| 一般的名称 | イホスファミド |
|---|---|
| 用法・用量<br>（続き） | ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞<br><br>1. 本剤の投与時には十分な尿量を確保し，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のために下記の処置を行うこと。<br>(1)成人の場合<br>1)本剤投与時の 1 時間前から，できるだけ頻回に，かつ大量の経口水分摂取を行い，投与終了の翌日まで1日尿量3000 mL以上を確保すること。<br>2)本剤投与第 1 日目は，投与終了直後から 2000～3000 mL の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。<br>3)本剤投与中，経口水分摂取困難な場合は，第 2 日目以降，投与終了の翌日まで，上記2)に準じて輸液を投与すること。<br>4)本剤投与中は必要に応じて輸液1000 mLあたり40 mLの7%炭酸水素ナトリウム注射液を混和し，尿のアルカリ化を図ること。また必要に応じて D-マンニトール等の利尿剤を投与すること。<br><br>(2)小児の場合<br>本剤投与時には，1 日 1000～3000 mL/m$^2$（体表面積）の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。また，(1)4)に準じ尿のアルカリ化を図り，利尿剤を投与すること。<br><br>2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対して確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〔VeIP 療法（ビンブラスチン硫酸塩，イホスファミド，シスプラチン併用療法)〕においては，原則として 3 週間を 1 クールとし，各クールの 1～5 日に本剤を投与する。なお，併用薬剤の添付文書も参照すること。<br><br>3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する本剤単独投与での用法・用量については，文献 [3)~8)]を参照すること。<br><br>4. 肥満患者には，投与量が過多にならないように，標準体重から換算した投与量を考慮すること。<br><br>5. 注射液の調製法：イホスファミド 1 g（1 瓶）に生理食塩液又は注射用水 25 mL を加えて溶解する。 |
| 警告 | 1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国において類縁薬であるシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている。]<br><br>2. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。<br><br>3. 本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は，小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。 |
| 禁忌 | 1. ペントスタチンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］<br>2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者<br>3. 腎又は膀胱に重篤な障害のある患者［腎障害又は出血性膀胱炎を増悪する。］ |

| 一般的名称 | イホスファミド |
|---|---|
| 使用上の注意 | 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1)肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］<br>(2)腎又は膀胱に障害のある患者［腎障害又は出血性膀胱炎が増悪するおそれがある。］<br>(3)骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］<br>(4)感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］<br>(5)水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］<br>(6)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］<br>(7)小児［「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照］<br><br>2.重要な基本的注意<br>(1)骨髄抑制，出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので以下の点に留意し，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。<br>1)出血性膀胱炎<br>出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のため，投与終了の翌日まで十分な尿量を確保するように，頻回かつ大量の経口水分摂取を行い，更に輸液を投与するとともにメスナを併用するなど適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］<br>2)骨髄抑制<br>本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。<br>(2)感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。<br>(3)本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には，副作用の発現頻度が高くなり，程度も重くなるおそれがあるため，十分に患者の状態を観察しながら投与すること。<br>(4)本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合，特に放射線照射を施行するときには，肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusivedisease: VOD）の発現に注意すること。<br>(5)小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。［「小児等への投与」の項参照］<br>(6)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。<br>(7)悪性リンパ腫に本剤を使用する際には，関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：イホスファミド（悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。 |

| 一般的名称 | イホスファミド |
|---|---|
| 使用上の注意<br>（続き） | 3.相互作用<br>本剤は，主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され，活性化される。<br>· 併用禁忌（併用しないこと）<br>(1)薬剤名等：ペントスタチン　コホリン<br>· 臨床症状・措置方法<br>骨髄移植の患者で，類縁薬であるシクロホスファミド投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また，動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とイホスファミド($LD_{50}$ 前後）又はその類縁薬であるシクロホスファミド（$LD_{50}$ 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた。<br>· 機序・危険因子<br>明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている。<br>· 併用注意（併用に注意すること）<br>(1)薬剤名等：他の抗悪性腫瘍剤　アロプリノール　放射線照射<br>· 臨床症状・措置方法<br>· 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。<br>· 機序・危険因子<br>共に骨髄抑制作用を有する。<br>(2)薬剤名等：フェノバルビタール<br>· 臨床症状・措置方法<br>本剤の作用が増強することがある。<br>· 機序・危険因子<br>フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進され，作用が増強される。<br>(3)薬剤名等：インスリン　スルフォニル尿素系製剤<br>· 臨床症状・措置方法<br>これらの薬剤の血糖降下作用が増強されることがある。<br>· 機序・危険因子<br>本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される。<br>(4)薬剤名等：メスナ<br>· 臨床症状・措置方法<br>脳症があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。<br>· 機序・危険因子<br>機序は不明 |

| 一般的名称 | イホスファミド |
|---|---|
| 使用上の注意<br>（続き） | 4.副作用<br>承認時における安全性評価対象例 809 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 695 例（85.9%）に認められた。<br>再審査終了時における安全性評価対象例 661 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 534 例（80.8%）に認められた。主なものは，食欲不振，悪心等の消化器系障害 334 例（50.5%），白血球減少 266 例（40.2%），出血性膀胱炎，排尿障害等の泌尿器系障害 197 例（29.8%）であった。<br>（副作用の発現頻度は承認時，再審査終了時の成績に基づく。）<br><br>(1)重大な副作用<br>1)骨髄抑制（5%以上）：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，また，出血等があらわれる場合があるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。<br>2)出血性膀胱炎，排尿障害（5%以上）：出血性膀胱炎，排尿障害等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。<br>3)ファンコニー症候群（頻度不明※），急性腎不全（0.1%未満）：ファンコニー症候群，また，急性腎不全があらわれることがあるので，腎機能検査値を確認するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与中止等の適切な処置を行うこと。併用薬又は前治療薬として白金製剤の投与を受けた患者，腎機能低下又は片腎の患者，小児には特に注意すること。<br>4)意識障害(0.1%未満)，幻覚，錯乱，錐体外路症状（0.1～5%未満）：意識障害，幻覚，錯乱，錐体外路症状があらわれることがあるので，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。<br>5)脳症（0.1%未満）：意識障害を伴う痙攣発作，譫妄（意識障害，幻覚及び錯乱）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。<br>6)間質性肺炎（0.1～5%未満），肺水腫（頻度不明※）：間質性肺炎，肺水腫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。<br>7)心筋障害，不整脈（頻度不明※）：心不全，心室性期外収縮，心房細動，上室性期外収縮等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。<br>8)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明※）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。<br>9)急性膵炎（頻度不明※）：急性膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，腹痛，血清アミラーゼ値の上昇等の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。 |

| 一般的名称 | イホスファミド |
|---|---|
| 使用上の注意（続き） | (2)その他の副作用 |

| 種類／頻度 | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明※ |
|---|---|---|---|
| 肝臓 | | ビリルビン上昇，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P 上昇等 | |
| 腎臓 | 蛋白尿 | 浮腫，BUN 上昇，血清電解質の異常（カリウム，クロール等の一過性の変動） | クレアチニン上昇，クレアチニンクリアランス低下，多尿 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐，食欲不振 | 口内炎，腹痛，便秘，下痢等 | 口渇 |
| 過敏症 | | 発疹 | |
| 皮膚 | 脱毛 | 色素沈着 | |
| 精神神経系 | 倦怠感 | 頭痛，頭重感，眩暈，不眠，脱力感，焦燥感，知覚異常，舌の振戦，抑うつ，精神活動低下 | |
| 呼吸器 | | 胸内苦悶 | |
| 循環器 | | 頻脈，不整脈，動悸 | |
| 性腺 | | 月経異常 | 無精子症，卵巣機能不全 |
| その他 | | 発熱，悪寒，血管痛 | |

※国外又は自発報告にて報告された副作用

5. 高齢者への投与
高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている。]
(2)授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。[動物試験（ラット）で乳汁中に分泌されることが報告されている。]

