

悪性軟部腫瘍 適正使用ガイド

本ガイドは、エリ布林メシル酸塩静注液「ニプロ」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、本剤を適正に使用するためのガイドとしてご活用ください。

抗悪性腫瘍剤
エリ布林メシル酸塩静注液
毒薬、処方箋医薬品^{注)}

エリ布林メシル酸塩静注液1mg「ニプロ」

Eribulin Mesilate Intravenous

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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]

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]

適正使用のお願い

本ガイドでは、「悪性軟部腫瘍」の治療において、エリ布林メシル酸塩静注液「ニプロ」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。

本剤のご使用にあたっては、本ガイドのほか、最新の電子添文を熟読いただきますようお願いいたします。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

専用アプリ「添文ナビ®」で右記GS1バーコードを読み取ると、最新の電子添文を閲覧できます。



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
- 精巢毒性

目次

I	投与患者の選択	3
1.	禁忌	3
2.	効能・効果	3
3.	[参考] 先発医薬品の臨床試験に組み入れられた病理組織型	4
	[参考] 先発医薬品の臨床試験の組織型別の有効性	5
	[参考] 先発医薬品の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.	特定の背景を有する患者に関する注意	8
2.	用法・用量	11
3.	調製時の注意事項	11
4.	投与時の注意事項	12
5.	投与スケジュール (投与開始・減量・休薬の参考)	13
III	重大な副作用とその対策	14
1.	骨髄抑制	15
2.	感染症	16
3.	末梢神経障害 (末梢性ニューロパチー)	17
4.	肝機能障害	19
5.	間質性肺炎	20
6.	皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群:SJS)、多形紅斑	20
IV	その他の注意すべき副作用	21
1.	QT間隔延長	21
V	Q&A	23
1.	投与開始時	23
2.	投与継続時	26
VI	参考	27
1.	先発医薬品の各臨床試験 (安全性解析対象) の概要	27
2.	先発医薬品の外国第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)	28
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	29
4.	先発医薬品の国内第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)	30

先発医薬品の主な臨床試験

- 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)

I 投与患者の選択

1 禁忌

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]

電子添文より一部抜粋

2 効能・効果

4. 効能・効果

手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍

5. 効能・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]

電子添文より一部抜粋

3

参考 先発医薬品の臨床試験に組み入れられた病理組織型

先発医薬品の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。

国内第Ⅱ相試験(217試験)

全ての組織型を対象とした。ただし、以下の組織型は組み入れ対象から除外した。

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、子宮中胚葉性混合腫瘍

組織型/亜型	例数
脂肪肉腫	16
脱分化型脂肪肉腫	6
粘液型脂肪肉腫	9
高分化型脂肪肉腫	1
平滑筋肉腫	19
胞巣状軟部肉腫	1
子宮内膜間質肉腫	2
線維肉腫	2
成人型線維肉腫	1
粘液線維肉腫	1
悪性線維性組織球腫	3
多形型悪性線維性組織球腫	3
悪性末梢神経鞘腫瘍	1
横紋筋肉腫	2
胞巣型横紋筋肉腫	1
不明	1
孤在性線維性腫瘍	2
滑膜肉腫	3

国内第Ⅱ相試験(217試験)
(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、
CTD2.7.6.3)

外国第Ⅱ相試験(207試験)

全ての組織型を対象とした。ただし、以下の組織型は組み入れ対象から除外した。

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、子宮中胚葉性混合腫瘍

組織型*	例数
脂肪性腫瘍(脂肪肉腫)	35
平滑筋性腫瘍(平滑筋肉腫)	40
分化未定の腫瘍	23
線維芽細胞性腫瘍	2
いわゆる線維組織球形腫瘍	3
横紋筋腫瘍(横紋筋肉腫)	1
血管性腫瘍	2
悪性末梢神経鞘腫瘍	1
孤在性線維性腫瘍	1
未分化肉腫	8
その他	2
特定不能	1
未評価	5

*:中央病理診断の結果を示した。
外国第Ⅱ相試験(207試験)
(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、
CTD2.7.6.2)

外国第Ⅲ相試験(309試験)

