

悪性軟部腫瘍

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

ハラヴェン[®] 静注 1mgHalaven[®]〈エリブリンメシル酸塩製剤〉

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

本ガイドは、ハラヴェンを適正に使用いただくため、投与患者の選択、投与方法、投与にあたっての注意事項、発現する可能性のある重大な副作用とその対策について解説しています。

ご熟読いただき、ハラヴェンを適正に使用するためのガイドとしてご活用ください。

医薬品リスク管理計画(RMP)における安全性検討事項

重要な特定されたリスク

- 骨髄抑制
- 感染症
- 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

重要な潜在的リスク

- QT/QTc間隔延長
- 精巣毒性



本ガイドでは、「悪性軟部腫瘍」の治療において、ハラヴェンを適正に使用いただくため、投与患者の選択、投与にあたっての注意事項、発現する可能性のある重大な副作用とその対策について解説しています。

ハラヴェンのご使用にあたっては、本ガイドのほか、最新の添付文書を熟読いただきますようお願いいたします。

ハラヴェンの適正使用情報は、下記サイトでも提供します。

[https://medical.eisai.jp/products/
HAL_V1/index.html](https://medical.eisai.jp/products/ HAL_V1/index.html)

I 投与患者の選択	3
1. 禁忌	3
2. 効能・効果	3
3. 参考: 臨床試験に組み入れられた病理組織型	4
参考: 臨床試験の組織型別の有効性	5
参考: 臨床試験の組織型別の安全性	7
II 投与に際しての注意事項	8
1. 慎重投与(「肝機能障害のある患者への投与」等)	8
2. 精巢毒性(非臨床試験)	11
3. 用法・用量	12
4. 調製時の注意事項	13
5. 投与時の注意事項	14
6. 投与スケジュール(投与開始・減量・休薬の参考)	15
III 重大な副作用とその対策	16
1. 骨髄抑制	17
2. 感染症	19
3. 末梢神経障害(末梢性ニューロパチー)	20
4. 肝機能障害	22
5. 間質性肺炎	23
6. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑	24
IV その他の注意すべき副作用	26
1. QT間隔延長	26
V Q&A	29
1. 投与開始時	29
2. 投与継続時	33
VI 参考	34
1. 各臨床試験(安全性解析対象)の概要	34
2. 外国第Ⅲ相試験(309試験)の主な副作用(いずれかの全Gradeの発現頻度10%以上)	35
3. 悪性軟部腫瘍患者の方が乳癌患者と比較して発現率の高かった事象	36
4. 国内第Ⅱ相試験(217試験)及び外国第Ⅲ相試験(309試験)の主な副作用 (いずれかの全Gradeの発現頻度10%以上)	37

ハラヴェンの主な臨床試験

国内臨床試験	217試験: 国内第Ⅱ相試験(悪性軟部腫瘍)
外国臨床試験	207試験: 外国第Ⅱ相試験(悪性軟部腫瘍)
	309試験: 外国第Ⅲ相試験(悪性軟部腫瘍)

投与患者の選択

1 禁忌

次の患者には、ハラヴェンを投与しないでください。

1. 高度な骨髄抑制のある患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦または妊娠している可能性のある患者

2 効能・効果

手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 手術不能又は再発乳癌

- (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。
- (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。

2. 悪性軟部腫瘍

- (1) 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。
- (2) 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、「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。(「臨床成績」の項参照)

__ : 「悪性軟部腫瘍」の効能・効果追加時に添付文書に追記

3 参考：臨床試験に組み入れられた病理組織型

臨床試験に組み入れられた病理組織型を熟知するために、下記をご参照ください。

組織型 ^a	国内第Ⅱ相試験 ^{*1} (例数)	外国第Ⅱ相試験 ^{*2} (例数)	外国第Ⅲ相試験 ^{*3} (例数)	組織型 ^a	国内第Ⅱ相試験 ^{*1} (例数)	外国第Ⅱ相試験 ^{*2} (例数)	外国第Ⅲ相試験 ^{*3} (例数)
平滑筋性腫瘍	19	42	152	血管性腫瘍	0	3	対象外
脂肪性腫瘍	16	44	75	類上皮血管内皮腫	0	1	
脱分化型	6	22	32	軟部血管肉腫	0	2	
粘液型	9	11	26	軟骨および骨性腫瘍	対象外	対象外	
円形細胞型	0	1	4	骨外性間葉性軟骨肉腫	対象外	対象外	
多形型	0	7	13	骨外性骨肉腫	対象外	対象外	
高分化型	1	0 ^b	0 ^b	分化不明の腫瘍	4	27	
混合型	0	1	0	滑膜肉腫	3	19	
分類不能	0	2	0 ^b	類上皮肉腫	0	5	
線維性/筋線維性腫瘍	4	3	対象外	胞巣状軟部肉腫	1	2	
成人型線維肉腫	1	1		明細胞肉腫	0	1	
粘液線維肉腫	1	0		骨外性粘液性軟骨肉腫	対象外	対象外	
硬化性類上皮線維肉腫	0	1		骨外性Ewing肉腫/ 未熟神経外胚葉性腫瘍	対象外	対象外	
孤在性線維性腫瘍	2	1		線維形成性小円島細胞腫瘍	0	0	
低悪性線維粘液性肉腫	0	0 ^b		腎外性ラブドイド腫瘍	0	0	
炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	対象外	対象外		悪性間葉腫	0	0	
いわゆる線維組織球性腫瘍	3	0		血管周囲類上皮細胞腫瘍	0	0	
多形型悪性線維性組織球腫	3	0		動脈内膜肉腫	0	0	
巨細胞型悪性線維性組織球腫	0	0		悪性末梢神経鞘腫瘍	1	2	
炎症型悪性線維性組織球腫	0	0		分類不能の未分化悪性軟部腫瘍	0	4	
血管周皮細胞性腫瘍	0	0		消化管間質腫瘍	対象外	対象外	
悪性グロムス腫瘍	0	0		隆起性皮膚線維肉腫	対象外	対象外	
骨格筋性腫瘍	2	2		骨肉腫（骨肉腫、ユーイング肉腫/ 未熟神経外胚葉性腫瘍）、 悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混 合腫瘍、神経芽細胞腫	対象外	対象外	
胞巣型横紋筋肉腫	1	0		その他	2	0	1(対象外)
多形型横紋筋肉腫	0	2					
胎児型横紋筋肉腫	対象外	対象外					
横紋筋肉腫（亜型不明）	1	0					

a：実施施設の判定結果を記載した

b：プロトコルの対象組織型に明記されていない、かつ除外基準にも明記されていない組織型

*1：国内217試験 *2：外国207試験 *3：外国309試験

注意1）組織型分類は、WHOによる軟部腫瘍の組織型分類(Christopher D.M. Fletcher K. Krishnan Unni Fredrik Mertens/2002)及び軟部腫瘍
ブラクティカルガイド(総編集：中村耕造 専門編集：吉川秀樹/2011)を抜粋、一部改変。分類にない病理組織型を追加。

注意2）対象外は、プロトコル除外基準に該当する組織型

参考：臨床試験の組織型別の有効性

国内第Ⅱ相試験（217試験）の組織型別の主要評価項目：PFR_{12wks}

組織型	12週時点での 無増悪生存例数 / 例数	PFR _{12wks} (%)
平滑筋肉腫又は脂肪肉腫	21/35例	60.0 [44.7, 74.0] [両側90%CI] [47.8] [片側90%CI(下限)]
その他の組織型	5/16例	31.3 [13.2, 54.8] [両側90%CI] [16.1] [片側90%CI(下限)]

PFR_{12wks}: 12週時点での無増悪生存率(%), CI: Confidence Interval(信頼区間)

外国第Ⅱ相試験（207試験）の組織型別の主要評価項目：PFR_{12wks}

組織型	12週時点での 無増悪生存例数 / 例数	PFR _{12wks} (%)
平滑筋肉腫	12/38例	31.6 [21.6] [片側90%CI(下限)]
脂肪肉腫	15/32例	46.9 [34.5] [片側90%CI(下限)]
滑膜肉腫	4/19例	21.1 [9.5] [片側90%CI(下限)]
その他の組織型	5/26例	19.2 [9.7] [片側90%CI(下限)]

PFR_{12wks}: 12週時点での無増悪生存率(%), CI: Confidence Interval(信頼区間)

国内第Ⅱ相試験（217試験）及び外国第Ⅱ相試験（207試験）の組織型別の最良総合効果

組織型	国内第Ⅱ相試験					外国第Ⅱ相試験*				
	例数	CR	PR	SD	PD	例数	CR	PR	SD	PD
平滑筋肉腫	19	0	0	13	6	38	0	2	20	14
脂肪肉腫	16	0	0	15	1	32	1	0	18	11
滑膜肉腫	3	0	0	2	1	19	0	1	8	10
成人型線維肉腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
粘液線維肉腫	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
硬化性類上皮線維肉腫	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0
孤在性線維性腫瘍	2	0	0	1	1	1	0	0	1	0
多形型悪性線維性組織球腫	3	0	0	0	3	2	0	0	0	2
胞巣型横紋筋肉腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
横紋筋肉腫(亜型不明)	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0
軟部血管肉腫	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1
類上皮肉腫	0	0	0	0	0	4	0	1	2	1
胞巣状軟部肉腫	1	0	0	1	0	2	0	0	1	1
明細胞肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
悪性末梢神経鞘腫瘍	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
分類不能の未分化悪性軟部腫瘍	0	0	0	0	0	8	0	0	2	6
その他の肉腫	2	0	0	2	0	2	0	0	0	2

CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

*: 外国第Ⅱ相試験での最良総合効果判定対象症例は、例数から早期死亡例や評価困難例を除いた症例とした

外国第Ⅲ相試験(309試験)の組織型別の主要評価項目: Overall Survival (OS)

組織型	本剤群			ダカルバジン群			ハザード比 [95%CI]
	例数	死亡例数(%)	中央値 [95%CI] (ヵ月)	例数	死亡例数(%)	中央値 [95%CI] (ヵ月)	
全 例	228	176 (77.2%)	13.5 [10.9, 15.6]	224	181 (80.8%)	11.5 [9.6, 13.0]	0.768* [0.618, 0.954]
平滑筋肉腫	157	124 (79.0%)	12.7 [9.8, 14.8]	152	118 (77.6%)	13.0 [11.3, 15.1]	0.927** [0.714, 1.203]
脂肪肉腫	71	52 (73.2%)	15.6 [10.2, 18.6]	72	63 (87.5%)	8.4 [5.2, 10.1]	0.511** [0.346, 0.753]