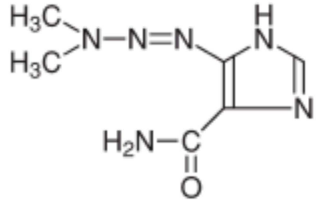
7. 小児等への投与
（「重要な基本的注意」の項参照）
小児では高用量投与や累積投与量が高くなった場合，ファンコニー症候群等の腎障害があらわれることがある。3 歳以下の乳幼児では特に注意すること。

8. 適用上の注意
(1)調製方法：溶解後はなるべく速やかに使用し，保存する必要がある場合には，冷所保存では 24 時間以内，室温保存では 6 時間以内に使用すること。
(2)投与経路：点滴静注又は静脈内注射によって投与すること。
(3)投与時：ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を経由して使用した場合，コネクター部分にひび割れが発生し，血液及び薬液漏れ，空気混入等の可能性があるので注意すること。

9. その他の注意
(1)マウスに腹腔内投与した試験で，肺に腫瘍が発生したとの報告がある。
(2)本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に，二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群等）が発生したとの報告がある。
(3)類縁薬シクロホスファミドを投与した雄ラットを，シクロホスファミドを投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある。

| | |
|---|---|
| 一般的名称 | イホスファミド |
| 引用添付文書作成年月 | 2012 年 3 月改訂（第 11 版） |
| 備考 | — |

## 表 1.7-6 同種同効品一覧表（ダカルバジン）

| | |
|---|---|
| 一般的名称 | ダカルバジン |
| 販売名 | ダカルバジン注用 100 |
| 会社名 | 協和発酵キリン株式会社 |
| 承認年月日 | 1987 年 2 月 9 日 |
| 再評価年月日<br>再審査年月日 | —<br>1994 年 3 月 4 日 |
| 規制区分 | 劇薬，処方箋医薬品 |
| 化学構造式 |  |
| 剤型・含量 | 注射剤，1 瓶中にダカルバジン 100 mg を含有 |
| 効能・効果 | 悪性黒色腫<br>ホジキン病（ホジキンリンパ腫）<br>褐色細胞腫 |
| 用法・用量 | 1. 悪性黒色腫<br>通常成人では，ダカルバジンとして 1 日量 100～200 mg を 5 日間連日静脈内投与し，以後約 4 週間休薬する。これを 1 コースとし繰り返し投与する。<br>なお，年齢・症状により適宜増減する。<br><br>2. ホジキン病（ホジキンリンパ腫）<br>通常成人・小児ともに，他の抗悪性腫瘍剤との併用において，ダカルバジンとして 1 日 1 回 375 mg/m$^2$（体表面積）を静脈内投与し，13 日間休薬する。これを 2 回繰り返すことを 1 コースとし，繰り返し投与する。<br>なお，年齢・症状により適宜減量する。<br><br>3. 褐色細胞腫<br>通常成人では，シクロホスファミド水和物とビンクリスチン硫酸塩との併用において，ダカルバジンとして 1 日 1 回 600 mg/m$^2$（体表面積）を 2 日間連日静脈内投与し，少なくとも 19 日間休薬する。これを 1 コースとし，繰り返し投与する。<br>なお，患者の状態により適宜減量する。<br><br>＜用法・用量に関する使用上の注意＞<br>1. 注射液の調製法：ダカルバジン 100 mg に，日局注射用水 10 mL を加えて溶解する。溶解後は遮光することが望ましい。<br>2. 点滴静注する場合は遮光すること。[「8. 適用上の注意」の項 2)の(3)，3)の(4)参照]<br>3. 副作用がみられた場合は，その副作用が消失するまで休薬すること。<br>4. 褐色細胞腫患者において，本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから，本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。 |

| 一般的名称 | ダカルバジン |
|---|---|
| 警告 | 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し，同意を得てから投与すること。 |
| 禁忌 | 1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者<br>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］ |
| 使用上の注意 | 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>1）肝障害又は腎障害のある患者［障害が悪化するおそれがある。また，副作用が強くあらわれるおそれがある。］<br>2）感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。］<br>3）水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］<br><br>2.重要な基本的注意<br>1）骨髄機能抑制，肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また，使用が長期にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。<br>2）感染症，出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。<br>3）小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。<br>4）小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。<br>5）褐色細胞腫に本剤を使用する際には，関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ダカルバジン（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。<br><br>3.相互作用<br>併用注意（併用に注意すること）<br>(1)薬剤名等：他の抗悪性腫瘍剤　放射線照射<br>・ 臨床症状・措置方法<br>骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。<br>・ 機序・危険因子<br>副作用が相互に増強される。<br><br>4. 副作用<br>承認時及び使用成績調査において，940 例中，副作用の発現例は 740 例（発現率 78.7%）であった。主な副作用は嘔気 312 件（33.2%），嘔吐 290 件（30.9%），血管痛 77 件（8.2%），肝機能障害 57 件（6.1%），食欲不振 48 件（5.1%）等であった。 (再審査終了時)<br>1）重大な副作用<br>(1)アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。<br>(2)汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少等の骨髄機能抑制があらわれることがあるので，頻回に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬等の適切な処置を行うこと。<br>(3)肝静脈血栓症及び肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害が報告されているので，異常が認められた場合には減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 |

| 一般的名称 | ダカルバジン |
|---|---|
| 使用上の注意（続き） | 2)その他の副作用<br>下記のような副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 |

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 肝臓 | AST（GOT），<br>ALT（GPT）上昇 | Al-P，LDH，総ビリルビン上昇，血清総蛋白減少 | |
| 腎臓 | | BUN 上昇，蛋白尿 | |
| 消化器 | 嘔吐，嘔気，食欲不振 | 下痢，胃痛 | |
| 精神神経系 | | ふらつき，口腔内しびれ感 | 顔面感覚異常 |
| 皮膚 | | 脱毛，紅斑性発疹，蕁麻疹 | 光線過敏症 |
| 注射部位 | 血管痛 | 静脈炎 | |
| 循環器 | | | 高血圧，低血圧 |
| その他 | | 倦怠感，潮紅，頭痛，発熱 | 筋肉痛，インフルエンザ様症状 |

5. 高齢者への投与
高齢者では特に骨髄機能抑制があらわれやすく遷延化するおそれがあるので，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また，肝機能障害の発現にも留意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験（ラット，ウサギ）の腹腔内投与で内臓奇形，化骨不全等の催奇形性が報告されている。]
2）授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与
1）悪性黒色腫：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
2）ホジキン病（ホジキンリンパ腫）：低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。[「2. 重要な基本的注意」の項 3）4）参照]
3）褐色細胞腫：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

| 一般的名称 | ダカルバジン |
|---|---|
| 使用上の注意（続き） | 8. 適用上の注意<br>1）投与経路<br>皮下，筋肉内投与はしないこと。<br>2）投与時<br>(1)静脈内投与により静脈炎，血管痛を起こすことがあるので，注射部位，注射方法等に十分注意し，注射速度をできるだけ遅くすること。<br>(2)静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると，注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように投与すること。<br>(3)本剤の血管痛を防止する目的で点滴静注する場合には，点滴経路全般を遮光して投与すること。（遮光すると血管痛が軽減されたという報告がある。）<br>3）調製時<br>(1)本剤はヘパリン，ヒドロコルチゾンコハク酸エステル等の他剤と混合すると結晶析出あるいは外観変化を生じることがあるので，混合同時投与を避けること。<br>(2)本剤の水溶液は，アルカリの添加により主薬が析出するおそれがある。<br>(3)溶解後速やかに使用すること。<br>(4)溶解後，更に希釈する場合には日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液を用いる。なお，希釈後も遮光し速やかに使用すること。<br><br>9. その他の注意<br>1）長期投与した患者に急性白血病（前白血病相を伴う場合もある），骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。また，マウス，ラットに腹腔内投与した実験及びラットに経口投与した実験で腫瘍が発生したとの報告がある。<br>2）外国において本剤を含む多剤併用療法により，性腺への影響（無精子症，無月経等）が認められたとの報告がある。<br>3）マウスのリンホーマ細胞を用いた試験で変異原性が認められている。<br>4）外国において化学療法，放射線療法による治療を受けたホジキン病（ホジキンリンパ腫）患者の長期生存例に，固形癌が発生したとの報告がある。 |
| 引用添付文書作成年月 | 2015 年 3 月改訂（第 10 版） |
| 備考 | 外国 309 試験の対照薬 |

