	5	9.8%
口内乾燥	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
悪心	18	1	0	0	0	0	0.0%	19	37.3%
口内炎	10	3	0	0	0	0	0.0%	13	25.5%
嘔吐	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
一般･全身障害および投与部位の状態	30	8	2	0	0	2	3.9%	40	78.4%
疲労	9	0	0	0	0	0	0.0%	9	17.6%

MedDRA/J（Ver.17.1）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3 以上		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
全身性浮腫	0	0	1	0	0	1	2.0%	1	2.0%
インフルエンザ様疾患	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
注射部位漏出	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
倦怠感	19	1	0	0	0	0	0.0%	20	39.2%
末梢性浮腫	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	5.9%
発熱	14	6	1	0	0	1	2.0%	21	41.2%
肝胆道系障害	4	1	1	0	0	1	2.0%	6	11.8%
肝機能異常	4	1	0	0	0	0	0.0%	5	9.8%
肝出血	0	0	1	0	0	1	2.0%	1	2.0%
感染症および寄生虫症	6	9	2	0	0	2	3.9%	17	33.3%
膀胱炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
蓄膿	0	0	1	0	0	1	2.0%	1	2.0%
感染性腸炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
毛包炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
胃腸炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
歯肉炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
帯状疱疹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
鼻咽頭炎	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	11.8%
急性中耳炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
咽頭炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
レンサ球菌感染	0	0	1	0	0	1	2.0%	1	2.0%
上気道感染	3	3	0	0	0	0	0.0%	6	11.8%
尿路感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
臨床検査	12	11	4	0	0	4	7.8%	27	52.9%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	2	3	0	0	3	5.9%	12	23.5%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	3	2	0	0	2	3.9%	12	23.5%
血中アルブミン減少	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
血中アルカリホスファターゼ増加	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
血中ビリルビン増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	3	0	0	0	0	0.0%	7	13.7%
血中クレアチニン増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
血中乳酸脱水素酵素増加	7	1	0	0	0	0	0.0%	8	15.7%
尿中血陽性	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
C-反応性蛋白増加	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	7.8%
心電図ＱＴ延長	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
ヘモグロビン減少	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
肝機能検査異常	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
総蛋白減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
尿蛋白	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
体重減少	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
代謝および栄養障害	4	13	5	1	0	6	11.8%	23	45.1%
食欲減退	6	5	0	0	0	0	0.0%	11	21.6%
高脂血症	0	3	0	0	0	0	0.0%	3	5.9%
高トリグリセリド血症	0	4	1	0	0	1	2.0%	5	9.8%
低アルブミン血症	1	3	2	0	0	2	3.9%	6	11.8%
低カルシウム血症	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	5.9%
低カリウム血症	2	0	1	0	0	1	2.0%	3	5.9%
低リン酸血症	0	3	2	1	0	3	5.9%	6	11.8%
低蛋白血症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
筋骨格系および結合組織障害	6	1	0	0	0	0	0.0%	7	13.7%
関節痛	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%

MedDRA/J（Ver.17.1）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3 以上		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
背部痛	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
筋肉痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
変形性関節症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
四肢痛	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	5.9%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1	0	0	1	2.0%	1	2.0%
腫瘍出血	0	0	1	0	0	1	2.0%	1	2.0%
神経系障害	22	5	0	0	0	0	0.0%	27	52.9%
浮動性めまい	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
味覚異常	11	1	0	0	0	0	0.0%	12	23.5%
頭痛	6	0	0	0	0	0	0.0%	6	11.8%
感覚鈍麻	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
末梢性ニューロパチー	11	4	0	0	0	0	0.0%	15	29.4%
末梢性感覚ニューロパチー	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
ヘルペス後神経痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
感覚障害	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
傾眠	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
精神障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
不眠症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
腎および尿路障害	3	4	0	0	0	0	0.0%	7	13.7%
排尿困難	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
頻尿	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
蛋白尿	2	3	0	0	0	0	0.0%	5	9.8%
慢性腎不全	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
生殖系および乳房障害	0	0	1	0	0	1	2.0%	1	2.0%
不規則月経	0	0	1	0	0	1	2.0%	1	2.0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	1	0	1	0	1	2.0%	14	27.5%
咳嗽	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	5.9%
発声障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
呼吸困難	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
鼻出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
喀血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
間質性肺疾患	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
口腔咽頭不快感	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
口腔咽頭痛	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	5.9%
胸水	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
肺塞栓症	0	0	0	1	0	1	2.0%	1	2.0%
上気道の炎症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
皮膚および皮下組織障害	13	10	0	0	0	0	0.0%	23	45.1%
脱毛症	7	7	0	0	0	0	0.0%	14	27.5%
皮膚筋炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
皮膚乾燥	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
湿疹	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
紅斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
発疹	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	9.8%
斑状丘疹状皮疹	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
蕁麻疹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
血管障害	1	3	0	0	0	0	0.0%	4	7.8%
高血圧	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	3.9%
リンパ浮腫	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%
血管炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.0%