* : 層別因子 (組織型、地域、前化学療法のレジメン数 (2レジメン、3レジメン以上)) により調整したCox回帰

** : 層別因子 (地域、前化学療法のレジメン数 (2レジメン、3レジメン以上)) により調整したCox回帰

CI : Confidence Interval (信頼区間)

I 投与患者の選択

II 投与に際しての注意事項

III 重大な副作用とその対策

IV その他の注意すべき副作用

V Q & A

VI 参考

参考：臨床試験の組織型別の安全性

国内第Ⅱ相試験（217試験）及び外国第Ⅱ相試験（207試験）の組織型別の安全性の概要

（ ）例数

	国内第Ⅱ相試験			外国第Ⅱ相試験			
	脂肪肉腫 (n=16)	平滑筋肉腫 (n=19)	その他の 組織型(n=16)	脂肪肉腫 (n=37)	平滑筋肉腫 (n=40)	滑膜肉腫 (n=19)	その他の 組織型(n=31)
全有害事象	100% (16)	100% (19)	100% (16)	97.3% (36)	95.0% (38)	100% (19)	100% (31)
Grade 3以上の有害事象	100% (16)	89.5% (17)	100% (16)	54.1% (20)	47.5% (19)	47.4% (9)	58.1% (18)
死亡に至った有害事象	—	5.3% (1)	0% (0)	2.7% (1)	5.0% (2)	0% (0)	0% (0)
重篤な有害事象	31.3% (5)	26.3% (5)	31.3% (5)	37.8% (14)	30.0% (12)	36.8% (7)	45.2% (14)
投与中止に至った有害事象	6.3% (1)	5.3% (1)	12.5% (2)	8.1%* (3)	7.5%* (3)	10.5%* (2)	9.7%* (3)
減量、投与延期又は休薬に至った有害事象	37.5% (6)	31.6% (6)	25.0% (4)	—	—	—	—

*：外国第Ⅱ相試験において、本剤の処置に関する情報は、収集されていなかった。投与中止に至った有害事象については、投与中止の主な理由が有害事象であった症例数に基づき集計された。

外国第Ⅲ相試験（309試験）の組織型別の安全性の概要

（ ）例数

	外国第Ⅲ相試験*	
	脂肪肉腫(n=70)	平滑筋肉腫(n=156)
全有害事象	100%(70)	98.7%(154)
Grade 3以上の有害事象	62.9%(44)	69.2%(108)
死亡に至った有害事象	4.3%(3)	4.5%(7)
重篤な有害事象	31.4%(22)	34.6%(54)
投与中止に至った有害事象	7.1%(5)	7.7%(12)
減量、投与延期又は休薬に至った有害事象	41.4%(29)	44.9%(70)

*：外国309試験(n=226：本剤投与例数)

1 慎重投与

次の患者には、ハラヴェンを慎重に投与してください。

● 骨髄抑制のある患者

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。

● 肝機能障害のある患者

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ります。

● 腎機能障害のある患者

腎機能障害患者では、本剤のAUCが増加する傾向があります。

● 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用があらわれやすくなります。

参考：肝機能障害のある患者（乳癌） 肝機能検査値別のGrade 4の好中球減少の発現状況

乳癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（221試験）および外国第Ⅱ、Ⅲ相試験（201、211、305試験）において、投与前の肝機能検査値で層別して、Grade 4の好中球減少の発現状況を解析した結果、Grade 4の好中球減少の発現は肝機能低下に伴って高くなる傾向がみられました。

肝機能検査値別のGrade 4の好中球減少の発現状況

（ ）例数

		国内第Ⅱ相試験* ¹ (n=81)	外国第Ⅱ、Ⅲ相試験* ² (n=827)
TOTAL		70.4%(57/81)	28.3%(234/827)
総ビリルビン 投与前値	<ULNの1.0倍	68.8%(53/77)	27.3%(211/774)
	ULNの1.0～1.5倍	100%(4/4)	41.0%(16/39)
	>ULNの1.5倍	—	57.1%(4/7)
AST投与前値	<ULNの2.5倍	66.7%(48/72)	25.7%(193/751)
	ULNの2.5～5.0倍	100%(9/9)	54.7%(35/64)
	>ULNの5.0倍	—	80.0%(4/5)
ALT投与前値	<ULNの2.5倍	68.4%(52/76)	27.2%(215/790)
	ULNの2.5～5.0倍	100%(5/5)	56.7%(17/30)
	>ULNの5.0倍	—	33.3%(1/3)

*1：国内221試験 *2：外国201試験[3週サイクル群(n=33)]、外国211試験(n=291)、外国305試験(n=503)

ULN：施設基準値上限

参考：肝機能障害のある患者での薬物動態：外国第I相試験（108試験）

固形がん患者18例を肝機能によって3分類し（正常、軽度肝機能障害：Child-Pugh A、中等度肝機能障害：Child-Pugh B）、それぞれに本剤1.4、1.1または0.7mg/m²を2～5分間かけて静脈内投与したとき、肝機能の低下に伴い、クリアランスの低下、t_{1/2}の延長、投与量で補正したAUCおよびC_{max}の増加が認められました。

肝機能障害のある患者に投与する場合は、肝機能検査値等を参考にして減量を考慮してください。

薬物動態パラメータ

	肝機能正常患者 (n=6)	肝機能障害患者	
		軽度：Child-Pugh A(n=7)	中等度：Child-Pugh B(n=5)
用量(mg/m ²)	1.4	1.1	0.7
C _{max} (ng/mL/mg)*	72.0±20.2	83.9±28.5	100±46.2
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL/mg)*	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

算術平均値±SD *：エリ布林1mgあたりに補正した数値を示す

参考：肝機能障害のある患者

Child-Pugh分類（各項目のポイントを加算し、その合計点で分類）

Child-Pugh分類	A	5～6点
	B	7～9点
	C	10～15点

項目	ポイント	1点	2点	3点
脳 症		ない	軽度	ときどき昏睡
腹 水		ない	少量	中等度
血清ビリルビン値(mg/dL)		2.0未満	2.0～3.0	3.0超
血清アルブミン値(g/dL)		3.5超	2.8～3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値(%)		70超	40～70	40未満

参考：『肝機能障害あり/なし』*の患者別の副作用発現状況**：使用成績調査（乳癌）

「肝機能障害あり」の患者の副作用発現症例率は、「肝機能障害なし」の患者よりも高くなりました。
 [オッズ比：2.498(95%信頼区間：1.032-6.045、多変量Logistic回帰モデル)]

副作用発現状況**

()例数

基本語 (MedDRA/J Ver.16.1)	肝機能障害なし(n=803)		肝機能障害あり(n=106)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	87.4%(702)	71.4%(573)	94.3%(100)	86.8%(92)
発熱性好中球減少症	5.7%(46)	5.7%(46)	23.6%(25)	23.6%(25)
白血球減少症	61.5%(494)	48.4%(389)	70.8%(75)	67.9%(72)
リンパ球減少症	18.6%(149)	15.9%(128)	21.7%(23)	20.8%(22)
好中球減少症	66.4%(533)	59.3%(476)	66.0%(70)	63.2%(67)
血小板減少症	2.1%(17)	1.0%(8)	15.1%(16)	8.5%(9)
口内炎	9.3%(75)	1.1%(9)	18.9%(20)	5.7%(6)
ALT増加	5.7%(46)	1.3%(10)	4.7%(5)	4.7%(5)
AST増加	8.3%(67)	1.0%(8)	7.6%(8)	6.6%(7)
血中LDH増加	3.7%(30)	0.8%(6)	7.6%(8)	3.8%(4)
ヘマトクリット減少	0.9%(7)	0.5%(4)	4.7%(5)	4.7%(5)

*：「肝機能障害あり/なし」の定義：投与開始前のAST値、ALT値または総ビリルビン値がそれぞれ施設基準値上限の2.5倍超、2.5倍超または1.5倍超のいずれかに該当する症例を「肝機能障害あり」(106例)、いずれにも該当しない症例を「肝機能障害なし」(803例)とした。

**：肝機能障害ありの患者の方が肝機能障害なしの患者と比較して副作用発現症例率(全Grade)が5.0%以上高い副作用、または副作用の発現症例率(Grade 3以上)が3.0%以上高い副作用を記載した。

参考：腎機能障害のある患者での薬物動態：外国第I相試験(106試験)

固形がん患者19例の腎機能をクレアチニークリアランスによって、正常($\geq 80\text{mL/min}$)、中等度腎機能障害($30\sim 50\text{mL/min}$)および重度腎機能障害($15\sim <30\text{mL/min}$)に分類し、それぞれ本剤を1.4、1.4および 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、投与量で補正したAUCおよび C_{max} の増加が認められました。

腎機能障害のある患者に投与する場合は、血中濃度が高くなることもあるため、慎重に投与してください。

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)* ¹	109±50.4	140±51.6	236±176
AUC _{0-inf} ($\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$)* ¹	408±224	595±299* ²	575±232
$t_{1/2}$ (hr)	43.4±15.3	43.9±10.9* ²	38.7±12.5
CL(L/hr)	3.13±1.65	2.07±1.03* ²	2.01±0.88
Vss(L)	144±73.7	86.5±32.7* ²	66.6±26.8

*¹：エリブリン1mgあたりに補正した数値を示す *²：n=6

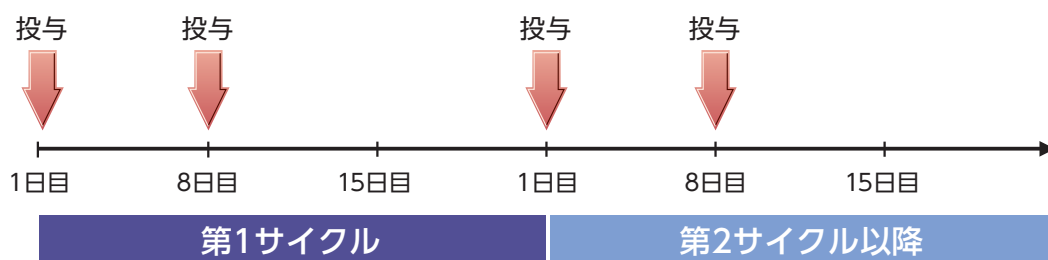
2 精巣毒性（非臨床試験）

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ので、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*。