201X 年 XX 月作成

毒薬、処方箋医薬品[注)]

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 8 7 4 2 9 1 |

抗悪性腫瘍剤

# ハラヴェン®静注1mg　Halaven®（案）

| | |
|---|---|
| 承認番号 | 22300AMX00520000 |
| 薬価収載 | 2011 年 7 月 |
| 販売開始 | 2011 年 7 月 |
| 効能追加 | XXXX 年 XX 月 |
| 国際誕生 | 2010 年 11 月 |

〈エリブリンメシル酸塩製剤〉
〔貯　　法〕室温保存
〔使用期限〕外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

**【警　　告】**

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。
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、「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項を参照し、適応患者の選択を慎重に行うこと。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

**【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）**

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。〕
2.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

## 【組成・性状】

本剤は、下記の成分を含有する無色澄明な注射剤である。

| | | 1 バイアル（2.0 mL）中の分量 |
|---|---|---|
| 有効成分 | エリブリンメシル酸塩 | 1.0 mg |
| 添加物 | 無水エタノール | 0.10 mL |
| | 塩酸 | 適量 |
| | 水酸化ナトリウム | 適量 |
| 性　　状 | 本品は無色澄明の液である | |
| pH | 6.0～9.0 | |
| 浸透圧比 | 約 3（0.5 mg/mL、希釈しない場合）（生理食塩液に対する比） | |
| | 約 1（0.0203 mg/mL [注)]）（生理食塩液に対する比） | |

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

## 【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）

## 【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 mg/m²（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。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。
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。<br>・好中球数：1,000 /mm³ 以上<br>・血小板数：75,000 /mm³ 以上<br>・非血液毒性：Grade 2 [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)]。<br>・ 7 日間を超えて継続する好中球数減少（500 /mm³ 未満）<br>・ 発熱又は感染を伴う好中球数減少（1,000 /mm³ 未満）<br>・ 血小板数減少（25,000 /mm³ 未満）<br>・ 輸血を要する血小板数減少（50,000 /mm³ 未満）<br>・ Grade 3 [注 1)] 以上の非血液毒性<br>・ 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。<br>・好中球数：1,000 /mm³ 以上<br>・血小板数：75,000 /mm³ 以上<br>・非血液毒性：Grade 2 [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 |
|---|---|---|
| 1.4 mg/m² | → | 1.1 mg/m² |
| 1.1 mg/m² | → | 0.7 mg/m² |
| 0.7 mg/m² | → | 投与中止を考慮 |



エーザイ株式会社

3.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。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
4.本剤投与時、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)骨髄抑制のある患者
〔「重要な基本的注意」の項参照〕
(2)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る。「薬物動態」の項参照〕
(3)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る。「薬物動態」の項参照〕
(4)高齢者
〔「高齢者への投与」の項参照〕

### 2. 重要な基本的注意

(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。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。Grade 3 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。〔「重大な副作用」の項参照〕
(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し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
(3)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。

### 3. 相互作用

**併用注意（併用に注意すること）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗悪性腫瘍剤<br>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。 |

### 4. 副 作 用

手術不能又は再発乳癌

〈国内臨床試験成績〉

国内第 II 相試験において、安全性解析対象症例 81 例中全例で副作用が報告されている。（試験終了時の集計）

主な副作用は、好中球減少（98.8%）、白血球減少（98.8%）、脱毛症（58.0%）、リンパ球減少（54.3%）、疲労（44.4%）、食欲減退（43.2%）、悪心（42.0%）、口内炎（39.5%）、味覚異常（33.3%）、ヘモグロビン減少（32.1%）、AST（GOT）の上昇（29.6%）、ALT（GPT）の上昇（27.2%）、CK（CPK）の上昇（25.9%）、発熱（24.7%）、末梢神経障害（24.7%）、γ-GTP の上昇（19.8%）、耐糖能障害（16.0%）、嘔吐（14.8%）、頭痛（14.8%）、発熱性好中球減少（14.8%）、下痢（13.6%）、Al-P の上昇（13.6%）、LDH の上昇（12.3%）、筋肉痛（12.3%）、発疹（12.3%）、便秘（12.3%）、血小板減少（11.1%）、倦怠感（11.1%）である。

〈外国臨床試験成績〉

外国第 II 相及び第 III 相試験において、安全性解析対象症例 827 例中、791 例（95.6%）の副作用が報告されている。（試験終了時の集計）

主な副作用は、好中球減少（56.2%）、脱毛症（49.8%）、悪心（35.1%）、末梢神経障害（32.0%）、疲労（29.4%）、無力症（26.2%）、白血球減少（23.1%）、貧血（20.7%）、食欲減退（18.7%）、発熱（17.0%）、便秘（16.3%）、下痢（15.2%）、嘔吐（14.6%）、頭痛（11.5%）、口内炎（10.9%）である。

悪性軟部腫瘍

〈国内臨床試験成績〉

国内第 II 相試験において、安全性解析対象症例 51 例中全例で副作用が報告されている。（効能追加承認時の集計）

主な副作用は、白血球減少（100.0%）、好中球減少（98.0%）、リンパ球減少（78.4%）、貧血（47.1%）、発熱（41.2%）、倦怠感（39.2%）、悪心（37.3%）、末梢神経障害（33.3%）、脱毛症（27.5%）、口内炎（25.5%）、味覚異常（23.5%）、ALT（GPT）の上昇（23.5%）、AST（GOT）の上昇（23.5%）、食欲減退（21.6%）、疲労（17.6%）、便秘（15.7%）、発疹（15.7%）、血中アルブミンの低下（15.7%）、LDH の上昇（15.7%）、鼻咽頭炎（13.7%）、CK（CPK）の上昇（13.7%）、蛋白尿（13.7%）、頭痛（11.8%）、上気道感染（11.8%）、血中リンの低下（11.8%）、肝機能障害（11.8%）である。

〈外国臨床試験成績〉

外国第 III 相試験において、安全性解析対象症例 226 例中、210 例（92.9%）の副作用が報告されている。（効能追加承認時の集計）

主な副作用は、好中球減少（50.0%）、疲労（36.7%）、脱毛症（34.5%）、悪心（33.2%）、末梢神経障害（26.1%）、貧血（24.3%）、白血球減少（22.6%）、便秘（16.8%）、無力症（15.9%）、発熱（14.6%）、食欲減退（14.2%）、下痢（13.3%）、口内炎（12.8%）、嘔吐（11.9%）、頭痛（10.2%）である。

**(1)重大な副作用**[注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[注2)]）等の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、異常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。

2) **感染症**　敗血症（頻度不明[注2)]）、肺炎（頻度不明[注2)]）等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。

3) **末梢神経障害（末梢性ニューロパチー）**　末梢神経障害（28.0%）があらわれることがあるので、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。

4) **肝機能障害**　肝機能障害（8.3%）があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常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。

5)**間質性肺炎**　間質性肺炎（1.5%）があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。

注 1）国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。

注 2）外国臨床試験でのみ発現した副作用は頻度不明とした。

(2)**その他の副作用**[注1)]

| | 30%以上 | 5～30%未満 | 5%未満 | 頻度不明[注2)] |
|---|---|---|---|---|
| **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（GOT）、ALT（GPT）、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（CPK）、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 | |

注 1）国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。

注 2）自発報告もしくは外国臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。

## 5. 高齢者への投与

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等の副作用があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

〔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)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

〔安全性が確立していない。〕

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## 8. 過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法等の適切な処置を行うこと。