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

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を他の医薬品と混注しないこと。

14.1.2 本剤を5%ブドウ糖注射液で希釈した場合、反応生成物が検出されるため、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。また、0.01mg／mL未満の濃度に希釈しないこと。

14.1.3 調製時には手袋、ゴーグル及び保護衣の着用が望ましい。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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤をシリンジに入れ、室温で保存した場合は6時間以内、冷蔵で保存した場合は24時間以内に投与すること。

（解説）

14.1.1 他剤との配合時における有効性・安全性が確認されていないことから設定した。

14.1.2 5%ブドウ糖注射液での希釈により反応生成物が認められていることから設定した。プラスチックシリンジ（ポリプロピレン製）、または生食プラボトル（ポリエチレン製）中本剤希釈液の濃度の0.01mg／mLまでの安定性が確認できたため、希釈濃度の下限を0.01mg／mLと設定した。

14.1.3 本剤の毒性を考慮し、医療従事者の安全を確保するために設定した。

14.2.1 無菌性の維持の観点から、調製後は速やかに使用することが望ましいため設定した。

（参考）ハラヴェン静注1mgのシリンジ採取後の安定性

本製品をプラスチックシリンジ（ポリプロピレン製）に取り、室温6時間または冷蔵で24時間保存したところ、室温6時間及び冷蔵24時間まで、いずれの試験項目においても、ほとんど変化は認められなかった。

保存条件	試験項目	初期値	4時間	6時間	24時間
室温・室内散光下	性状	無色澄明の液	－	－	
	pH	7.1	7.0	7.2	
	含量（残存率%）	100.0	98.9	100.6	
冷蔵	性状	無色澄明の液	－		－
	pH	7.1	7.2		7.1
	含量（残存率%）	100.0	99.7		99.7

－：変化なし

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

前治療歴を有する患者において、本剤の投与後に骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

（解説）

固形がんを対象とした国内105試験において、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤の投与後に骨髄異形成症候群（MDS）が発現したと報告されていることから設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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

ラット及びイヌを用いた*in vivo*試験、及び*in vitro*試験により心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に及ぼすエリブリンメシル酸塩の影響を検討した。また、マウスを用いて末梢神経に及ぼす影響を検討した。

1）心血管系及び体温に及ぼす影響

・hERG導入HEK293細胞を用いて、エリブリンメシル酸塩（30μmol／L）のhERG電流に及ぼす影響を評価した結果、hERG電流に対する影響は認められなかった。

・イヌプルキンエ線維を用いて、エリブリンメシル酸塩（1、10及び30μmol／L）の心筋活動電位に及ぼす影響を評価した結果、活動電位に対する影響は認められなかった。

・テレメトリーを装着したビーグル犬にエリブリンメシル酸塩（0.01及び0.04mg／kg）を60分間持続静脈内投与した結果、0.04mg／kgで一過性の血圧及び心拍数の減少、RR間隔の延長がみられた。体温に対する影響は認められなかった。