*参照：添付文書の「重要な基本的注意」の項

3 用法・用量

通常、成人には、エリ布林メシル酸塩として、1日1回 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を2～5分間かけて、週1回、静脈内投与してください。これを2週連続で行い、3週目は休薬してください。これを1サイクルとして、投与を繰り返してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。



〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

ハラヴェンは、抗悪性腫瘍剤との併用療法での有効性及び安全性は確立していません。

4 調製時の注意事項

希釈する場合は、日本薬局方生理食塩液を使用してください。

- 他の医薬品と混注しないでください。
- 5%ブドウ糖注射液で希釈しないでください。
ハラヴェンを5%ブドウ糖注射液で希釈した場合、反応生成物が認められました。
- 0.01mg/mL未満の濃度に希釈しないでください。
- 調製時には、手袋、ゴーグルおよび保護衣を着用してください。皮膚に付着した場合は、直ちに石鹼および多量の水で洗い流してください。また、粘膜に付着した場合は、直ちに多量の水で洗い流してください。

$$\text{抜き取り量(mL)} = \text{体表面積(m}^2\text{)} \times 1.4\text{mg/m}^2 \times 2\text{mL} / 1\text{mg (バイアル)}^*$$

※ バイアル(2.0mL)中のエリブリンメシル酸塩含有量は1.0mg

体表面積*別のハラヴェン抜き取り量(mL)

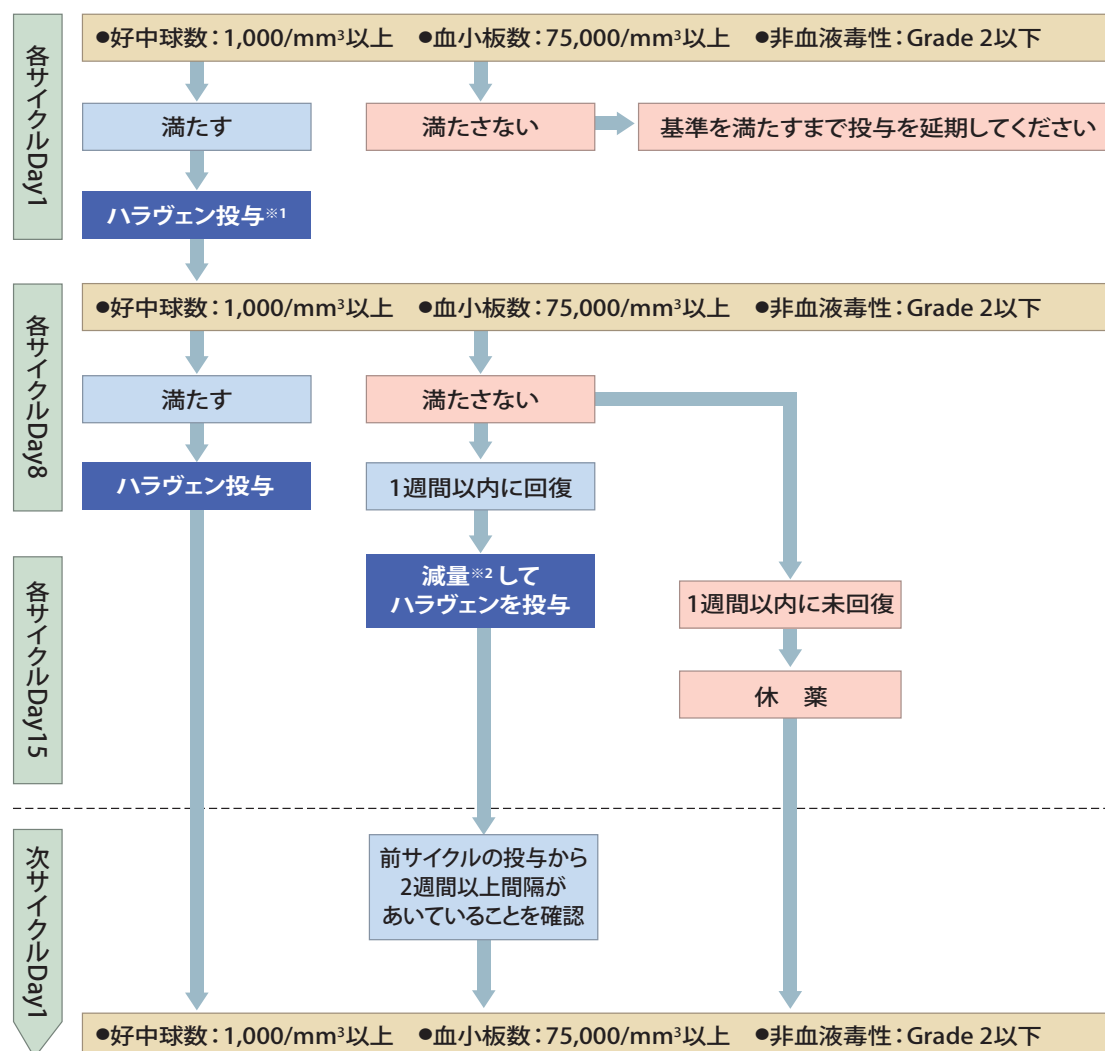
		身長(cm)									
		140	145	150	155	160	165	170	175	180	185
体重(kg)	35.0	3.19	3.27	3.34	3.42	3.49	3.56	3.63	3.70	3.77	3.84
	37.5	3.29	3.37	3.45	3.52	3.60	3.67	3.74	3.82	3.89	3.96
	40.0	3.39	3.47	3.55	3.62	3.70	3.78	3.85	3.93	4.00	4.08
	42.5	3.48	3.56	3.64	3.72	3.80	3.88	3.96	4.04	4.11	4.19
	45.0	3.57	3.65	3.74	3.82	3.90	3.98	4.06	4.14	4.22	4.29
	47.5	3.66	3.74	3.83	3.91	3.99	4.08	4.16	4.24	4.32	4.40
	50.0	3.74	3.83	3.92	4.00	4.09	4.17	4.25	4.34	4.42	4.50
	52.5	3.82	3.91	4.00	4.09	4.18	4.26	4.35	4.43	4.52	4.60
	55.0	3.90	3.99	4.08	4.17	4.26	4.35	4.44	4.52	4.61	4.69
	57.5	3.98	4.07	4.17	4.26	4.35	4.44	4.53	4.61	4.70	4.79
	60.0	4.06	4.15	4.25	4.34	4.43	4.52	4.61	4.70	4.79	4.88
	62.5	4.13	4.23	4.32	4.42	4.51	4.61	4.70	4.79	4.88	4.97
	65.0	4.20	4.30	4.40	4.50	4.59	4.69	4.78	4.87	4.96	5.06
	67.5	4.27	4.37	4.47	4.57	4.67	4.77	4.86	4.96	5.05	5.14
	70.0	4.34	4.45	4.55	4.65	4.75	4.84	4.94	5.04	5.13	5.22
	72.5	4.41	4.52	4.62	4.72	4.82	4.92	5.02	5.11	5.21	5.31
	75.0	4.48	4.58	4.69	4.79	4.89	4.99	5.09	5.19	5.29	5.39
	77.5	4.54	4.65	4.76	4.86	4.96	5.07	5.17	5.27	5.37	5.47
	80.0	4.61	4.72	4.82	4.93	5.04	5.14	5.24	5.34	5.44	5.54
	82.5	4.67	4.78	4.89	5.00	5.10	5.21	5.31	5.42	5.52	5.62
	85.0	4.73	4.85	4.96	5.06	5.17	5.28	5.38	5.49	5.59	5.70
	87.5	4.80	4.91	5.02	5.13	5.24	5.35	5.45	5.56	5.67	5.77
	90.0	4.86	4.97	5.08	5.20	5.31	5.41	5.52	5.63	5.74	5.84
	92.5	4.92	5.03	5.15	5.26	5.37	5.48	5.59	5.70	5.81	5.91
	95.0	4.97	5.09	5.21	5.32	5.43	5.55	5.66	5.77	5.88	5.98

*: 体表面積(m²)=体重(kg)^{0.444}×身長(cm)^{0.663}×88.83×10⁻⁴(藤本ら)

5 投与時の注意事項

無菌性の維持の観点から、調製後は速やかに投与してください。
シリンジに吸入後、室温であれば6時間以内、冷蔵であれば24時間以内は安定であることが確認されています。

6 投与スケジュール(投与開始・減量・休薬の参考)



※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/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

参考資料: 添付文書の「用法・用量」の項及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を引用・改変

下記の重大な副作用が報告されています。

後述する、ハラヴェンの副作用の特徴、ハラヴェン投与前及び投与中の注意事項を参照の上、投与の可否及び投与量等を検討ください。

また、副作用が発現した場合の対処法をご参考ください。

① 骨髄抑制	p17
② 感染症	p19
③ 末梢神経障害(末梢性ニューロパチー)	p20
④ 肝機能障害	p22
⑤ 間質性肺炎	p23
⑥ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑	p24

1 骨髄抑制

●ハラヴェンの特徴

- 白血球減少、好中球減少などの骨髄抑制が高い頻度で認められ、重篤な発熱性好中球減少などがあらわれることがあります。
- 外国第Ⅲ相試験(309試験)において、骨髄抑制に伴う好中球減少性敗血症(2.感染症の項参照)による死亡が1例報告されています。
- Grade 3、4の好中球減少の最低値の発現は、各サイクルの投与開始14日後(中央値)、回復は最低値発現から7日後(中央値)でした。

●投与中の注意事項

- 他の抗悪性腫瘍剤または放射線照射の併用により、ともに骨髄抑制作用を有するために骨髄抑制が増強するおそれがあります。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ってください。
- 投与中は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してください。