## 9. 適用上の注意

(1)調製時

1)本剤を他の医薬品と混注しないこと。

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、0.01 mg/mL 未満の濃度に希釈しないこと。

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。

(2)投与時

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。

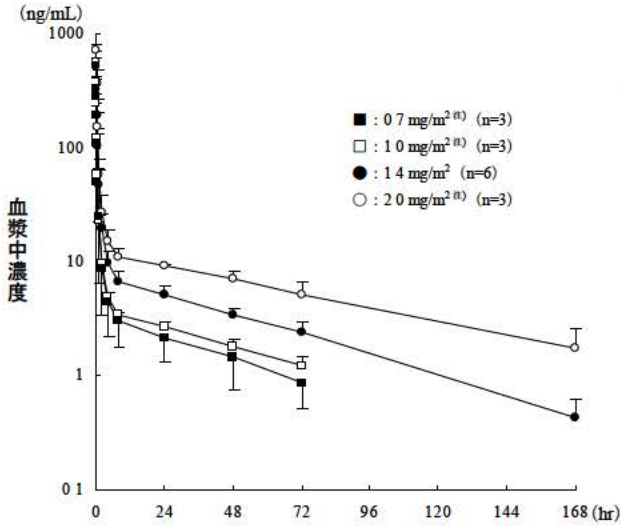
**10. その他の注意**

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。

## 【薬物動態】

**1. 血漿中濃度**

日本人固形がん患者 15 例に本剤 0.7 注)、1.0 注)、1.4 又は 2.0 注) mg/m$^2$ を 2～10 分間かけて静脈内投与したとき、本剤は 3 相性の消失推移を示した。 (①)




本剤静脈内投与時の血漿中エリブリン濃度（第 1 日目）

薬物動態パラメータ（1.4 mg/m$^2$ 投与時）

| | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | CL (L/hr/m$^2$) | $V_{ss}$ (L/m$^2$) |
|---|---|---|---|---|---|
| 第 1 日目 | 519 4±107 2 | 672 7±113 7 | 39 4±8 3 | 1 89±0 33 | 76 3±19 2 |
| 第 8 日目 | 544 4±52 5 | 698 5±128 8 | 38 6±5 2 | 1 82±0 34 | 67 8±12 4 |

（第 1 日目 n=6、第 8 日目 n=5、平均値±標準偏差）

注）本剤の承認された用量は 1. 4 mg/m$^2$ である。

**2. 分布**

*In vitro* 試験におけるエリブリン（100～1,000 ng/mL）のヒト血漿蛋白結合率は 48.92～65.07%であった。 (②)

（参考）

ラットに $^{14}$C 標識エリブリン酢酸塩 0.75 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 7 日目までに多くの組織に放射能が分布していた。特に、肺、膀胱、腎皮質、腎髄質、肝臓、脾臓、甲状腺、胃、唾液腺で高い放射能が認められ、中枢神経系では低かった。

イヌに $^{14}$C 標識エリブリン酢酸塩 0.08 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血液中放射能/血漿中放射能の比は 0.94～1.25 であった。 (③)

**3. 代謝（外国人における成績）**

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。 (④)

*In vitro* 試験の結果から、CYP3A4 が主にエリブリンの代謝に寄与すると考えられた。 (⑤)

**4. 排泄（外国人における成績）**

固形がん患者 6 例に $^{14}$C 標識体を単回投与したとき、投与後 168 時間までに、投与した放射能の 8.9%が尿中に、77.6%が糞中に排泄された。尿糞中の放射能のうち、78.6%が未変化体として排泄された。(④)

**5. 高齢者**

母集団薬物動態解析より、エリブリンのクリアランスは、65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者において有意な差は認められなかった。 (⑥)

**6. 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 1.4 mg/m$^2$、1.1 mg/m$^2$ 及び 0.7 mg/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。 (⑦)

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 1 mg あたりに補正した数値を示す。

**7. 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 Cmax（投与量補正時）の増加が認められた。 (⑧)

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 1 mg あたりに補正した数値を示す。

a) n=6

**8. 薬物相互作用**

*In vitro* 試験においてエリブリンは CYP3A4 に対して可逆的な競合阻害作用（Ki：3～17 μmol/L）を示したが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6

及び CYP2E1 に対してはほとんど阻害作用を示さなかった。また、ヒト肝細胞において CYP1A、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A の酵素活性及び蛋白発現量に影響を及ぼさなかった。（⑤）

外国人固形がん患者 10 例に本剤とケトコナゾールを併用投与した際に、エリブリンの薬物動態パラメータはケトコナゾールの影響を受けなかった。（⑨）

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。（⑩）

## 【臨床成績】

### 1. 手術不能又は再発乳癌

#### (1) 国内臨床成績

**進行又は再発乳癌を対象とした臨床第 II 相試験**

アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤を含む前治療を有する進行又は再発乳癌患者に対し、奏効率は 21.3%（17/80 例）であった。（⑪）

#### (2) 外国臨床成績

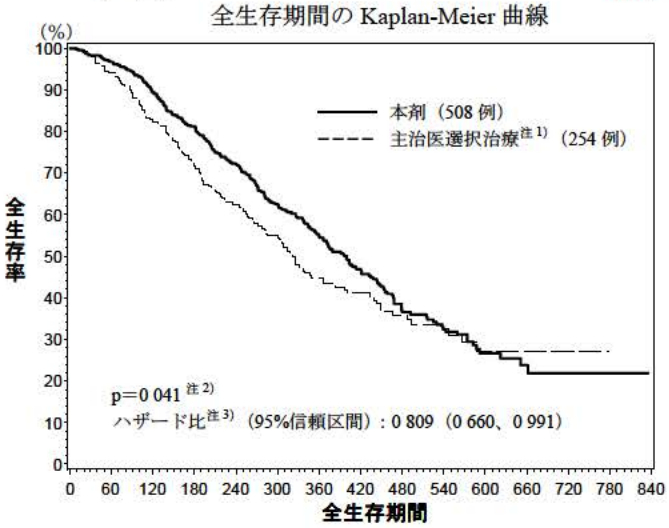
**進行又は再発乳癌を対象とした臨床第 III 相試験**

アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤を含む前治療 2～5 レジメンの進行又は再発乳癌患者（762 例）において、主治医選択治療を比較対照とし、全生存期間を主要評価項目として本剤の主治医選択治療に対する優越性の検証を目的とした第 III 相比較試験が実施された。

その結果、全生存期間において、本剤の主治医選択治療に対する優越性が確認された。

本剤投与群における全生存期間の中央値は 399 日であった。（⑫）

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線




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通り。

| 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。

### 2. 悪性軟部腫瘍

#### (1) 国内臨床成績

**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**

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（51 例）に対し、有効性及び安全性を評価した。有効性は 2 つの腫瘍組織型群別（平滑筋肉腫又は脂肪肉腫群、その他組織型群）に評価を行った。本試験では、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。

主要評価項目である投与 12 週時の progression-free rate（PF 率：その時点の評価が CR、PR 又は SD であった被験者の割合）は以下の通りであった。（⑬）

投与 12 週時の PF 率

| | 脂肪肉腫/平滑筋肉腫 (N=35) | その他組織型 (N=16) |
|---|---|---|
| 12 週時評価 | | |
| CR | 0 | 0 |
| PR | 0 | 0 |
| SD | 21 | 5 |
| PF 率 (%) | 60 | 31 |
| (90%信頼区間) | (44 7, 74 0) | (13 2, 54 8) |

#### (2) 外国臨床成績

**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**

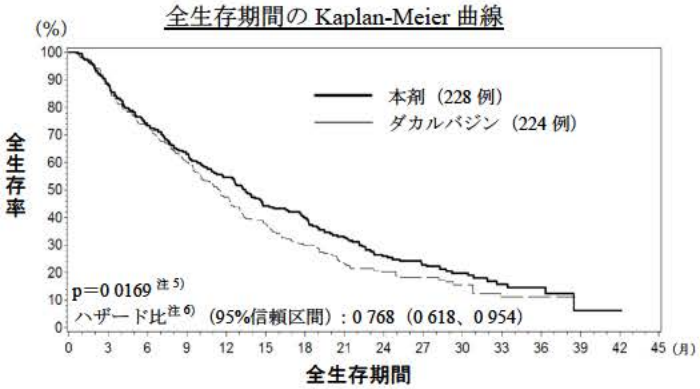
2 レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発の脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者（452 例）において、ダカルバジン注 4) を比較対照とし、全生存期間を主要評価項目として本剤のダカルバジンに対する優越性の検証を目的とした第 III 相比較試験が実施された。