脂肪肉腫、平滑筋肉腫を対象とした。

組織型	例数
脂肪肉腫	75
脱分化型	32
粘液型	26
多形型	13
円形細胞型	4
平滑筋肉腫	152

外国第Ⅲ相試験(309試験)
(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、
CTD2.7.6.1)

I 投与患者の選択

参考 先発医薬品の臨床試験の組織型別の有効性

先発医薬品の国内第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)

国内第Ⅱ相試験(217試験)(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.3)

先発医薬品の外国第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)

12週時無増悪生存期間(207試験)(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.3.3.2.2)

先発医薬品の国内第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	35	0	0	28	7	38	0	2	20	14
脂肪肉腫						32	1	0	18	11
滑膜肉腫	3	0	0	2	1	19	0	1	8	9
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

*:先発医薬品の外国第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

国内第Ⅱ相試験(217試験)(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.3)

外国第Ⅱ相試験(207試験)(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.2)

本薬の投与対象となる組織型及び効能・効果について(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、審査報告書)

先発医薬品の外国第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	エリ布林群			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)

部分集団における結果の比較(309試験)(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.3.3.3)
有効性の評価項目及び評価結果について(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、審査報告書)

I 投与患者の選択

参考 先発医薬品の臨床試験の組織型別の安全性

先発医薬品の国内第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			
	脂肪肉腫又は平滑筋肉腫 (n=35)	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% (35)	100% (16)	97.3% (36)	95.0% (38)	100% (19)	100% (31)
Grade 3以上の有害事象	94.3% (33)	100% (16)	54.1% (20)	47.5% (19)	47.4% (9)	58.1% (18)
死亡に至った有害事象	2.9% (1)	0% (0)	2.7% (1)	5.0% (2)	0% (0)	0% (0)
重篤な有害事象	28.6% (10)	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	5.7% (2)	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	34.3% (12)	25.0% (4)	—	—	—	—

*: 先発医薬品の外国第Ⅱ相試験において、エリブリン製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。

国内第Ⅱ相試験(217試験) (ハラヴェン静注: 2016年2月29日承認、CTD2.7.6.3)

外国第Ⅱ相試験(207試験) (ハラヴェン静注: 2016年2月29日承認、CTD2.7.6.2)

本薬の投与対象となる組織型及び効能・効果について(ハラヴェン静注: 2016年2月29日承認、審査報告書)

先発医薬品の外国第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*
	脂肪肉腫又は平滑筋肉腫(n=226)
全有害事象	99.1%(224)
Grade 3以上の有害事象	67.3%(152)
死亡に至った有害事象	4.4%(10)
重篤な有害事象	33.6%(76)
投与中止に至った有害事象	7.5%(17)
減量、投与延期又は休薬に至った有害事象	43.8%(99)

*: 外国309試験(n=226: エリブリン製剤投与例数)

外国第Ⅲ相試験(309試験) (ハラヴェン静注: 2016年2月29日承認、CTD2.7.6.1)

本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について(ハラヴェン静注: 2016年2月29日承認、審査報告書)

Ⅱ 投与に際しての注意事項

1 特定の背景を有する患者に関する注意

次の患者には、特に注意して本剤を投与してください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者 [1.2、8.1、11.1.1 参照]

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]

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]

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。

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。

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。

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]

電子添文より一部抜粋

Ⅱ 投与に際しての注意事項

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先発医薬品の国内第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

内因性要因(ハラヴェン静注:2011年4月22日承認、CTD2.7.4.5.1)

参考

肝機能障害のある患者での薬物動態:先発医薬品の外国第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)、それぞれにエリブリン製剤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

*:エリブリン1mgあたりに補正した数値を示す

Devriese L. A. et al.:Cancer Chemother. Pharmacol. 2012;70(6):823-832

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

腎機能障害のある患者での薬物動態: 先発医薬品の外国第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ン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($15\sim 29\text{mL/min}$)に分類し、それぞれエリブリン製剤を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、特に注意してください。

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

Tan A. R. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 2015;76(5):1051-1061