●骨髄抑制が発現した場合

- 異常が認められた場合には、減量や休薬を行い、必要に応じてG-CSF製剤、抗生物質及び抗真菌剤を使用するなど、適切な処置を行ってください。

発現状況

国内第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験において、骨髄抑制が下表の通り認められました。発現頻度は国内第Ⅱ相試験で高い傾向がみられました。

国内第Ⅱ相試験において、Grade 3、4の白血球減少及び好中球減少の発現頻度が高い傾向がみられましたが、この背景の一つとして、国内第Ⅱ相試験の白血球数及び好中球数の投与前値が外国第Ⅱ、Ⅲ相試験に比べて低かったことが関係している可能性が考えられます(下記の参考を参照)。

国内第Ⅱ相試験(217試験)および外国第Ⅲ相試験(309試験)での主な骨髄抑制の発現頻度

	国内第Ⅱ相試験*1(n=51)		外国第Ⅲ相試験*2(n=226)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
白血球減少	100.0%(51)	74.5%(38)	22.6%(51)	12.8%(29)
好中球減少	98.0%(50)	86.3%(44)	50.0%(113)	39.8%(90)
リンパ球減少	78.4%(40)	31.4%(16)	1.3%(3)	0.4%(1)
貧血	47.1%(24)	11.8%(6)	24.3%(55)	4.4%(10)
発熱性好中球減少	7.8%(4)	7.8%(4)	0.9%(2)	0.9%(2)
血小板減少	5.9%(3)	0%(0)	6.2%(14)	0.9%(2)
ヘモグロビン減少	3.9%(2)	0%(0)	2.7%(6)	0%(0)
赤血球減少	0%(0)	0%(0)	0.9%(2)	0%(0)
ヘマトクリット減少	0%(0)	0%(0)	0.4%(1)	0%(0)

*1:国内217試験 *2:外国309試験

()例数

参考:国内臨床試験および外国臨床試験の白血球数、好中球数の投与前値

	白血球数($\times 10^3/\text{mm}^3$)		好中球数($\times 10^3/\text{mm}^3$)	
	国内第Ⅱ相試験*1(n=51)	外国第Ⅱ、Ⅲ相試験*2(n=353)	国内第Ⅱ相試験*1(n=51)	外国第Ⅱ、Ⅲ相試験*2(n=353)
中央値(最小値~最大値)	5.400(3.10~20.83)	6.130(2.00~17.79)	3.402(1.65~16.96)	4.190(0.60~15.30)
平均値±SD	6.108±3.004	6.755±2.796	4.212±2.612	4.816±2.512

*1:国内217試験 *2:外国207試験(n=127)、外国309試験(n=226:本剤投与例数)

()例数

転 帰

国内第Ⅱ相試験において、Grade 3、4の好中球減少は、サイクル数にかかわらず約80%に発現しましたが、そのうちの80%以上がサイクル中にGrade 1または0へ回復しました。休薬した症例の割合は、各サイクルで、一定の傾向はみられませんでした。また、G-CSF製剤は、サイクル数にかかわらず発現例の40%以上に投与されました。

Grade 3、4の好中球減少を発現した患者の対応と転帰：国内第Ⅱ相試験（217試験）

サイクル数	発現頻度*1	Grade 1または0へ回復した割合*2	休薬した割合*2	G-CSF製剤投与割合*2
1(51)	80.4%(41/51)	92.7%(38/41)	9.8%(4/41)	46.3%(19/41)
2(50)	82.0%(41/50)	92.7%(38/41)	7.3%(3/41)	43.9%(18/41)
3(35)	74.3%(26/35)	96.2%(25/26)	0%(0/26)	53.8%(14/26)
4(31)	77.4%(24/31)	100%(24/24)	4.2%(1/24)	54.2%(13/24)
5(25)	72.0%(18/25)	83.3%(15/18)	16.7%(3/18)	61.1%(11/18)
6(22)	72.7%(16/22)	93.8%(15/16)	6.3%(1/16)	68.8%(11/16)
7(19)	84.2%(16/19)	87.5%(14/16)	6.3%(1/16)	75.0%(12/16)
8(16)	75.0%(12/16)	91.7%(11/12)	0%(0/12)	75.0%(9/12)

*1：対象例数に対する割合 *2：発現例数に対する割合

()例数

2 感染症

● ハラヴェンの特徴

- 敗血症、肺炎などの感染症があらわれることがあります。
- 外国第Ⅲ相試験（309試験）において、骨髄抑制に伴う好中球減少性敗血症による死亡が1例報告されています。

● 投与中の注意事項

- 投与中は観察を十分に行ってください。

● 感染症が考えられた場合

- 異常が認められた場合には、減量や休薬を行い、必要に応じてG-CSF製剤や抗生剤を使用するなど適切な処置を行ってください。

発現状況

国内第Ⅱ相試験、外国第Ⅱ、Ⅲ相試験において、骨髄抑制に伴うと考えられる主な感染症*¹が下表の通り認められました。

国内第Ⅱ相試験（217試験）および外国第Ⅱ、Ⅲ相試験（207、309試験）での
主な感染症*¹と考えられる感染症の発現頻度

（ ）例数

主な感染症* ¹ の まとめた事象と内訳	国内第Ⅱ相試験* ² (n=51)			外国第Ⅱ、Ⅲ相試験* ³ (n=353)		
	全Grade	Grade 3+4	Grade 5	全Grade	Grade 3+4	Grade 5
感染	2.0%(1)	2.0%(1)	0%(0)	0.3%(1)	0%(0)	0%(0)
レンサ球菌感染	2.0%(1)	2.0%(1)	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0%(0)
白癬感染	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0.3%(1)	0%(0)	0%(0)
感染性胸水	2.0%(1)	2.0%(1)	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0%(0)
敗血症	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0.3%(1)	0%(0)	0.3%(1)
好中球減少性敗血症	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0.3%(1)	0%(0)	0.3%(1)
肺炎	0%(0)	0%(0)	0%(0)	1.7%(6)	1.7%(6)	0%(0)
肺炎	0%(0)	0%(0)	0%(0)	1.4%(5)	1.4%(5)	0%(0)
気管支肺炎	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0.3%(1)	0.3%(1)	0%(0)

*¹: 主な感染症: Grade 3以上の副作用、重大な副作用に記載されている敗血症、肺炎 *²: 国内217試験

*³: 外国207試験 (n=127)、外国309試験 (n=226: 本剤投与例数)

3 末梢神経障害（末梢性ニューロパチー）

●ハラヴェンの特徴

- 末梢神経障害が発現または悪化することがあります。
- 初回発現時期の中央値は、ハラヴェン投与後約25週でした。

●末梢神経障害が発現した場合

- ハラヴェン使用後、患者の末梢神経障害の症状についてGrade 1、2の段階から注意してください。特にGrade 3の末梢神経障害が発現した場合は、休薬や延期、回復状況によっては減量や中止等の投与処置を考慮してください。

発現状況

国内第Ⅱ相試験、外国第Ⅱ、Ⅲ相試験において、末梢神経障害が下表の通り認められました。また、重篤と判断されたのは、外国第Ⅱ、Ⅲ相試験における末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチーの2例でした。なお、投与前の末梢神経障害（合併症）の発現状況により、末梢神経障害が発現しやすくなったり、より高いGradeのものが発現するという傾向はみられませんでした。

国内第Ⅱ相試験（217試験）および外国第Ⅱ、Ⅲ相試験（207、309試験）での末梢神経障害の発現頻度

	国内第Ⅱ相試験* ¹ (n=51)		外国第Ⅱ、Ⅲ相試験* ² (n=353)	
	全Grade	Grade 3+4	全Grade	Grade 3+4
末梢神経障害	33.3%(17)	0%(0)	29.7%(105)	4.0%(14)
末梢性ニューロパチー	29.4%(15)	0%(0)	0.3%(1)	0%(0)
末梢性感覚ニューロパチー	3.9%(2)	0%(0)	24.6%(87)	2.3%(8)
ヘルペス後神経痛	2.0%(1)	0%(0)	0%(0)	0%(0)
錯感覚	0%(0)	0%(0)	4.8%(17)	0.3%(1)
末梢性運動ニューロパチー	0%(0)	0%(0)	4.0%(14)	1.7%(6)
神経痛	0%(0)	0%(0)	0.8%(3)	0%(0)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0%(0)	0%(0)	0.6%(2)	0%(0)
多発ニューロパチー	0%(0)	0%(0)	0.3%(1)	0.3%(1)

*1: 国内217試験 *2: 外国207試験(n=127)、外国309試験(n=226: 本剤投与例数)

() 例数

投与前の末梢神経障害（合併症）の発現状況別の末梢神経障害の発現頻度 国内第Ⅱ相試験（217試験）* (n=51)

		Grade 1	Grade 2
投与前の末梢神経障害（合併症）の発現状況(n=51)	合併症なし(38)	26.3%(10)	13.2%(5)
	Grade 1(10)	10.0%(1)	10.0%(1)
	Grade 2(3)	33.3%(1)	33.3%(1)

*: Gradeは、最も高いものに分類

() 例数

発現時期

末梢神経障害の初回発現時期の中央値(95%信頼区間)は、国内第Ⅱ相試験(217試験)では26.9(14.3, 43.4)週、外国第Ⅱ、Ⅲ相試験(207、309試験)では24.9(19.3, 41.3)週でした。