その結果、全生存期間において、本剤のダカルバジンに対する優越性が確認された。

本剤投与群における全生存期間の中央値は 13.5 ヵ月であった。（⑭）

注 4）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




注 5）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 6）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。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

エリブリンメシル酸塩は、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る。その結果、$G_2$/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、腫瘍増殖抑制作用を示す。（⑮⑯⑰⑱）

### 2. 抗腫瘍効果

(1)*in vitro* 試験

1)エリブリンメシル酸塩は、ヒト乳癌由来細胞株

（MDA-MB-231、MDA-MB-435、MDA-MB-468 及び HCC1806）に対して、細胞増殖抑制作用を示した。（⑮⑲）

2) β-チューブリン変異を有するパクリタキセル耐性ヒト卵巣癌由来細胞株（1A9PTX10 及び 1A9PTX22）に対して、エリブリンメシル酸塩の細胞増殖抑制作用は減弱しなかった。（⑲）

(2)*in vivo* 試験

エリブリンメシル酸塩は、ヒト乳癌由来細胞株（MDA-MB-435、MX-1 及び UISO-BCA-1）、ヒト線維肉腫由来細胞株（HT-1080）、ヒト平滑筋肉腫由来細胞株（SK-LMS-1）及びヒトユーイング肉腫由来細胞株（A673）皮下移植マウスに対して、腫瘍増殖抑制作用を示し、実験終了時点まで腫瘍の完全退縮が維持されていたマウスも観察された。（⑮⑳㉑㉒）

## 【有効成分に関する理化学的知見】

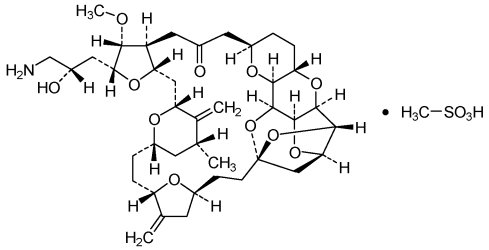
一 般 名：エリブリンメシル酸塩（Eribulin Mesilate）

化 学 名：(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

分 子 式：$C_{40}H_{59}NO_{11}\cdot CH_4O_3S$

分 子 量：826.00

構 造 式：



物理化学的性状：

エリブリンメシル酸塩は白色の粉末である。本品は水、メタノール、エタノール（99.5）、ベンジルアルコール及びジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくい。

融　　点：約 160°C（分解）

分配係数：2.25（1-オクタノール／緩衝液、イオン強度 0.3）

## 【包　　装】

ハラヴェン静注 1 mg（2.0 mL）・・・・・・・・・ 1 バイアル

## 【主要文献】


| | 文献請求番号 |
|---|---|
| ①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） | HAL-0050 |
| ②社内資料：エリブリンメシル酸塩の血漿たん白結合 | HAL-0051 |
| ③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） | HAL-0052 |
| ④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） | HAL-0053 |
| ⑤社内資料：エリブリンメシル酸塩の *in vitro* 代謝 | HAL-0054 |
| ⑥社内資料：エリブリンメシル酸塩の母集団薬物動態解析 | HAL-0055 |
| ⑦Devriese, L. A. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., **70,** 823 (2012) | HAL-0168 |
| ⑧Tan A. R. et al. : 2014 ASCO annual meeting (Abstract No : 2595) | HAL-0241 |
| ⑨Devriese, L. A. et al. : Invest. New Drugs, **31**, 381 (2013) | HAL-0119 |
| ⑩Devriese, L. A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **75**, 507 (2013) | HAL-0135 |
| ⑪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） | HAL-0058 |
| ⑫社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第 III 相試験（外国試験） | HAL-0059 |
| ⑬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） | HAL-XXXX |
| ⑭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） | HAL-XXXX |
| ⑮Towle, M. J. et al.: Cancer Res., 61, 1013 (2001) | HAL-0002 |
| ⑯Kuznetsov, G. et al.: Cancer Res., 64, 5760 (2004) | HAL-0003 |
| ⑰Jordan, M. A. et al.: Mol. Cancer Ther., 4, 1086 (2005) | HAL-0004 |
| ⑱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 | HAL-0060 |
| ⑲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*） | HAL-0061 |
| ⑳社内資料：エリブリンメシル酸塩の抗腫瘍効果（*in vivo*） | HAL-0062 |
| ㉑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*） | HAL-0063 |
| ㉒社内資料：エリブリンメシル酸塩の抗腫瘍効果（*in vivo*） | HAL-XXXX |


## 【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

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

## 1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠

【効能・効果】（下線部追加）

手術不能又は再発乳癌，悪性軟部腫瘍

【効能・効果の設定根拠】

国内及び外国臨床試験の成績に基づき，本薬の効能・効果を上記のとおり設定した。効能・効果の設定理由を以下に示す。

外国第 3 相試験（外国 309 試験）では，アントラサイクリ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を受けた脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象に本薬（3 週間サイクルにて本薬 1.4 mg/m$^2$ を第 1 及び 8 日目に静脈内投与）のダカルバジン（3 週間サイクルにてダカルバジンを 850，1000 又は 1200 mg/m$^2$ のうち治験責任医師が選択した用量を第 1 日目に静脈内投与）に対する有効性及び安全性の検討を行った。

その結果，主要評価項目の全生存期間（OS）において，本薬群はダカルバジン群に対して統計学的に有意な延長が認められた（図 1.8.2-1）。

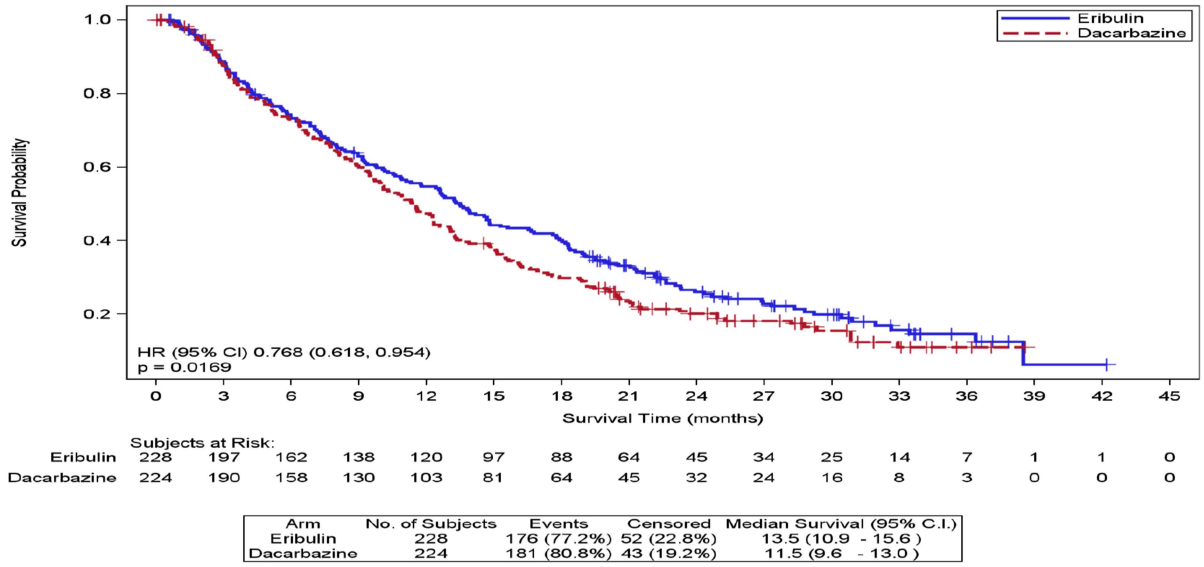



図 1.8.2-1 外国 309 試験における OS の Kaplan-Meier プロット【FAS】

日本人を対象とした国内第 2 相試験（国内 217 試験）では，1 レジメン以上の前化学療法を受けた悪性軟部腫瘍患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の脂肪肉腫及び平滑筋肉腫に対する投与 12 週時の無増悪生存率（$PFR_{12wks}$）は，60.0%（95%信頼区間：42.1，76.1）（90%両側信頼区間：44.7，74.0）であり，90%両側信頼区間の下限が，あらかじめ設定した閾値である 20%を超え，高い $PFR_{12wks}$ が認められた。また，無増悪生存期間（PFS）の中央値は 5.5 ヵ月（95%信頼区間：2.8，8.2），OS の中央値は 17.0 ヵ月（95%信頼区間：11.0，20.5）であり，日本人に対する本薬の有効性が示された（表 1.8.2-1）。外国第 2 相試験（外国 207 試験）では，単剤療法 2 レジメン又は併用療法 1 レジメンまでの前化学療法を受けた悪性軟