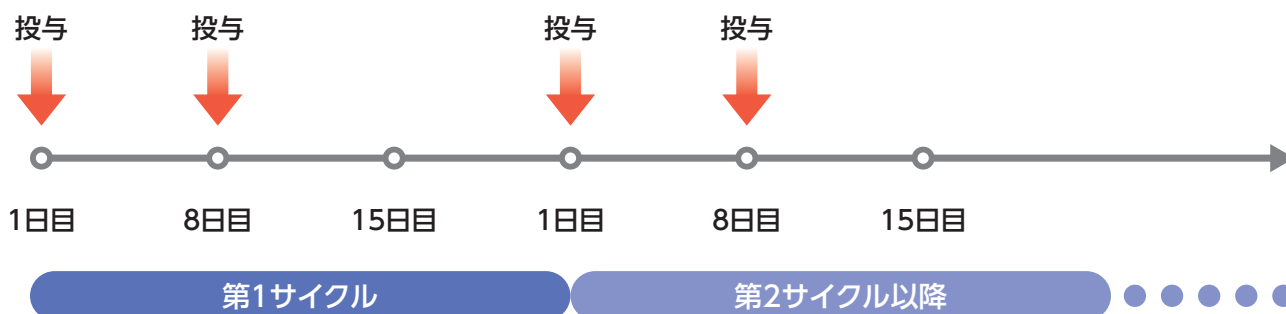
Ⅱ 投与に際しての注意事項

2 用法・用量

6. 用法・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 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

電子添文より一部抜粋



7. 用法・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。

電子添文より一部抜粋

3 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。
エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」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、直ちに石鹸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。

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

※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*別のエリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」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 (参考: 藤本 薫喜, 他. 日本衛生学雑誌. 1968; 23 (5): 443-450.)