2）中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響

・エリブリンメシル酸塩0.1及び0.25mg／kgをラットに単回静脈内投与した結果、一般状態及び行動あるいは呼吸機能に対する影響は認められなかった。

3）末梢神経に及ぼす影響

・エリブリンメシル酸塩及びパクリタキセルを、各々MTD（エリブリンメシル酸塩；1.75mg／kg、パクリタキセル；30mg／kg）、3／4MTD、1／2MTD及び1／4MTDの投与量で、2日間隔で週3回、2週間マウスに静脈内投与した。エリブリンメシル酸塩では神経伝導速度及び振幅の明らかな減少は認められなかったが、パクリタキセルでは、投与量に相関して神経伝導速度及び振幅の減少がみられた。坐骨神経及び脊髄神経節の病理組織学的検索では、軸索変性などの末梢神経障害はパクリタキセルに比べて軽度であった[27]。

(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

ラット及びイヌにおける4日ごと3回投与による投与量設定試験の結果から急性毒性を評価した結果、ラットでは0.75mg／kg以上の単回投与後体重減少及び一般状態の悪化がみられ、投与4～8日でほとんどの動物を安楽死させた。イヌでは0.075mg／kgの2回目投与後に下痢・嘔吐などの症状がみられ、状態が悪化したことから安楽死させた[28]。

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
ラット	静脈内	0.1、0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0	0.75
イヌ	静脈内	0.03、0.075	＞0.075

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて最長6ヵ月間の静脈内投与による反復投与毒性試験を実施した。これらの試験では本薬を4日ごとあるいは7日ごとに3回投与した。ラット及びイヌにおける6ヵ月間反復毒性試験では、7日ごと3回投与、その後14日間の休薬を1サイクルとする28日間のサイクルを6ヵ月間に6回繰り返した。投与はラットでは低速で静脈内投与、イヌでは1時間かけて持続静脈内投与した。ラット及びイヌのいずれの反復投与毒性試験においても骨髄毒性が認められ、白血球、赤血球など末梢血の血球数の減少、病理組織学的には骨髄細胞の減少を特徴とする変化であった。骨髄抑制がみられた最も低い投与量は、ラットでは慢性毒性試験の0.05mg／kg、イヌでは4日ごと3回投与の試験の0.03mg／kgであった。エリブリンメシル酸塩に関連したその他の毒性は、ラット及びイヌいずれにおいてもリンパ球系の毒性及び精巣毒性であった。これらの毒性はラット及びイヌでそれぞれ0.05mg／kg及び0.03mg／kgの投与量で発現した。ラットにおいては、病理組織学的に0.20mg／kg以上の投与量で骨格筋線維の変性及び坐骨神経線維の変性も認められた。エリブリンメシル酸塩によるこれらの毒性は、精巣及び坐骨神経の変化を除き、いずれも回復可能な変化であった[28)]。

動物種	投与経路、スケジュール	投与量（mg/kg）	主な所見
ラット	静脈内、Q4D×3 （病理検査：最終投与後3日及び26日）	0.013、0.13、0.20	死亡例なし ≧0.13mg/kg；体重増加抑制・減少、赤血球・白血球減少、AST増加、ALP減少、胸腺萎縮、骨髄細胞数減少、精上皮細胞変性 0.20mg/kg；骨格筋線維変性
ラット	静脈内、Q7D×3 （病理検査：最終投与後3日及び14日）	0.10、0.20、0.25	0.20及び0.25mg/kg群で、骨髄抑制に伴う細菌の二次感染によると考えられる死亡例 ≧0.10mg/kg；赤血球・白血球減少、骨髄細胞数減少、胸腺萎縮、精巣の精上皮細胞減少 ≧0.20mg/kg；体重増加抑制・減少、AST・コレステロール増加、無機リン減少、坐骨神経線維変性
ラット	静脈内、Q7D×3 6サイクル （病理検査：最終投与後14日）	0.015、0.05、0.15	薬物投与に関連した死亡例なし 0.015mg/kg；変化なし ≧0.05mg/kg；赤血球減少、網状赤血球増加、骨髄細胞数の減少、脾臓の髄外造血 0.15mg/kg；体重増加抑制、AST・ALT・コレステロール増加、精巣の精上皮細胞減少
イヌ	静脈内、Q4D×3 （病理検査：最終投与後3日及び26日）	0.004、0.03、0.04	死亡例なし 0.004mg/kg；変化なし ≧0.03mg.kg；白血球減少、リンパ組織萎縮（リンパ節、脾臓） 0.04mg/kg；網状赤血球減少
イヌ	静脈内、Q7D×3 （病理検査：最終投与後14日）	0.02、0.04、0.05	死亡例なし ≧0.02mg/kg；脾の髄外造血（最終投与後14日） ≧0.04mg/kg；白血球減少
イヌ	静脈内、Q7D×3 6サイクル （病理検査：最終投与後14日）	0.0045、0.015、0.45	死亡例なし 0.0045mg/kg；変化なし ≧0.015mg/kg；網状赤血球減少 0.045mg/kg；白血球減少、胸腺萎縮、リンパ組織萎縮、精巣精上皮細胞減少、骨髄細胞数増加、脾の髄外造血