部腫瘍患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を検討した。その結果，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫に対する $PFR_{12wks}$（95%信頼区間）は，38.6%（27.2，51.0），PFS の中央値（95%信頼区間）は，2.8 ヵ月（2.3，4.0），OS の中央値（95%信頼区間）は，14.0 ヵ月（10.7，16.5）であった。また，外国 309 試験の本薬群における $PFR_{12wks}$ は，33.3%（95%信頼区間：27.2，39.9），PFS の中央値は 2.6 ヵ月（95%信頼区間：1.9，2.8），OS の中央値は 13.5 ヵ月（95%信頼区間：10.9，15.6）であった（表 1.8.2-1）。

**表 1.8.2-1 国内試験及び外国試験の本薬の有効性データ（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫）**

| | 国内 217 試験<br>35 例 | 外国 207 試験<br>70 例 | 外国 309 試験<br>228 例 |
|---|---|---|---|
| $PFR_{12wks}$，%<br>[95%信頼区間] | 60.0<br>[42.1, 76.1] | 38.6<br>[27.2, 51.0] | 33.3<br>[27.2, 39.9] |
| PFS 中央値，月<br>[95%信頼区間] | 5.5<br>[2.8, 8.2] | 2.8<br>[2.3, 4.0] | 2.6<br>[1.9, 2.8] |
| OS 中央値，月<br>[95%信頼区間] | 17.0<br>[11.0, 20.5] | 14.0<br>[10.7, 16.5] | 13.5<br>[10.9, 15.6] |

OS = Overall survival. $PFR_{12wks}$ = Progression-free rate at 12 weeks. PFS = Progression-free survival

以上のように，国内及び外国で実施された臨床試験において，本薬は脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者に対し有効性を示した。また，以下の点を踏まえ，外国 309 試験成績を本承認申請の臨床データパッケージに利用することは妥当であると判断した。

- 国内外で治療体系に大きな差異はない
- 本薬の薬物動態に人種差がない
- 国内試験及び外国試験における本薬の投与スケジュール及び投与量は同一であり，暴露期間，用量強度等の投与状況に大きな差異はない
- 国内試験及び外国試験において本薬の有効性が示され，日本人での有効性は外国人に劣ることはない
- 国内試験及び外国試験における本薬の安全性プロファイルは類似している
- 外国 309 試験で確認された有効性は日本人に対しても期待できる

以上のことから，外国 309 試験の結果は日本人に対し，客観的エビデンスとして使用できると考えられ，本薬投与により国内においても脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者に対し，生存期間の延長が期待できると考えられた。

その他の悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫以外の組織型）について，国内 217 試験では主要評価項目である $PFR_{12wks}$（95%信頼区間）は，31.3%（11.0，58.7），PFS の中央値（95%信頼区間）は 2.0 ヵ月（1.2，4.1）であった。また，部分奏効は認められなかったが，ベースラインから何らかの腫瘍縮小が認められた被験者が 3 例（18.8%）認められ，そのうち 1 例は 20%以上の腫瘍縮小が認められており，日本人に対しても良好な結果が得られた。外国 207 試験では滑膜肉腫及びその他の悪性軟部腫瘍患者に対し，2 例（4.4%）で部分奏効が認められた。また，14 例（31.1%）の被験者でベースラインから何らかの腫瘍縮小が認められ，そのうち 8 例（17.8%）は 20%以上の腫瘍縮小が認められた。滑膜肉腫及びその他の悪性軟部腫瘍の PFS の中央値は，2.7 ヵ月（95%信頼区間：1.4，3.3）及び 2.4 ヵ月（95%信頼区間：1.4，2.9）であった。

前化学療法歴を有するその他の悪性軟部腫瘍患者に対する日本人の無治療時の PFS の中央値は，約 1 ヵ月程度であり，奏効例は認められていないと報告されている。

以上のことから，本薬は日本人のその他の悪性軟部腫瘍に対しても有効性が期待されると判断した。

また，悪性軟部腫瘍全体について，国内 217 試験の $PFR_{12wks}$（95%信頼区間）は，51.0%（36.6，65.2），PFS の中央値（95%信頼区間）は，4.1 ヵ月（2.6，5.6）であり，日本人の悪性軟部腫瘍患者に対し有効性が示された。

以上の結果から，本薬は悪性軟部腫瘍患者に対して有効であると考え，効能・効果（案）として「悪性軟部腫瘍」を設定した。

### 1.8.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠

【効能・効果に関連する使用上の注意】（下線部追加）

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本剤の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）

**【効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠】**

「（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。」及び「（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。」の記載は，乳癌に対する注意喚起である。適応症ごとの注意喚起を明確化するために「1. 手術不能又は再発乳癌」及び「2. 悪性軟部腫瘍」を追加した。

外国 207 試験では，単剤療法 2 レジメン又は併用療法 1 レジメンまでの前化学療法を受けた患者，外国 309 試験では，アントラサイクリ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を受けた患者及び，国内 217 試験では 1 レジメン以上の前化学療法を受けた患者を対象に試験を実施した。そのため，本薬の化学療法未治療例における十分な有効性及び安全性データは得られていない。

以上のことから，悪性軟部腫瘍の効能・効果に関連する使用上の注意として「（1）本剤の化学療法未治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。」を追加した。

また，外国 309 試験では脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を対象として試験を実施し，外国 207 試験及び国内 217 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，悪性中皮腫及び子宮の中胚葉性混合腫瘍を除外した。そのため，各試験の組み入れ対象とした組織型を熟知し，本薬の有効性及び安全性を理解する必要がある。

以上のことから，悪性軟部腫瘍の効能・効果に関連する使用上の注意として「（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）」を追加した。

### 1.8.2.3 用法・用量及びその設定根拠

【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 mg/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。

【用法・用量の設定根拠】
進行性固形がん患者を対象とした外国の 3 つの臨床第 1 相試験（NCI-5730 試験，E7389-A001-101 試験及び E7389-A001-102 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 1.4 mg/m$^2$ を静脈内投与するスケジュール」が外国における以降の臨床第 2 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 2 相試験（E7389-A001-201 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 1.4 mg/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，臨床第 1 相試験（E7389-J081-105 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，以降の臨床第 2 相試験の推奨用法・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 1.4 mg/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，外国 309 試験及び国内 217 試験では，既承認の用法・用量を選択した。

以上のように，外国 207 試験，外国 309 試験及び国内 217 試験では，本薬の既承認用法・用量である 3 週間を 1 サイクルとして第 1 及び 8 日目に本薬 1.4 mg/m$^2$ を 2～5 分間かけて静脈内投与するスケジュールで試験を実施した。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（1.8.2.1 参照）。