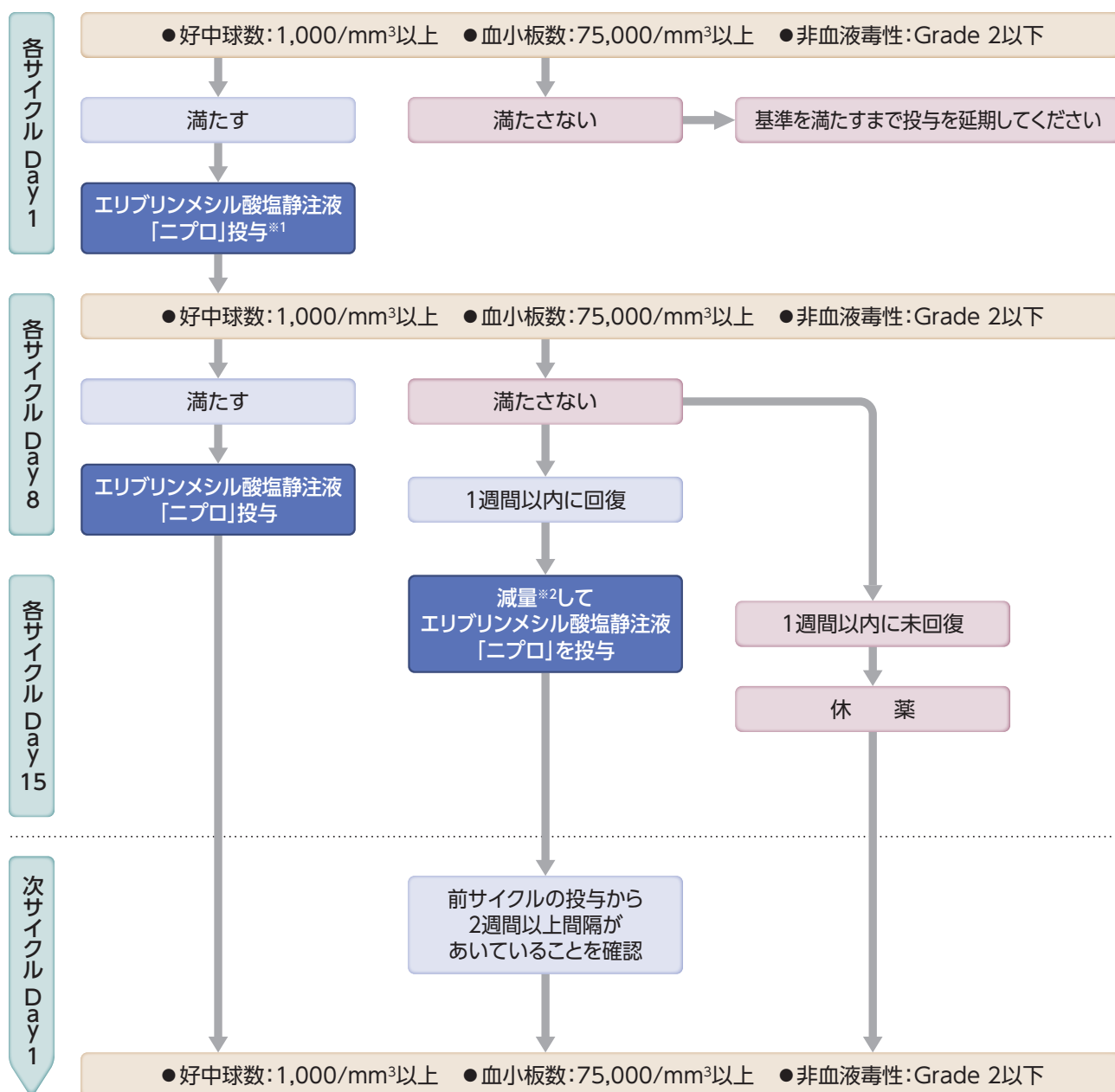
4 投与時の注意事項

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。

Ⅱ 投与に際しての注意事項

5 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/m²	➡	1.1mg/m²
1.1mg/m²	➡	0.7mg/m²
0.7mg/m²	➡	投与中止を考慮

参考:電子添文の「6. 用法・用量」及び「7. 用法・用量に関連する注意」の項

Ⅲ 重大な副作用とその対策

下記の重大な副作用が報告されています。

後述する、エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」の副作用の特徴、エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」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してください。

また、副作用が発現した場合の対処法をご参考ください。

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)

電子添文より一部抜粋

Ⅲ 重大な副作用とその対策

1 骨髄抑制

● エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」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。
- 先発医薬品の外国第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。

外国第Ⅲ相試験(309試験)(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.1)

- 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

先発医薬品の国内第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。

先発医薬品の国内第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。

先発医薬品の国内第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 ()例数

	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

その他の重要な有害事象(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.4.2.1.4)

2 感染症

● エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」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。
- 先発医薬品の外国第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。

外国第Ⅲ相試験（309試験）（ハラヴェン静注：2016年2月29日承認、CTD2.7.6.1）

● 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の適切な処置を行ってください。

発現状況

先発医薬品の国内第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。

先発医薬品の国内第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：エリブリン製剤投与例数）

臨床的安全性（ハラヴェン静注：2016年2月29日承認、CTD2.7.4.7）

Ⅲ 重大な副作用とその対策

3 末梢神経障害(末梢性ニューロパチー)

● エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」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、エリブリン製剤投与後約25週でした。

● 末梢神経障害が発現した場合

- エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」使用后、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

先発医薬品の国内第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、先発医薬品の外国第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。

先発医薬品の国内第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

() 例数

	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

その他の重要な有害事象 (ハラヴェン静注: 2016年2月29日承認、CTD2.7.4.2.1.4)

*2: 外国207試験 (n=127)、外国309試験 (n=226: エリブリン製剤投与例数)

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、先発医薬品の国内第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。

その他の重要な有害事象 (ハラヴェン静注: 2016年2月29日承認、CTD2.7.4.2.1.4)

転 帰

先発医薬品の国内第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。

先発医薬品の外国第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。

その他の重要な有害事象(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.4.2.1.4)
外国第Ⅲ相試験(309試験)(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.1)

Ⅲ 重大な副作用とその対策

4 肝機能障害

● エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」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先発医薬品の外国第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。