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験では遺伝子突然変異誘発作用は認められなかったが、マウスリンフォーマtk試験では弱いながら陽性を示した。ラットの小核試験では、大型の小核の増加が認められ、染色体異常誘発作用がみられた[30)]。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

エリブリンメシル酸塩の0.01、0.03、0.10及び0.15mg／kgを妊娠ラットの器官形成期の中期に3回（妊娠8、10及び12日）間歇静脈内投与し、母動物及び胚・胎児に及ぼす影響を検討した。

その結果、0.03mg／kg以下では母動物及び胎児に対する影響はみられなかった。母動物では0.15mg／kgの1例で妊娠21日に早期分娩がみられた。また、0.10mg／kg以上で体重の増加抑制あるいは体重減少がみられた。

胎児に対しては、0.10mg／kg以上で早期吸収胚の増加及び胎児体重の減少がみられ、0.15mg／kgでは計3例に全胚吸収がみられた。外表及び内部器官の観察では、0.15mg／kgの1例の胎児で無顎症、小口症及び無舌症が、他の1例では脾臓及び胃の欠損が認められた。

以上から、母動物及び胎児に対する無毒性量はいずれも0.03mg／kgと判断された[29]。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施していない

(7) その他の特殊毒性

骨髄毒性

マウス、イヌ及びヒトの骨髄細胞を用いて、*in vitro*でCFU-GM（colony forming cell-granulocyte, erythrocyte, macrophage, megakaryocyte）前駆細胞に対する影響を検討した。CFU-GM前駆細胞に対するコロニー形成阻止濃度のIC_{90}値は、各動物種間で同程度（約3倍以内の差）であった[31]。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ハラヴェン静注 1mg　毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：エリブリンメシル酸塩　毒薬

2. 有効期間

4 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬
該当しない

同　効　薬
本剤は、チューブリン重合を阻害し、微小管の伸長を抑制する作用に基づき抗腫瘍作用を示す。
国内において、微小管の機能障害に基づき抗腫瘍作用を示す医薬品のうち、乳癌の効能・効果を有する薬剤を下表に示した。
また、国内において、微小管の機能障害に基づき抗腫瘍作用を示し、悪性軟部腫瘍の効能・効果を有するものはない。よって、国内で悪性軟部腫瘍の効能・効果を有する薬剤を下表に示した。

〈手術不能又は再発乳癌〉

一　般　名	商　品　名
ビノレルビン酒石酸塩	ロゼウス静注液
パクリタキセル	タキソール注射液
ドセタキセル水和物	タキソテール点滴静注用

〈悪性軟部腫瘍〉

一　般　名	商　品　名
パゾパニブ塩酸塩	ヴォトリエント錠
ドキソルビシン塩酸塩	アドリアシン注用
イホスファミド	注射用イホマイド
トラベクテジン	ヨンデリス点滴静注用

7. 国際誕生年月日

2010 年 11 月 15 日

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

販売名	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
ハラヴェン静注 1mg	2011 年 4 月 22 日	22300AMX00520000	2011 年 7 月 19 日	2011 年 7 月 19 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

悪性軟部腫瘍：2016 年 2 月 29 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

手術不能又は再発乳癌

再審査結果通知年月日：2020 年 6 月 10 日

再審査結果の内容：薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

効能・効果、用法・用量変更なし

11. 再審査期間

手術不能又は再発乳癌　8 年（2011 年 4 月 22 日～2019 年 4 月 21 日）

悪性軟部腫瘍　10 年（2016 年 2 月 29 日～2026 年 2 月 28 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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（13 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ハラヴェン静注 1mg	4291 420A 1022	4291 420A 1022	1208528 01 0101	622085201