以上のことから悪性軟部腫瘍に対する用法・用量は，既承認用法・用量と同様とした。

### 1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞（下線部を変更）

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。

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。<br>・好中球数：1,000 /mm$^3$以上<br>・血小板数：75,000 /mm$^3$以上<br>・非血液毒性：Grade 2 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)。<br>・ 7 日間を超えて継続する好中球数減少（500 /mm$^3$未満）<br>・ 発熱又は感染を伴う好中球数減少（1,000 /mm$^3$未満）<br>・ 血小板数減少（25,000 /mm$^3$未満）<br>・ 輸血を要する血小板数減少（50,000 /mm$^3$未満）<br>・ Grade 3 注1) 以上の非血液毒性<br>・ 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。<br>・好中球数：1,000 /mm$^3$以上<br>・血小板数：75,000 /mm$^3$以上<br>・非血液毒性：Grade 2 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 |
|---|
| 1.4 mg/m$^2$ → 1.1 mg/m$^2$ |
| 1.1 mg/m$^2$ → 0.7 mg/m$^2$ |
| 0.7 mg/m$^2$ → 投与中止を考慮 |

3.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。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

4.本剤投与時、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠】

悪性軟部腫瘍の適応が追加されることにより，用法・用量に関連する使用上の注意に大きな変更はない。なお，乳癌の臨床試験で用いた有害事象基準である CTCAE の版数は第 3.0 版であったが，外国 309 試験及び国内 217 試験で用いた版数は第 4.0 版であった。CTCAE については，最新の知見に基づき更新されることからバージョンの記載を削除した。

### 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を以下に記載した。なお，「改訂前（現行）」はハラヴェン静注 1 mg 添付文書（2014 年 9 月改訂，第 4 版）の「使用上の注意」を指し，変更箇所を下線で示した。

| 改訂前（現行） | 改訂後（下線部：変更箇所） | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 【警告】<br>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。<br>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，「禁忌」，「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項を参照し，適応患者の選択を慎重に行うこと。<br>なお，本剤の使用にあたっては，添付文書を熟読すること。 | 【警告】<br>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。<br>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，「禁忌」，「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項を参照し，適応患者の選択を慎重に行うこと。<br>なお，本剤の使用にあたっては，添付文書を熟読すること。 | 変更なし |
| 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）<br>1.高度な骨髄抑制のある患者<br>〔骨髄抑制を悪化させる可能性がある。〕<br>2.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>3.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人<br>〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕 | 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）<br>1.高度な骨髄抑制のある患者<br>〔骨髄抑制を悪化させる可能性がある。〕<br>2.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>3.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人<br>〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕 | 変更なし |

| 改訂前（現行） | 改訂後（下線部：変更箇所） | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 【使用上の注意】<br>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1)骨髄抑制のある患者<br>〔「重要な基本的注意」の項参照〕<br>(2) 肝機能障害のある患者<br>〔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。「薬物動態」の項参照〕<br>(3)腎機能障害のある患者<br>〔腎機能障害患者では，本剤の AUC が増加する傾向がある。「薬物動態」の項参照〕<br>(4) 高齢者<br>〔「高齢者への投与」の項参照〕 | 【使用上の注意】<br>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1)骨髄抑制のある患者<br>〔「重要な基本的注意」の項参照〕<br>(2) 肝機能障害のある患者<br>〔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。「薬物動態」の項参照〕<br>(3)腎機能障害のある患者<br>〔腎機能障害患者では，本剤の AUC が増加する傾向がある。「薬物動態」の項参照〕<br>(4) 高齢者<br>〔「高齢者への投与」の項参照〕 | 変更なし |
| 2.重要な基本的注意<br>(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。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。〔「重大な副作用」の項参照〕<br>(2) 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。 | 2.重要な基本的注意<br>(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。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。〔「重大な副作用」の項参照〕<br>(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し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。<br>(3) 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。 | これまでに実施した臨床試験より QT 間隔延長が報告されていることから追加した。 |

<table>
<tr><th>改訂前（現行）</th><th>改訂後（下線部：変更箇所）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>3.相互作用<br>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗悪性腫瘍剤<br>放射線照射</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table></td><td>3.相互作用<br>併用注意（併用に注意すること）<br><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗悪性腫瘍剤<br>放射線照射</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table></td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>4.副作用<br>〈国内臨床試験成績〉<br>国内第 II 相試験において，安全性解析対象症例 81 例中全例で副作用が報告されている。（承認時）<br>主な副作用は，好中球減少（98.8%），白血球減少（98.8%），脱毛症（58.0%），リンパ球減少（54.3%），疲労（44.4%），食欲減退（43.2%），悪心（42.0%），口内炎（38.3%），味覚異常（33.3%），ヘモグロビン減少（32.1%），AST（GOT）上昇（29.6%），ALT（GPT）上昇（27.2%），CK（CPK）上昇（25.9%），発熱（24.7%），末梢神経障害（24.7%），γ-GTP 上昇（19.8%），嘔吐（14.8%），頭痛（14.8%），発熱性好中球減少（13.6%），下痢（13.6%），LDH 上昇（12.3%），Al-P 上昇（12.3%），血小板減少（11.1%），倦怠感（11.1%），発疹（11.1%）である。</td><td>4.副作用<br><u>手術不能又は再発乳癌</u><br>〈国内臨床試験成績〉<br>国内第 II 相試験において，安全性解析対象症例 81 例中全例で副作用が報告されている。<u>（試験終了時の集計）</u><br>主な副作用は，好中球減少（98.8%），白血球減少（98.8%），脱毛症（58.0%），リンパ球減少（54.3%），疲労（44.4%），食欲減退（43.2%），悪心（42.0%），口内炎<u>（39.5%）</u>，味覚異常（33.3%），ヘモグロビン減少（32.1%），AST（GOT）<u>の</u>上昇（29.6%），ALT（GPT）<u>の</u>上昇（27.2%），CK（CPK）<u>の</u>上昇（25.9%），発熱（24.7%），末梢神経障害（24.7%），γ-GTP <u>の</u>上昇（19.8%）<u>，耐糖能障害（16.0%）</u>，嘔吐（14.8%），頭痛（14.8%），発熱性好中球減少<u>（14.8%）</u>，下痢（13.6%），Al-P <u>の</u>上昇<u>（13.6%）</u>，LDH <u>の</u>上昇（12.3%）<u>，筋肉痛（12.3%）</u>，発疹<u>（12.3%），便秘（12.3%）</u>，血小板減少（11.1%），倦怠感（11.1%）である。</td><td>手術不能又は再発乳癌について，国内臨床第 2 相試験（国内 221 試験）及び国内 221 試験の継続試験である国内 224 試験の試験終了時における副作用の発現頻度に基づき，発現頻度が 10%を超える副作用を記載した。</td></tr>
</table>

| 改訂前（現行） | 改訂後（下線部：変更箇所） | 設定根拠 |
|---|---|---|
| **〈外国臨床試験成績〉**<br>外国第 II 相及び第 III 相試験において，安全性解析対象症例 827 例中，790 例（95.5%）の副作用が報告されている。（承認時）<br>主な副作用は，好中球減少（56.0%），脱毛症（49.7%），悪心（35.1%），末梢神経障害（32.0%），疲労（29.3%），無力症（25.9%），白血球減少（22.9%），貧血（20.3%），食欲減退（18.6%），発熱（16.6%），便秘（16.3%），下痢（15.0%），嘔吐（14.5%），頭痛（11.4%）である。 | **〈外国臨床試験成績〉**<br>外国第 II 相及び第 III 相試験において，安全性解析対象症例 827 例中，791 例（95.6%）の副作用が報告されている。（試験終了時の集計）<br>主な副作用は，好中球減少（56.2%），脱毛症（49.8%），悪心（35.1%），末梢神経障害（32.0%），疲労（29.4%），無力症（26.2%），白血球減少（23.1%），貧血（20.7%），食欲減退（18.7%），発熱（17.0%），便秘（16.3%），下痢（15.2%），嘔吐（14.6%），頭痛（11.5%），口内炎（10.9%）である。 | 手術不能又は再発乳癌について，外国臨床第 2 相及び臨床第 3 相試験における試験終了時の副作用の発現頻度に基づき，発現頻度が 10%を超える副作用を記載した。 |
| 該当なし | **悪性軟部腫瘍**<br>**〈国内臨床試験成績〉**<br>国内第 II 相試験において，安全性解析対象症例 51 例中全例で副作用が報告されている。（効能追加承認時の集計）<br>主な副作用は，白血球減少（100.0%），好中球減少（98.0%），リンパ球減少（78.4%），貧血（47.1%），発熱（41.2%），倦怠感（39.2%），悪心（37.3%），末梢神経障害（33.3%），脱毛症（27.5%），口内炎（25.5%），味覚異常（23.5%），ALT（GPT）の上昇（23.5%），AST（GOT）の上昇（23.5%），食欲減退（21.6%），疲労（17.6%），便秘（15.7%），発疹（15.7%），血中アルブミンの低下（15.7%），LDH の上昇（15.7%），鼻咽頭炎（13.7%），CK（CPK）の上昇（13.7%），蛋白尿（13.7%），頭痛（11.8%），上気道感染（11.8%），血中リンの低下（11.8%），肝機能障害（11.8%）である。 | 悪性軟部腫瘍について，国内臨床第 2 相試験における効能追加承認時の副作用の発現頻度に基づき，発現頻度が 10%を超える副作用を記載した。 |