肝機能障害（ハラヴェン静注：2011年4月22日承認、審査報告書）

● 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。

*：先発医薬品の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

発現状況

先発医薬品の国内第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。

先発医薬品の国内第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（ ）例数

	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：エリブリン製剤投与例数）

その他の重要な有害事象（ハラヴェン静注：2016年2月29日承認、CTD2.7.4.2.1.4）

参考 先発医薬品の国内第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

（ ）例数

	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)
ALP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% (0)	0% (0)

*1：国内217試験

*2：外国309試験（n=226：エリブリン製剤投与例数）

臨床的安全性（ハラヴェン静注：2016年2月29日承認、CTD2.7.4.7）

5 間質性肺炎

● エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」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。
- 先発医薬品の国内第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。
国内第Ⅱ相試験(217試験)(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.3)

● 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¹⁾

- 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。

1) 厚生労働省: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) 平成18年11月(令和8年2月改定)。2026より抜粋、改変
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1b.html> (2026年7月閲覧)

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

● エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」の特徴

- 先発医薬品の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、先発医薬品の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¹⁾

- 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¹⁾

- 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)の発現に注意してください。

● SJS、多形紅斑が発現した場合¹⁾

- 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。

1) 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群) 平成18年11月(平成29年6月改定)。2017より抜粋、改変
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1a.html> (2026年7月閲覧)

IV その他の注意すべき副作用

1 QT間隔延長

8. 重要な基本的注意

- 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。

電子添文より一部抜粋

● エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」の特徴

- 先発医薬品の国内第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。
- 先発医薬品の外国第Ⅲ相試験(309試験)のエリブリン群において、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。

QT/QTc間隔延長(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、審査報告書)
付録(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.4)

● 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

先発医薬品の国内第Ⅱ相試験において、1例の心電図QT延長の副作用が認められました。認められた事象は非重篤なGrade2であり、エリブリン製剤による治療を変更することなく回復しました。

付録(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.4)
QT/QTc間隔延長(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、審査報告書)

先発医薬品の外国第Ⅲ相試験のエリブリン群において、14例の心電図QT延長の副作用が認められました。Grade3以上の心電図QT延長は、エリブリン群において5例に認められました。重篤な心電図QT延長及び治験薬の投与中止に至った心電図QT延長は、エリブリン群において各1例に認められました。

先発医薬品の外国第Ⅲ相試験(309試験)

重篤及び治験薬の投与中止に至った心電図QT延長の副作用発現状況

No.	年齢	性別	重篤性	CTCAE Grade	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	重篤	Grade 3	78	不明	用量変更なし	軽快
2	60歳代	男性	非重篤	Grade 3	29	不明	投与中止	未回復

外国第Ⅲ相試験(309試験)(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.1)
付録(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.4)
QT/QTc間隔延長(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、審査報告書)

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

先発医薬品の国内第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を超えた先発医薬品の国内第Ⅱ相試験及び外国第Ⅲ相試験のエリブリン群の結果は下記の通りでした。

- 先発医薬品の国内第Ⅱ相試験(217試験)及び外国第Ⅲ相試験(309試験)のエリブリン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。

QT/QTc間隔延長(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、審査報告書)