転 帰

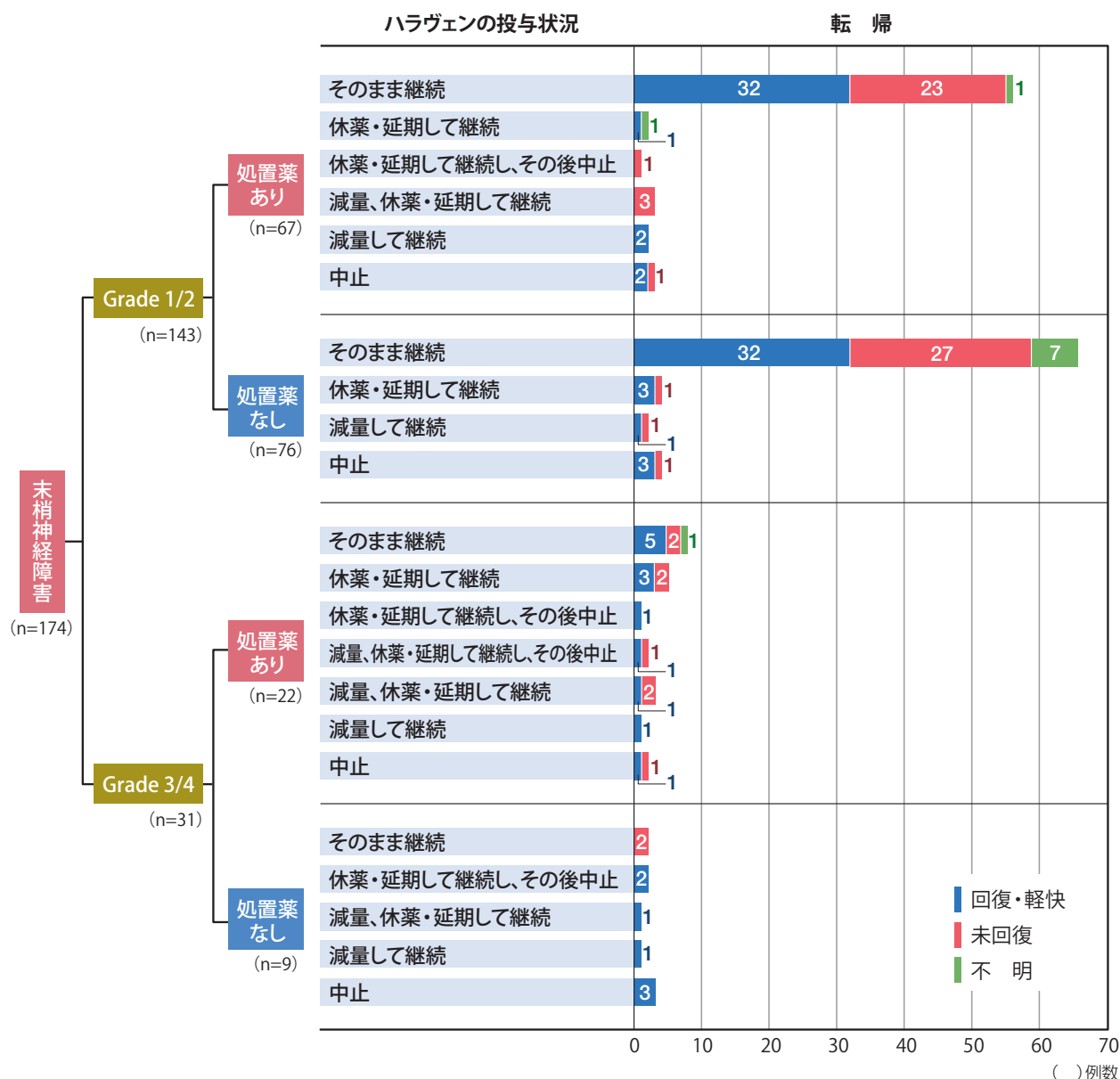
国内第Ⅱ相試験(217試験)において、末梢神経障害を発現した17例のうち、Grade 3以上の末梢神経障害は認められませんでした。また、末梢神経障害によって使用を中止された例はありませんでした。

外国第Ⅱ、Ⅲ相試験(207、309試験)において、末梢神経障害を発現した105例のうち、Grade 1、2は91例で、末梢神経障害によって使用を中止された例はありませんでした。一方、Grade 3、4は14例で、末梢神経障害によって使用を中止された症例は2例であり、転帰は回復及び未回復でした。

参考：末梢神経障害のGrade*別の処置状況及び転帰

乳癌患者を対象とした国内使用成績調査で末梢神経障害を発現した174例について、処置薬投与の有無、本剤の投与状況および転帰についてGrade別に示しました。

乳癌患者を対象とした国内使用成績調査における末梢神経障害のGrade別の処置状況及び転帰



※：末梢神経障害のうち同一症例で複数回発現している場合は、Gradeの最も高いものを抽出した。

4 肝機能障害

● ハラヴェンの特徴

- 肝機能障害があらわれることがあります。
- 参考：臨床検査異常として、ASTまたはALTなどが上昇することがあります。
- 参考：乳癌患者を対象とした外国第Ⅲ相試験*において、肝不全で1例、中毒性肝炎で1例の死亡が報告されています。

● 投与前の注意事項

- 肝機能の状態を把握し、肝機能検査（ASTまたはALTなど）を行ってください。

● 投与中の注意事項

- 肝機能検査（ASTまたはALTなど）を行うなど、観察を十分に行ってください。

● 肝機能障害が発現した場合

- 異常が認められた場合には、減量や休薬などの適切な処置を行ってください。

*：乳癌の申請時に用いた臨床試験に含まれていない乳癌患者を対象とした外国第Ⅲ相試験（301試験）

発現状況

国内第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験において、下表の通り肝機能障害が認められました。

国内第Ⅱ相試験（217試験）および外国第Ⅲ相試験（309試験）での肝機能障害の発現頻度

	国内第Ⅱ相試験* ¹ (n=51)		外国第Ⅲ相試験* ² (n=226)	
	全Grade	Grade 3+4	全Grade	Grade 3+4
肝機能障害	11.8% (6)	0% (0)	1.3% (3)	0.4% (1)
肝機能異常	9.8% (5)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
肝機能検査異常	2.0% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
肝毒性	0% (0)	0% (0)	0.4% (1)	0.4% (1)
黄疸	0% (0)	0% (0)	0.4% (1)	0% (0)
肝細胞損傷	0% (0)	0% (0)	0.4% (1)	0% (0)
トランスアミナーゼ上昇	0% (0)	0% (0)	0.4% (1)	0% (0)

*1：国内217試験 *2：外国309試験 (n=226：本剤投与例数)

() 例数

参考：国内第Ⅱ相試験（217試験）および外国第Ⅲ相試験（309試験）での臨床検査値の発現頻度

	国内第Ⅱ相試験* ¹ (n=51)		外国第Ⅲ相試験* ² (n=226)	
	全Grade	Grade 3+4	全Grade	Grade 3+4
AST上昇	23.5% (12)	3.9% (2)	7.1% (16)	0.4% (1)
ALT上昇	23.5% (12)	5.9% (3)	6.6% (15)	1.3% (3)
LDHの上昇	15.7% (8)	0% (0)	2.7% (6)	0% (0)
Al-Pの上昇	3.9% (2)	0% (0)	2.7% (6)	0% (0)
γ-GTPの上昇	2.0% (1)	0% (0)	0.9% (2)	0.4% (1)
総ビリルビンの上昇	2.0% (1)	0% (0)	0.4% (1)	0.4% (1)

*1：国内217試験 *2：外国309試験 (n=226：本剤投与例数)

() 例数

5 間質性肺炎

●ハラヴェンの特徴

- 間質性肺炎が発現または悪化することがあります。
- 国内第Ⅱ相試験(217試験)において、Grade 1の間質性肺疾患が1例(2.0%)認められ、未回復でした。
- 参照:乳癌患者を対象とした自発報告(2011年7月19日～2015年7月31日)において、非重篤2例及び重篤45例報告され、そのうち、死亡例は4例でした。また、発現時期に傾向はみられませんでした。

●投与中の注意事項

- 投与中、乾性咳嗽など間質性肺炎が疑われる症状があらわれた場合には、画像検査(胸部CT、胸部X線検査)を行うなど、観察を十分に行ってください。

●間質性肺炎が発現した場合*

- 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ってください。
- 投与を中止しても改善しない場合、あるいは呼吸不全を呈する症例では、副腎皮質ステロイド投与を検討ください。

*:「重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)」厚生労働省、平成18年11月(令和元年9月改定)から抜粋、改変

6 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群: SJS)、多形紅斑

●ハラヴェンの特徴

- 国内外の乳癌および悪性軟部腫瘍の臨床試験ではSJS及び多形紅斑の副作用は報告されていませんが、国内外の製造販売後において、自発報告でSJSおよび多形紅斑の重篤な副作用症例が報告されています。

●投与前の注意事項*

- 医薬品を服用し、皮疹や呼吸器症状・肝機能障害などを認めたことがある患者には注意して本剤を投与してください。

●投与中の注意事項*

- 発熱(38℃以上)、粘膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛、陰部びらん、排尿排便時痛)、多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)の発現に注意して下さい。

●SJS、多形紅斑が発現した場合*

- 異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

*:「重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンズ・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群)」厚生労働省、平成18年11月(平成29年6月改定)から抜粋、改変

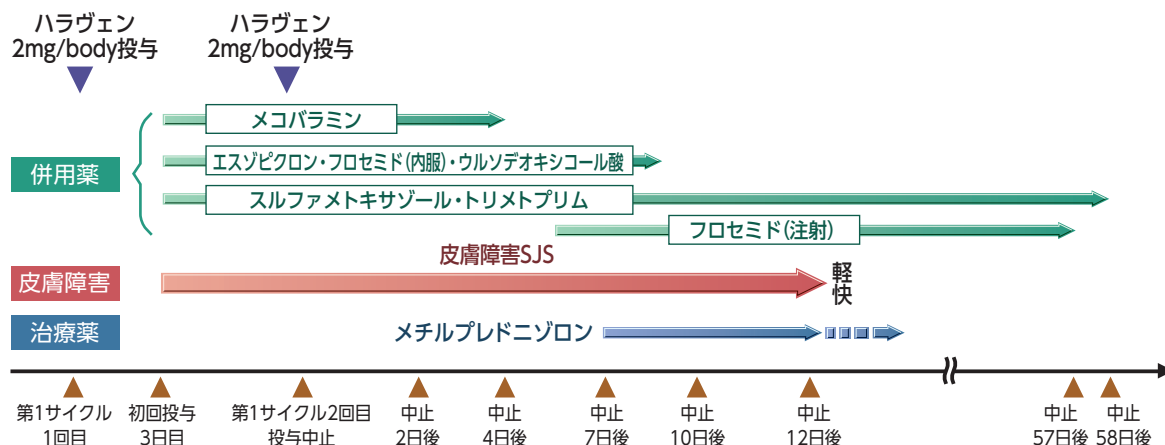
発現状況

乳癌患者を対象とした国内の自発報告(2011年7月19日～2015年11月30日)において、重篤なSJSが3例報告され、転帰は軽快が1例および回復が2例でした。

乳癌患者を対象とした外国の自発報告(各国販売後～2015年10月16日)において、重篤なSJSが3例および重篤な多形紅斑が1例報告されました。SJSの転帰は、回復が1例および不明が2例でした。多形紅斑の転帰は回復が1例でした。