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ. 文献

1. 引用文献

文献請求番号

1）Uemura D. et al.：J. Am. Chem. Soc., 1985；107（16）：4796-4798 HAL－0064
2）Hirata Y. et al.：Pure Appl. Chem., 1986；58（5）：701-710 HAL－0065
3）Jackson K. L. et al.：Chem. Rev., 2009；109（7）：3044-3079［PMID: 19534494］ HAL－0066
4）Towle M. J. et al.：Cancer Res., 2001；61（3）：1013-1021［PMID: 11221827］ HAL－0002
5）Kuznetsov G. et al.：Cancer Res., 2004；64（16）：5760-5766［PMID: 15313917］ HAL－0003
6）Jordan M. A. et al.：Mol. Cancer Ther., 2005；4（7）：1086-1095［PMID: 16020666］ HAL－0004
7）社内資料：エリブリンメシル酸塩の作用機序に関する検討（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.1.2） HAL－0060
8）社内資料：エリブリンメシル酸塩のがん細胞増殖抑制作用（*in vitro*）（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.1.1） HAL－0061
9）社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.11） HAL－0058
10）Cortes J. et al. : Lancet, 2011；377：914-923［PMID: 21376385］ HAL－0077
11）社内資料：日本人固形がん患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（国内試験）（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.3） HAL－0050
12）Smith J. A. et al. : Biochemistry, 2010；49（6）：1331-1337［PMID: 20030375］ HAL－0010
13）社内資料：エリブリンメシル酸塩の抗腫瘍効果（*in vivo*）（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.1） HAL－0062
14）社内資料：エリブリンメシル酸塩と他の抗がん剤の併用効果（*in vivo*）（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.2.4） HAL－0063
15）社内資料：エリブリンメシル酸塩の母集団薬物動態解析（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.3.2.3） HAL－0055
16）Devriese L. A. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2012；70（6）：823-832［PMID: 23010853］ HAL－0168
17）Tan A. R. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2015；76（5）：1051-1061［PMID: 26433580］ HAL－0638
18）Devriese L. A. et al. : Invest. New Drugs, 2013；31（2）：381-389［PMID: 22555773］ HAL－0119
19）Devriese L. A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2013；75（2）：507-515［PMID: 22803519］ HAL－0135
20）社内資料：エリブリンメシル酸塩の血漿たん白結合（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.4.4.3） HAL－0051
21）社内資料：エリブリンメシル酸塩の脳内移行性（マウス）（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.4.4.1） HAL－0067
22）社内資料：エリブリンメシル酸塩のP-gpに対する作用（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.4.7.1） HAL－0068
23）社内資料：^{14}C-エリブリン酢酸塩由来放射能の分布（ラット、イヌ）（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.4.4.2.2） HAL－0052
24）社内資料：固形がん患者を対象としたマスバランス試験（外国試験）（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.4） HAL－0053
25）社内資料：エリブリンメシル酸塩の*in vitro*代謝（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.4.5.3） HAL－0054
26）社内資料：^{14}C-エリブリン酢酸塩由来放射能の胆汁排泄（ラット） HAL－0069
27）社内資料：エリブリンメシル酸塩の安全性薬理試験（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.4） HAL－0070