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。

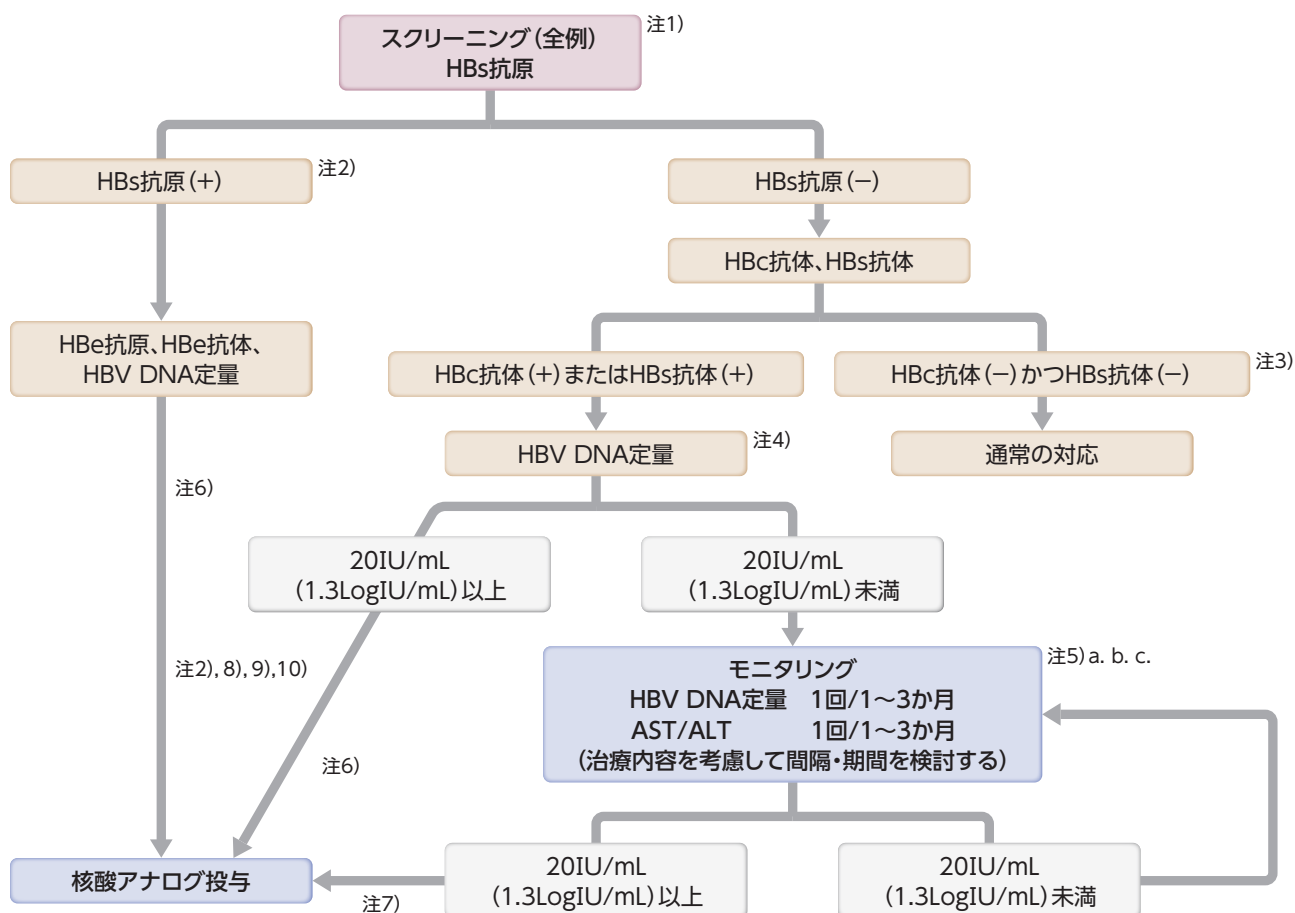
A エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」は、添加剤として1バイアル(2mL)中に5%無水エタノールを0.10mL含有し、体表面積1.5m²の場合、0.21mLのエタノールが投与されることになります。そのため、特にアルコールに過敏な方に投与する際には、注意が必要です。

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。

A 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5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。

参考: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5版) 2026年6月. P94-95, 2026.
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b (2026年7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



Q3

他の抗悪性腫瘍剤と併用したデータはありますか。

A

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。

A

エリブリン製剤は、*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エリブリン製剤の薬物動態は変化しませんでした (外国109試験)¹⁾。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エリブリン製剤の薬物動態は変化しませんでした (外国111試験)²⁾。これらのことから、エリブリン製剤と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、エリブリン製剤の薬物動態は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。

1) Devriese L. A. et al.: Invest. New Drugs 2013;31 (2):381-389

2) Devriese L. A. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2013;75 (2):507-515

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。HBs抗原、HBe抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBe抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBe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HBe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HBe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。なお、HBV DNA量が1.0Log IU/mL以上1.3Log IU/mL未満の定量値を示す症例については「増幅シグナル陽性」例と同様に扱う。