乳癌および悪性軟部腫瘍患者を対象とした国内および外国臨床試験(各試験開始～2015年10月16日)において、SJSおよび多形紅斑は報告されておりません。

参考：SJSの経過（60歳代 女性、原疾患：再発乳癌、既往歴および合併症なし）



症例の概要

経過・処置	第1サイクル1回目	本剤の2mg/bodyの投与を開始。
	初回投与3日目	ざ瘡様皮疹の出現を認めた。
	第1サイクル2回目（投与中止）	本剤の2mg/body投与。投与後に皮疹の悪化を認めた。
	中止2日後	顔面、頭部にざ瘡様皮疹を認め、皮膚科に紹介した。
	中止7日後	体幹部、両腋窩の発赤、表皮剥離があり、再度皮膚科を紹介。ニコルスキー現象があり、パンチ生検で皮膚粘膜眼症候群（SJS）に矛盾ない所見であった。メチルプレドニゾン500mg/日投与を開始し、投与中止9日後まで同量を投与した。
	中止10日後	メチルプレドニゾン50mg/日に減量した。ステロイド投与前は口腔内の粘膜びらんを認めたが、ステロイドミニパルス後に改善した。
	中止12日後	体幹の紅斑消退し、水疱の新生なく病勢はピークを超えたと判断。以降、メチルプレドニゾンを漸減。SJSは軽快。
	中止58日後	病勢進行により死亡。

SJS症例（60歳代 女性、画像撮影日：投与中止7日後）



1 QT間隔延長

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し異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

「悪性軟部腫瘍」の効能・効果追加時に添付文書に追記
参照：添付文書の「重要な基本的注意」の項

● ハラヴェンの特徴

- 国内第Ⅱ相試験（217試験）において、Grade 2のQT間隔延長が1例（2.0%）認められました。
- 外国第Ⅲ相試験（309試験）の本剤群において、QT間隔延長が14例（6.2%）認められました。Grade 3以上のQT間隔延長の発現が5例（2.2%）認められており、投与中止に至った患者は1例（0.4%）認められました。その多くは、一過性のQT間隔延長であり、他の要因が影響を及ぼした可能性も示唆されました。

● 投与前の注意事項

- 心電図検査及び電解質検査を行い、心機能の状態を把握してください。

● 投与中の注意事項

- 適宜心電図検査を行うなど、観察を十分に行ってください。

● QT間隔延長が発現した場合

- 異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

発現状況

国内第Ⅱ相試験において、1例1件の心電図QT延長の副作用が認められました。

国内第Ⅱ相試験(217試験) 心電図QT延長の副作用発現状況

年齢 性別	心疾患の 既往歴及 び合併症 の有無	QT延長作用のある 併用薬の有無と 薬剤名(使用期間)	ドキシソ ルビン塩 酸塩の 使用有無 総投与量 使用日数	QTcF値(ベースラインから のQTcFの増加量(msec)) [太字は投与後のQTcFが 500msec又はQTcF増加 量が60msecを超えた日] ^a	QTcF間隔延長に基づく有害事象		本剤投与 再開後の 再発・再 燃の有無 ^b	QT間隔延長に関連 する可能性のある 有害事象の併発 MedDRA基本語 (Grade:発現時期)
					MedDRA 基本語 Version 17.1	重症度(Grade)/重篤 性/発現時期(持続期 間)/治験薬との因果関 係/治験薬の処置/転帰		
30代 男性	なし	あり: パゾパニブ (前化学療法) セルトラリン (Day -246~) チザニジン (Day -253~)	なし	Day 1 393 Day 8 400(7) Day 15 538(145)⁺⁺ Day 64 401(8) Day 148 407(14) Day 162 406(13)	心電図 QT延長	Grade 2 非重篤 Day 15~22(8日間) 関連あるかもしれない 用量変更なし 回復	なし	なし

a: 全てのQTcFのデータを提示、++ = 投与後のQTcFが500msec超、^ = QTcF増加量が60msec超

b: QTcFが500msec又はQTcF増加量が60msecを超えた日の有無に基づき本剤投与再開後の再発・再燃の有無を提示

外国第Ⅲ相試験の本剤群において、14例20件の心電図QT延長の副作用が認められました。なお、一過性のQT間隔延長が多く、発現時期に一定の傾向はみられませんでした。

外国第Ⅲ相試験(309試験) 心電図QT延長の副作用発現状況

No.	年齢	性別	進行性病変 に対する前 レジメン数	重篤性	CTCAE Grade	副作用発現 時のサイク ル数	投与開始か ら発現まで の期間(日)	副作用 発現期間 (日)	投与処置	転帰
1	60歳代	女性	2	重篤	Grade 3	Cycle 4	78	不明	用量変更なし	軽快
2	60歳代	男性	4	非重篤	Grade 3	Cycle 2	29	不明	投与中止	未回復
3	40歳代	女性	6	非重篤	Grade 1	Cycle 2	22	14	減量	回復
4	40歳代	女性	2	非重篤	Grade 1	Cycle 2	30	8	用量変更なし	回復
5	70歳代	男性	3	非重篤	Grade 2	Cycle 12	298	15	用量変更なし	回復
6	60歳代	男性	3	非重篤	Grade 2	Cycle 4	78	不明	用量変更なし	未回復
7	70歳代	男性	2	非重篤 非重篤	Grade 1 Grade 1	Cycle 1 Cycle 2	8 28	1 16	用量変更なし 用量変更なし	回復 回復
8	60歳代	男性	3	非重篤	Grade 2	Cycle 9	192	22	用量変更なし	回復
9	60歳代	男性	5	非重篤	Grade 1	Cycle 1	7	22	用量変更なし	回復
10	50歳代	女性	5	非重篤 非重篤 非重篤 非重篤	Grade 2 Grade 3 Grade 2 Grade 2	Cycle 1 Cycle 2 Cycle 3 Cycle 4	1 29 43 64	22 1 1 21	用量変更なし 用量変更なし 用量変更なし 用量変更なし	回復 回復 回復 回復
11	50歳代	男性	2	非重篤 非重篤	Grade 2 Grade 2	Cycle 1 Cycle 3	8 55	29 不明	用量変更なし 用量変更なし	回復 未回復
12	60歳代	男性	3	非重篤	Grade 3	Cycle 14	304	36	用量変更なし	回復
13	70歳代	女性	2	非重篤	Grade 3	Cycle 2	43	18	用量変更なし	回復
14	50歳代	女性	3	非重篤 非重篤	Grade 2 Grade 2	Cycle 1 Cycle 4	8 85	21 不明	用量変更なし 用量変更なし	回復 不明

参考：ベースラインからQTcF増加量60msec 又は投与後のQTcFが500msecを超えた患者

国内第Ⅱ相試験(217試験)及び外国第Ⅲ相試験(309試験) 心電図QT延長の副作用発現状況

心電図QT間隔延長のうち、ベースラインからのQTcF増加量が60msec又は投与後のQTcFが500msecを超えた国内第Ⅱ相試験及び外国第Ⅲ相試験の本剤群の結果は下記の通りでした。

- 国内第Ⅱ相試験(217試験)において、上記に該当する患者は、非重篤のGrade 2の1例1件であり、本剤の用量変更なく継続投与し回復しました。
- 外国第Ⅲ相試験(309試験)の本剤群において、上記に該当する患者は6例10件であり、Grade 1が2例、Grade 2が2例及びGrade 3が2例で全て非重篤でした*。なお、これら6例の患者はいずれも本剤の用量変更なく継続投与し回復しました。
- 国内第Ⅱ相試験(217試験)及び外国第Ⅲ相試験(309試験)の本剤群の上記患者のほとんどは、電解質異常[低カリウム血症、低マグネシウム血症]、有害事象(悪心、嘔吐、下痢)、不十分な食物摂取/食欲不振又はQTc延長作用を有する薬剤の併用、心筋障害作用を有する薬剤の投与歴などが認められました。本剤の投与前・投与中には十分な経過観察と事象発現時には適切な処置を行ってください。

*: 最もGradeが高いものに分類した

1 投与開始時

Q1 アルコールに過敏な方に投与できますか。

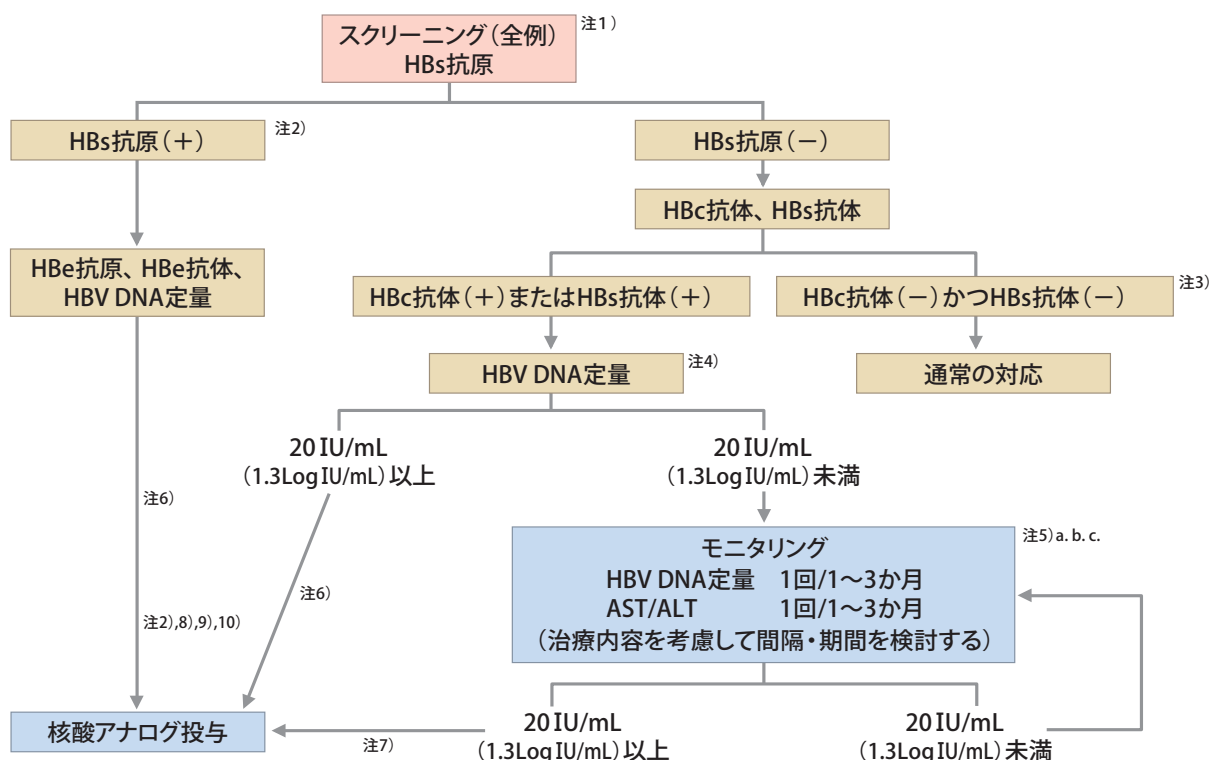
A1 ハラヴェンは、添加剤として1バイアル(2mL)中に5%無水エタノールを0.10mL含有し、体表面積1.5m²の場合、0.21mLのエタノールが投与されることになります。そのため、特にアルコールに過敏な方に投与する際には、注意が必要です。