28）社内資料：エリブリンメシル酸塩の反復投与毒性試験（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.6.3）
HAL－0071
29）社内資料：エリブリンメシル酸塩の生殖発生毒性試験（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.6.6）
HAL－0072
30）社内資料：エリブリンメシル酸塩の遺伝毒性試験（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.6.4）
HAL－0073
31）社内資料：エリブリンメシル酸塩の骨髄毒性試験（2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.6.8.1）
HAL－0074
32）社内資料：進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）
（2016 年 2 月 29 日承認、CTD2.7.6.3） HAL－0342
33）社内資料：進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした臨床第Ⅲ相試験（外国試験）
（2016 年 2 月 29 日承認、CTD2.7.6.1） HAL－0343
34）Chanez B. et al. : Oncotarget, 2015；6（39）：41667-41678［PMID: 26497677］ HAL－0535
35）O'Rourke B. et al. : Cell Cycl, 2014；13（20）：3218-3221［PMID: 25485501］ HAL－0276
36）Yoshida T. et al.：Br. J. Cancer, 2014；110（6）：1497-1505［PMID: 24569463］ HAL－0227
37）Dezsö Z. et al.：PLOS one, 2014；9（8）：e106131［PMID: 25171249］ HAL－0261
38）Kashiwagi S. et al.：Anticancer Res., 2018；38（1）：401-410［PMID: 29277801］ HAL－0506
39）社内資料：エリブリンメシル酸塩の小児がん細胞株パネルに対する細胞増殖阻害作用及び
抗腫瘍効果（2016 年 2 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.1） HAL－0536
40）Funahashi Y. et al.：Cancer Sci., 2014；105（10）：1334-1342［PMID: 25060424］ HAL－0279
41）Ueda S. et al.：Br. J. Cancer, 2016；114（11）：1212-1218［PMID: 27140309］ HAL－0367
42）Watanabe J. et al.：Invest New Drugs, 2017；35（6）：791-799［PMID: 28660549］ HAL－0462
43）Tsurutani J. et al.：Breast Cancer, 2019；26（2）：235-243［PMID: 30324551］ HAL－0569
44）Inoue K. et al.：Invest New Drugs, 2020；38（5）：1540-1549［PMID: 31950374］ HAL－0591
45）Kawai A. et al.：BMC Cancer, 2022；22（1）：1-11［PMID: 35546669］ HAL－0668

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

販売名	HALAVEN®	HALAVEN 0.44 mg/ml solution for injection
販売国	米国	欧州
剤形・規格	Injection: 1 mg/2 mL (0.5 mg/mL).	Injection: One ml contains eribulin mesilate equivalent to 0.44 mg eribulin. Each 2 ml vial contains eribulin mesilate equivalent to 0.88 mg eribulin.
効能・効果	Indications and usage Metastatic Breast Cancer HALAVEN is indicated for the treatment of patients with metastatic breast cancer who have previously received at least two chemotherapeutic regimens for the treatment of metastatic disease. Prior therapy should have included an anthracycline and a taxane in either the adjuvant or metastatic setting. Liposarcoma HALAVEN is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic liposarcoma who have received a prior anthracycline-containing regimen.	Therapeutic indications HALAVEN is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic breast cancer who have progressed after at least one chemotherapeutic regimen for advanced disease. Prior therapy should have included an anthracycline and a taxane in either the adjuvant or metastatic setting unless patients were not suitable for these treatments. HALAVEN is indicated for the treatment of adult patients with unresectable liposarcoma who have received prior anthracycline containing therapy (unless unsuitable) for advanced or metastatic disease.
用法・用量	DOSAGE AND ADMINISTRATION Recommended Dose The recommended dose of HALAVEN is 1.4 mg/m^2 administered intravenously over 2 to 5 minutes on Days 1 and 8 of a 21-day cycle. The recommended dose of HALAVEN in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) is 1.1 mg/m^2 administered intravenously over 2 to 5 minutes on Days 1 and 8 of a 21-day cycle. The recommended dose of HALAVEN in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) is 0.7 mg/m^2 administered intravenously over 2 to 5 minutes on Days 1 and 8 of a 21-day cycle. The recommended dose of HALAVEN in patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance (CL_{Cr}) 15-49 mL/min) is 1.1 mg/m^2 administered intravenously over 2 to 5 minutes on Days 1 and 8 of a 21-day cycle. 以下省略	Posology and method of administration HALAVEN should only be prescribed by a qualified physician experienced in the appropriate use of anti-cancer therapy. It should be administered by an appropriately qualified healthcare professional only. Posology The recommended dose of eribulin as the ready to use solution is 1.23 mg/m^2 which should be administered intravenously over 2 to 5 minutes on Days 1 and 8 of every 21-day cycle —中略— *Patients with hepatic impairment* *Impaired liver function due to metastases* The recommended dose of eribulin in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) is 0.97 mg/m^2 administered intravenously over 2 to 5 minutes on Days 1 and 8 of a 21-day cycle. The recommended dose of eribulin in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) is 0.62 mg/m^2 administered intravenously over 2 to 5 minutes on Days 1 and 8 of a 21-day cycle. Severe hepatic impairment (Child-Pugh C) has not been studied but it is expected that a more marked dose reduction is needed if eribulin is used in these patients. *Impaired liver function due to cirrhosis* This patient group has not been studied. The doses above may be used in mild and moderate impairment but close monitoring is advised as the doses may need readjustment. *Patients with renal impairment* Some patients with moderately or severely impaired renal function (creatinine clearance <50 ml/min) may have increased eribulin exposure and may need a reduction of the dose. For all patients with renal impairment, caution and close safety monitoring is advised. 以下省略