注5) a. リツキシマブ・オビメツズマブ (エステロイド)、フルダラビンを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修飾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か月ごととHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定 (感度0.005IU/mL) あるいは高感度HBコア関連抗原測定 (感度2.1log IU/mL) で代用することは可能である。

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。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20IU/mL (1.3Log 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 (20IU/mL未満陽性の場合は、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1IU/mL未満陽性 (低値陽性) あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合は、HBV DNAを追加測定して20IU/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HBe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20IU/mL (1.3Log IU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

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。

A エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」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。

A 進行固形がん患者を対象とした先発医薬品の第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先発医薬品の第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。

母集団薬物動態解析（ハラヴェン静注：2016年2月29日承認、CTD2.7.2.3.1）

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。

A 先発医薬品の国内第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。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。

A 必要ありません。

Q9 用量制限毒性は認められていますか。

A 日本人の固形癌患者を対象とした先発医薬品の国内第Ⅰ相試験（105試験）において、エリブリン製剤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)

その他の重要な有害事象（ハラヴェン静注：2011年4月22日承認、CTD2.7.4.2.1.4）

Q10

エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」はいつまで継続すればよいですか。

A

先発医薬品の臨床試験において、エリブリン製剤は、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¹⁾。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、先発医薬品の国内第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。

1) 個々の試験のまとめ(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6)

先発医薬品の国内第Ⅱ相試験および外国第Ⅱ、Ⅲ相試験でのエリブリン製剤投与状況

		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:エリブリン製剤投与例数)

暴露状況(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.4.1.2.2)

2 投与継続時

Q1

放射線療法を併用してもよいですか。

A

エリブリンメシル酸塩静注液「ニプロ」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。

A

先発医薬品の外国第Ⅱ相試験(207試験)において、カテーテル留置部位疼痛が0.8%(1/127例)、静脈炎が0.8%(1/127例)、先発医薬品の外国第Ⅲ相試験(309試験)において、注入に伴う反応が0.4%(1/226例)、注射部位反応が0.4%(1/226例)に認められました。

付録(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.4)

Q3

血管外漏出の事例はありますか。

A

先発医薬品の国内第Ⅱ相試験(217試験)において、注射部位漏出が3.9%(2/51例)に認められました。

付録(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.4)

1 先発医薬品の各臨床試験(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(エリブリン群)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	電子添文と同様	電子添文と同様	電子添文と同様
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)	4.80(mg/サイクル) (2.2~7.0)	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	ドキソルビシン: 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%) ピラルビシン: 5例(9.8%) シスプラチン: 5例(9.8%) エピルビシン: 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%)	ドキソルビシン: 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%)	ドキソルビシン: 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%) エピルビシン: 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%)

医薬品への暴露(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.4.1)
外国第II相試験(207試験)(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.2)

2 先発医薬品の外国第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)

エリ布林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

()例数

副作用名 [MedDRA/J (Ver.17.1)]	エリ布林群 (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)

外国第Ⅲ相試験(309試験)(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、CTD2.7.6.1)

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した。

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

() 例数

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

*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先発医薬品の外国第Ⅲ相試験(309試験)及び乳癌を対象とした
先発医薬品の外国第Ⅲ相試験(305試験)のエリブリン群の有害事象の発現頻度の比較

() 例数

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)
腹 痛	19.9% (45)	7.6% (38)
貧 血	29.6% (67)	19.3% (97)

*1: 外国309試験(エリブリン群)と外国305試験(エリブリン群)の有害事象の発現率の差異が大きい事象順

*2: 外国309試験(エリブリン群) *3: 外国305試験(エリブリン群)

STS患者と乳癌患者での本薬の安全性プロファイルの差異について(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、審査報告書)

4 先発医薬品の国内第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)

先発医薬品の国内第Ⅱ相試験(217試験)、外国第Ⅲ相試験(309試験)のエリブリン群で
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(エリブリン群)*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(エリブリン群) *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

本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について(ハラヴェン静注:2016年2月29日承認、審査報告書)

製造販売元
(資料請求先)

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号
<https://www.nipro.co.jp/>