Q2 B型肝炎ウイルスキャリアの方への投与にあたり留意すべき点がありますか。

A2 HBV再活性化のリスクは、主にウイルスの感染状態と免疫抑制の程度に規定されます。免疫抑制・化学療法の内容によりHBVの再活性化、肝炎の発症、劇症化のリスクは異なりますが、その頻度は十分に明らかにはなっていません。固形癌に対する通常の化学療法でもHBV再活性化が生じたと報告されており、既往感染者でも注意が必要です。
日本肝臓学会が作成している「B型肝炎治療ガイドライン(第3.1版)」をご確認頂き、必要に応じて肝臓専門医へ対応をご相談ください。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第3.1版)」2019年3月, P83-84から抜粋, 一部改変
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b(2020年2月参照)

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5) a. リツキシマブ・オビマツマブ(土ステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫抑制作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫調節作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定(感度0.005 IU/mL)で代用することを考慮する。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

Q3 他の抗悪性腫瘍剤と併用したデータはありますか。

A3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法での有効性および安全性は確立していません。

Q4 CYP3A4で代謝される薬剤及びCYP3A4を誘導あるいは阻害する薬剤と併用していいですか。

A4 ハラヴェンは、*in vitro*でCYP3A4で代謝されることが確認されていますが、生体内ではほとんど代謝されません。また、CYP3A4を阻害および誘導せず(*in vitro*試験)、強力なCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾールとの併用においてもハラヴェンの薬物動態は変化しませんでした(外国109試験)。さらに、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシンとの併用においてもハラヴェンの薬物動態は変化しませんでした(外国111試験)。これらのことから、ハラヴェンとCYP3A4で代謝される薬剤の併用では併用薬の薬物動態に影響を与えず、ハラヴェンの薬物動態はCYP3A4の阻害剤あるいは誘導剤との併用によって影響を受けないと考えられます。

Q5 過敏症を起こすことが知られているポリオキシエチレンヒマシ油、ポリソルベート80を含んでいますか。

A5 ハラヴェンは、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリソルベート80は含んでいません。添加物として、無水エタノール、塩酸、水酸化ナトリウムを含有します。

Q6 高齢者では、用量調節が必要ですか。

A6 進行固形がん患者を対象とした第Ⅰ相試験6試験(外国101試験、外国102試験、国内105試験、外国108試験、外国109試験、外国110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結果、年齢はエリブリンの薬物動態に影響を与えませんでした。そのため、高齢者での用量調節は必要ありません。ただし、一般に高齢者では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などの副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。

Q7 ステロイドや抗ヒスタミン剤など、過敏反応を防止するための前投薬は必要ですか。

A7 国内第Ⅱ相試験(217試験)では、過敏反応の予防を目的とした前投薬は行われませんでした。が、ショックなどの重篤な過敏反応の発現はありませんでした。

Q8 インラインフィルターは必要ですか。

A8 必要ありません。

Q9 用量制限毒性は認められていますか。

A9 日本人の固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相試験(105試験)において、ハラヴェン0.7、1.0、1.4、2.0mg/m²を1日目と8日目に静脈内投与した結果、用量制限毒性(DLT)として、好中球数減少および発熱性好中球減少症が認められました。

用量制限毒性(DLT)の発現状況：国内105試験

用量(n=15)	用量制限毒性(DLT)
0.7mg/m ² (n=3)	該当なし
1.0mg/m ² (n=3)	該当なし
1.4mg/m ² (n=6)	好中球数減少(Grade 4)
	発熱性好中球減少症(Grade 3)、好中球数減少(Grade 4)
2.0mg/m ² (n=3)	発熱性好中球減少症(Grade 3)、好中球数減少(Grade 4)
	好中球数減少(Grade 4)
	好中球数減少(Grade 3)

Q10 ハラヴェンはいつまで継続すればよいですか。

A10 臨床試験において、ハラヴェンは、病勢進行あるいは忍容できない毒性の発現まで継続されました。したがって、病勢進行あるいは忍容できない毒性の発現まで使用することができます。なお、国内第Ⅱ相試験(217試験)及び外国第Ⅱ、Ⅲ相試験(207、309試験)における投与状況は以下の通りです。

国内第Ⅱ相試験および外国第Ⅱ、Ⅲ相試験でのハラヴェン投与状況

		国内第Ⅱ相試験 ^{*1} (n=51)	外国第Ⅱ、Ⅲ相試験 ^{*2} (n=353)
投与サイクルの中央値(範囲)		4.0(1~49)	3.0(1~58)
サイクル数	1サイクル	2.0%(1例)	6.8%(24例)
	2サイクル	29.4%(15例)	35.1%(124例)
	3サイクル	7.8%(4例)	8.8%(31例)
	4サイクル	11.8%(6例)	14.4%(51例)
	5サイクル	5.9%(3例)	3.7%(13例)
	6サイクル	5.9%(3例)	5.9%(21例)
	7サイクル	5.9%(3例)	6.5%(23例)
	8サイクル	5.9%(3例)	2.5%(9例)
9サイクル以上		25.5%(13例)	16.1%(57例)

※1：国内217試験 ※2：外国207試験(n=127)、外国309試験(n=226：本剤投与例数)

2 投与継続時

Q1 放射線療法を併用してもよいですか。

A1 ハラヴェンと放射線療法を併用した場合の有効性および安全性は確立されていないため、推奨できません。

Q2 注射部位反応はありますか。

A2 外国第Ⅱ相試験(207試験)において、カテーテル留置部位疼痛(Grade 2)が0.8%(1/127例)、静脈炎(Grade 2)が0.8%(1/127例)、外国第Ⅲ相試験(309試験)において、注入に伴う反応(Grade 1)が0.4%(1/226例)、注射部位反応(Grade 1)が0.4%(1/226例)に認められました。

Q3 血管外漏出の事例はありますか。

A3 国内第Ⅱ相試験(217試験)において、注射部位漏出(Grade 2)が3.9%(2/51例)に認められました。

国内第Ⅱ相試験(217試験)における血管外漏出した被験者の詳細

年齢 性別	CTCAE Grade	重篤性	発現日 ^a (発現時用量)	転帰 持続期間	治験薬の処置 治験薬以外の処置
60歳代 女性	2	非重篤	10日目 (1.4 mg/m ²)	回復 27日間	用量変更なし 治療 ^b
60歳代 男性	2	非重篤	52日目 (1.4 mg/m ²)	回復 13日間	用量変更なし 治療 ^c
	2	非重篤	200日目 (1.4 mg/m ²)	回復 24日間	用量変更なし 治療 ^d

a: 発現日は投与開始日を1日目として起算

b: 副腎皮質ホルモン外用剤(ベタメタゾンジプロピオン酸エステル)により治療

c: 皮膚外用合成副腎皮質ホルモン・抗生物質配合剤(ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩)により治療