（2024 年 3 月現在）

なお、本邦における本剤の「4. 効能又は効果」「6. 用法及び用量」は以下のとおりである。

効能又は効果	手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍
用法及び用量	通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回1.4mg/m^2（体表面積）を2～5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書	**Pregnancy** Risk Summary Based on findings from an animal reproduction study and its mechanism of action, HALAVEN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of HALAVEN during pregnancy. In an animal reproduction study, eribulin mesylate caused embryo-fetal toxicity when administered to pregnant rats during organogenesis at doses below the recommended human dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically-recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Data *Animal Data* In an embryo-fetal developmental toxicity study, pregnant rats received intravenous infusion of eribulin mesylate during organogenesis (Gestation Days 8, 10, and 12) at doses approximately 0.04, 0.13, 0.43 and 0.64 times the recommended human dose, based on body surface area. Increased abortion and severe fetal external or soft tissue malformations, including the absence of a lower jaw and tongue, or stomach and spleen, were observed at doses 0.64 times the recommended human dose of 1.4 mg/m^2 based on body surface area. Increased embryo-fetal death/resorption, reduced fetal weights, and minor skeletal anomalies consistent with developmental delay were also reported at doses at or above a maternally toxic dose of approximately 0.43 times the recommended human dose. **Lactation** Risk Summary There is no information regarding the presence of eribulin mesylate or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. No lactation studies in animals were conducted. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from eribulin mesylate, advise women not to breastfeed during treatment with HALAVEN and for 2 weeks after the final dose. **Females and Males of Reproductive Potential** Contraception *Females* Based on findings from an animal reproduction study and its mechanism of action, HALAVEN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HALAVEN and for at least 2 weeks following the final dose. *Males* Based on its mechanism of action, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HALAVEN and for 3.5 months following the final dose. Infertility *Males* Based on animal data, HALAVEN may result in damage to male reproductive tissues leading to impaired fertility of unknown duration

出典	記載内容
欧州の添付文書	Pregnancy There are no data from the use of eribulin in pregnant women. Eribulin is embryotoxic, foetotoxic, and teratogenic in rats. HALAVEN should not be used during pregnancy unless clearly necessary and after a careful consideration of the needs of the mother and the risk to the foetus. Women of childbearing potential must be advised to avoid becoming pregnant whilst they or their male partner are receiving HALAVEN and have to use effective contraception during and up to 3 months after treatment. Breastfeeding It is unknown whether eribulin/metabolites are excreted in human or animal breast milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded and therefore HALAVEN must not be used during breast-feeding. Fertility Testicular toxicity has been observed in rats and dogs. Male patients should seek advice on conservation of sperm prior to treatment because of the possibility of irreversible infertility due to therapy with HALAVEN.

（2024 年 3 月現在）

なお、本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

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。動物実験（ラット）で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。［2.3 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

(2) 小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書	Pediatric Use The safety and effectiveness of HALAVEN in pediatric patients have not been established.
欧州の添付文書	Paediatric population There is no relevant use of HALAVEN in children and adolescents for the indication of breast cancer. The safety and efficacy of HALAVEN in children from birth to 18 years of age have not yet been established in soft tissue sarcoma. No data are available.

（2024 年 3 月現在）

なお、本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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) 粉砕

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

・医療従事者向け資材：適正使用ガイド（悪性軟部腫瘍）

・患者向け資材：患者向医薬品ガイド

上記資材については、以下のURL（エーザイ医療従事者向けHP）で掲載していますので、ご参照ください。

https://medical.eisai.jp/

CODE DI-I-HAL108
2024 年 3 月作成