d: 副腎皮質ホルモン・抗生物質配合外用剤(ゲンタマイシン硫酸塩・硫酸ゲンタマイシン)により治療

1 各臨床試験（安全性解析対象）の概要

試験名	国内第II相試験 217試験	外国第II相試験 207試験	外国第III相試験 309試験
試験デザイン 対象薬群	オープン、単一群	オープン、単一群	オープン、無作為化 ダカルバジン対照
安全性解析 対象例数	51例	127例	226(本剤群)例
性 別	男性：23例 女性：28例	男性：61例 女性：66例	男性：67例 女性：159例
年齢：中央値 (最小値～最大値)歳	52.0(28～73)歳	56.0(17～83)歳	56.0(28～83)歳
投与方法	添付文書と同様	添付文書と同様	添付文書と同様
投与サイクル中央値 (最小値～最大値)	4.0(1～49)	4.0(1～58)	3.0(1～34)
用量強度 中央値 (最小値～最大値)	0.820(mg/m ² /week) (0.47～0.93)	0.899(mg/m ² /week) (0.42～0.96)	0.873(mg/m ² /week) (0.32～0.97)
前治療レジメン	進行又は再発悪性軟部腫瘍に対する1レジメン以上の標準化学療法(アントラサイクリン系薬剤又はイホスファミドの単独療法、若しくは併用療法)の前化学療法歴を有する患者	進行病変に対し、1レジメンまでの併用療法又は2レジメンまでの単剤療法の前化学療法歴を有する患者	進行悪性軟部腫瘍に対し、禁忌でない限りアントラサイクリン系薬剤を含む少なくとも2レジメンの前化学療法歴を有する患者
前化学療法の レジメン数 (術前術後化学療法、 維持療法等含む)	0レジメン： 0例(0%) 1レジメン： 14例(27.5%) 2レジメン： 12例(23.5%) 3レジメン： 9例(17.6%) 4レジメン： 8例(15.7%) 5レジメン以上： 8例(15.7%)	* 前化学療法のレジメン数の内 進行病変に対する前化学療法 レジメン数 0レジメン： 10例(7.9%) 1レジメン： 84例(66.1%) 2レジメン： 33例(26.0%)	0レジメン： 0例(0%) 1レジメン： 2例(0.9%) 2レジメン： 111例(49.1%) 3レジメン： 62例(27.4%) 4レジメン： 26例(11.5%) 5レジメン以上： 25例(11.1%)
前化学療法の種類	ドキシソルピシン： 47例(92.2%) イホスファミド： 36例(70.6%) ドセタキセル： 23例(45.1%) ゲムシタビン： 22例(43.1%) エトポシド： 8例(15.7%) ダカルバジン： 6例(11.8%) Ridaforolimus： 6例(11.8%) ピラルピシン： 5例(9.8%) シスプラチン： 5例(9.8%) エビルピシン： 4例(7.8%) ビンクリスチン： 4例(7.8%) シクロホスファミド： 3例(5.9%) パゾパニブ： 1例(2.0%) トラベクテジン： 1例(2.0%) Investigational drug： 1例(2.0%)	ドキシソルピシン： 114例(89.8%) イホスファミド： 66例(52.0%) トラベクテジン： 8例(6.3%) ダカルバジン： 7例(5.5%) ゲムシタビン： 7例(5.5%) シクロホスファミド： 6例(4.7%) ドセタキセル： 6例(4.7%) Trofosfamide： 6例(4.7%) ビンクリスチン： 2例(1.6%) ダクチノマイシン： 2例(1.6%) Brostallicin： 2例(1.6%) スニチニブ： 1例(0.8%) エトポシド： 1例(0.8%) Investigational drug： 1例(0.8%)	ドキシソルピシン： 205例(90.7%) イホスファミド： 141例(62.4%) ゲムシタビン： 129例(57.1%) ドセタキセル： 107例(47.3%) トラベクテジン： 106例(46.9%) Investigational drug： 20例(8.8%) エビルピシン： 19例(8.4%) パゾパニブ： 18例(8.0%) シクロホスファミド： 14例(6.2%) シスプラチン： 14例(6.2%)

I 投与患者の選択

II 投与に際しての注意事項

III 重大な副作用とその対策

IV その他の注意すべき副作用

V Q & A

VI 参 考

2 外国第Ⅲ相試験(309試験)の主な副作用 (いずれかの全Gradeの発現頻度10%以上)

本剤群の方がダカルバジン群に比べて10%以上発現頻度(全Grade)が高い副作用

副作用名[MedDRA/J (Ver.17.1)]	本剤群(n=226)		ダカルバジン群(n=224)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
合 計*	92.9%(210)	54.4%(123)	90.6%(203)	40.2%(90)
〈血液およびリンパ系障害〉*	56.2%(127)	39.8%(90)	51.8%(116)	29.9%(67)
貧 血	24.3%(55)	4.4%(10)	26.3%(59)	9.4%(21)
白血球減少症	15.5%(35)	9.7%(22)	9.4%(21)	3.6%(8)
好中球減少症	42.5%(96)	33.6%(76)	23.7%(53)	15.6%(35)
血小板減少症	5.8%(13)	0.4%(1)	26.3%(59)	15.2%(34)
〈胃腸障害〉*	58.4%(132)	4.0%(9)	59.4%(133)	2.2%(5)
便 秘	16.8%(38)	0%(0)	12.5%(28)	0.4%(1)
下 痢	13.3%(30)	0.4%(1)	9.8%(22)	0%(0)
悪 心	33.2%(75)	0.9%(2)	45.1%(101)	0%(0)
口内炎	11.5%(26)	0.9%(2)	4.0%(9)	0.4%(1)
嘔 吐	11.9%(27)	0.4%(1)	17.0%(38)	0%(0)
〈一般・全身障害および投与部位の状態〉*	60.2%(136)	4.0%(9)	54.0%(121)	3.1%(7)
無力症	15.9%(36)	0.9%(2)	18.3%(41)	1.8%(4)
疲 労	36.7%(83)	2.7%(6)	33.9%(76)	0.4%(1)
発 熱	14.6%(33)	0.4%(1)	4.5%(10)	0.4%(1)
〈代謝および栄養障害〉*	19.9%(45)	4.0%(9)	16.5%(37)	2.7%(6)
食欲減退	14.2%(32)	0.4%(1)	11.2%(25)	0.4%(1)
〈神経系障害〉*	38.1%(86)	4.4%(10)	18.8%(42)	0.9%(2)
頭 痛	10.2%(23)	0%(0)	6.7%(15)	0%(0)
末梢性感覚ニューロパチー	19.0%(43)	1.8%(4)	2.2%(5)	0%(0)
〈皮膚および皮下組織障害〉*	41.2%(93)	0.4%(1)	13.8%(31)	0.4%(1)
脱毛症	34.5%(78)	0.4%(1)	2.7%(6)	0%(0)

*: 全ての副作用の集計(発現率10%未満の副作用も含む)

() 例数

3 悪性軟部腫瘍患者の方が乳癌患者と比較して発現率の高かった事象

悪性軟部腫瘍患者の方が乳癌患者と比較して発現率が10%以上高かった有害事象は下記の通りであった。

悪性軟部腫瘍を対象とした国内第Ⅱ相試験(217試験)及び乳癌を対象とした国内第Ⅱ相試験(221試験:延長試験である224試験のデータを含む)

有害事象*1(基本語) MedDRA/J Ver.17.1	悪性軟部腫瘍を対象とした 国内第Ⅱ相試験*2(n=51)	乳癌を対象とした 国内第Ⅱ相試験*3(n=81)
癌疼痛	45.1%(23)	3.7%(3)
貧血	47.1%(24)	8.6%(7)
リンパ球減少症	78.4%(40)	42.0%(34)
末梢性ニューロパチー	31.4%(16)	2.5%(2)
倦怠感	39.2%(20)	14.8%(12)
上気道感染	21.6%(11)	0%(0)
低アルブミン血症	19.6%(10)	1.2%(1)
便秘	31.4%(16)	17.3%(14)
低リン酸血症	15.7%(8)	3.7%(3)
発熱	41.2%(21)	30.9%(25)

*1:国内217試験と国内221試験(延長試験である224試験のデータを含む)の有害事象の発現率の差異が大きい事象順 ()例数

*2:国内217試験 *3:国内221試験(延長試験である224試験のデータを含む)

悪性軟部腫瘍を対象とした外国第Ⅲ相試験(309試験)及び乳癌を対象とした外国第Ⅲ相試験(305試験)の本剤群の有害事象の発現頻度の比較

有害事象*1(基本語) MedDRA/J Ver.17.1	悪性軟部腫瘍を対象とした 外国第Ⅲ相試験*2(n=226)	乳癌を対象とした 外国第Ⅲ相試験*3(n=503)
疲労	43.8%(99)	29.4%(148)
腰痛	19.9%(45)	7.6%(38)
貧血	29.6%(67)	19.3%(97)

*1:外国309試験(本剤群)と外国305試験(本剤群)の有害事象の発現率の差異が大きい事象順 ()例数

*2:外国309試験(本剤群) *3:外国305試験(本剤群)

4 国内第Ⅱ相試験(217試験)及び外国第Ⅲ相試験(309試験)の 主な副作用(いずれかの全Gradeの発現頻度10%以上)

国内第Ⅱ相試験(217試験)、外国第Ⅲ相試験(309試験)の本剤群で発現率に
10%以上の差異が認められた有害事象

基本語[MedDRA/J Ver.17.1]	国内第Ⅱ相試験*1(n=51)		外国第Ⅲ相試験(本剤群)*2(n=226)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象*3	100%(51)	96.1%(49)	99.1%(224)	67.3%(152)
白血球減少症	100%(51)	74.5%(38)	15.9%(36)	10.2%(23)
リンパ球減少症	78.4%(40)	33.3%(17)	1.3%(3)	1.3%(3)
好中球減少症	98.0%(50)	86.3%(44)	43.8%(99)	35.4%(80)
癌疼痛	45.1%(23)	5.9%(3)	1.8%(4)	0.9%(2)
倦怠感	39.2%(20)	0%(0)	0.9%(2)	0%(0)
末梢性ニューロパチー	31.4%(16)	0%(0)	0.4%(1)	0%(0)
ALT増加	27.5%(14)	5.9%(3)	8.0%(18)	1.3%(3)
鼻咽頭炎	21.6%(11)	0%(0)	3.5%(8)	0%(0)
貧血	47.1%(24)	13.7%(7)	29.6%(67)	7.1%(16)
血中LDH増加	21.6%(11)	0%(0)	5.3%(12)	0%(0)
AST増加	25.5%(13)	3.9%(2)	9.3%(21)	0.4%(1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加*4	15.7%(8)	0%(0)	—	—
味覚異常	23.5%(12)	0%(0)	8.0%(18)	0%(0)
低アルブミン血症	19.6%(10)	3.9%(2)	4.9%(11)	0.9%(2)
発熱	41.2%(21)	2.0%(1)	27.9%(63)	0.9%(2)
低リン酸血症	15.7%(8)	9.8%(5)	2.7%(6)	0.9%(2)
上気道感染	21.6%(11)	0%(0)	8.8%(20)	0.4%(1)
口内炎	25.5%(13)	0%(0)	13.7%(31)	0.9%(2)
CRP増加*4	11.8%(6)	0%(0)	—	—
疲労	17.6%(9)	0%(0)	43.8%(99)	3.1%(7)
無力症	0%(0)	0%(0)	20.8%(47)	1.8%(4)
腹痛	2.0%(1)	0%(0)	19.9%(45)	1.8%(4)
末梢性感覚ニューロパチー	5.9%(3)	0%(0)	20.4%(46)	1.8%(4)
嘔吐	7.8%(4)	0%(0)	19.0%(43)	0.9%(2)
呼吸困難	5.9%(3)	2.0%(1)	15.9%(36)	2.2%(5)

*1:国内217試験 *2:外国309試験(本剤群) *3:国内217試験と外国309試験の全Gradeの発現率の差異が大きい事象順

()例数

*4:外国309試験では測定項目に含まれていなかった

[illegible]

Halaven[®]

製造販売元

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

<https://www.eisai.co.jp>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先: 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 9～18時(土、日、祝日 9～17時)