| 改訂前（現行） | 改訂後（下線部：変更箇所） | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 該当なし | **〈外国臨床試験成績〉**<br>外国第 III 相試験において，安全性解析対象症例 226 例中，210 例（92.9%）の副作用が報告されている。（効能追加承認時の集計）<br>主な副作用は，好中球減少（50.0%），疲労（36.7%），脱毛症（34.5%），悪心（33.2%），末梢神経障害（26.1%），貧血（24.3%），白血球減少（22.6%），便秘（16.8%），無力症（15.9%），発熱（14.6%），食欲減退（14.2%），下痢（13.3%），口内炎（12.8%），嘔吐（11.9%），頭痛（10.2%）である。 | 悪性軟部腫瘍について，外国臨床第 3 相試験における効能追加承認時の副作用の発現頻度に基づき，発現頻度が 10%を超える副作用を記載した。 |

| 改訂前（現行） | 改訂後（下線部：変更箇所） | 設定根拠 |
|---|---|---|
| (1) **重大な副作用**[注1)]<br>1) **骨髄抑制**　好中球減少（98.8%），白血球減少（98.8%），リンパ球減少（54.3%），ヘモグロビン減少（32.1%），発熱性好中球減少（13.6%），血小板減少（11.1%），貧血（7.4%），赤血球減少（6.2%），汎血球減少（頻度不明[注2)]）等の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，異常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。<br>2) **感染症**　敗血症（頻度不明[注2)]），肺炎（頻度不明[注2)]）等の感染症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量や休薬等の適切な処置を行うこと。<br>3) **末梢神経障害**（末梢性ニューロパチー）　末梢神経障害（24.7%）があらわれることがあるので，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。<br>4) **肝機能障害**　肝機能障害（6.2%）があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常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。<br>5) **間質性肺炎**　間質性肺炎（1.2%）があらわれることがあるので，胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い，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。<br>**注 1)** 国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて，発現率を記載した。<br>**注 2)** 外国臨床試験でのみ発現した副作用は頻度不明とした。 | (1)**重大な副作用**[注1)]<br>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[注2)]）等の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，異常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。<br>2) **感染症**　敗血症（頻度不明[注2)]），肺炎（頻度不明[注2)]）等の感染症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量や休薬等の適切な処置を行うこと。<br>3) **末梢神経障害**（末梢性ニューロパチー）　末梢神経障害（28.0%）があらわれることがあるので，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。<br>4) **肝機能障害**　肝機能障害（8.3%）があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常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。<br>5) **間質性肺炎**　間質性肺炎（1.5%）があらわれることがあるので，胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い，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。<br>**注 1)** 国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて，発現率を記載した。<br>**注 2)** 外国臨床試験でのみ発現した副作用は頻度不明とした。 | 下線部を以下の理由により修正，追加した。<br>・乳癌を対象とした国内 221 試験及び国内 224 試験の症例及び悪性軟部腫瘍を対象とした国内 217 試験の計 132 例における副作用の発現率を事象別に記載した。<br><br>・外国臨床試験でのみ認められた副作用は頻度不明とした。 |

## 改訂前（現行）

(2)その他の副作用[注1)]

| | 30%以上 | 5～30%未満 | 5%未満 | 頻度不明[注2)] |
|---|---|---|---|---|
| 血液 | | | 血小板増加 | |
| 消化器 | 悪心(42.0%)，口内炎(38.3%) | 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(44.4%) | 発熱，倦怠感，浮腫 | 無力症，疼痛 | |
| 精神神経系 | 味覚異常(33.3%) | 頭痛，めまい，感覚鈍麻 | 同名性半盲，傾眠，不安 | |
| 代謝 | 食欲減退(43.2%) | 血中アルブミンの低下，耐糖能障害 | 血中ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，リン，総蛋白，血糖の低下，血中リン，総コレステロールの上昇 | |

## 改訂後（下線部：変更箇所）

(2)その他の副作用[注1)]

| | 30%以上 | 5～30%未満 | 5%未満 | 頻度不明[注2)] |
|---|---|---|---|---|
| **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，不眠症，傾眠，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 | |

## 設定根拠

下線部を以下の理由により修正，追加した。

・乳癌を対象とした国内 221 試験及び国内 224 試験の症例及び悪性軟部腫瘍を対象とした国内 217 試験の計 132 例における副作用の発現率を事象別に記載した。

・自発報告若しくは外国臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。

| 改訂前（現行） | | | | | 改訂後（下線部：変更箇所） | | | | | 設定根拠 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 30%以上 | 5～30%未満 | 5%未満 | 頻度不明[注2)] | | 30%以上 | 5～30%未満 | 5%未満 | 頻度不明[注2)] | 下線部を以下の理由により修正，追加した。<br>・乳癌を対象とした国内 221 試験及び国内 224 試験の症例及び悪性軟部腫瘍を対象とした国内 217 試験の計 132 例における副作用の発現率を事象別に記載した。<br><br>・自発報告若しくは外国臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。 |
| 筋骨格系 | | 筋肉痛，関節痛 | 頸部痛，背部痛，肋骨部痛，四肢痛，筋固縮，筋痙縮，筋力低下，関節炎 | 骨痛 | **筋骨格系** | | 筋肉痛，関節痛 | 頸部痛，背部痛，肋骨部痛，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 | 呼吸困難，鼻出血，鼻漏，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，上気道炎，胸膜炎，放射線性肺臓炎 | | **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(58.0%) | 発疹 | 湿疹，蕁麻疹，掻痒症，光線過敏性反応 | | **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(GOT)，ALT(GPT)，Al-P，γ-GTP，LDH の上昇 | 総ビリルビンの上昇，脂肪肝 | | **肝臓** | | AST（GOT），ALT（GPT），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 | | **循環器** | | | 動悸，血圧上昇，頻脈，心電図 QT 延長，心室性期外収縮 | | |

## 改訂前（現行）

| | 30%以上 | 5～30%未満 | 5%未満 | 頻度不明注2) |
|---|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 | |
| その他 | | CK(CPK)，CRP の上昇，体重減少 | 注射部位反応（掻痒感等），胸痛，口渇，過敏症，膣分泌物，血管炎，出血，ほてり，体重増加 | |

**注 1）** 国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて，発現率を記載した。
**注 2）** 自発報告もしくは外国臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。

## 改訂後（下線部：変更箇所）

| | 30%以上 | 5～30%未満 | 5%未満 | 頻度不明注2) |
|---|---|---|---|---|
| **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（CPK），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 | |

**注 1）** 国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて，発現率を記載した。
**注 2）** 自発報告もしくは外国臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。

## 設定根拠

下線部を以下の理由により修正，追加した。
・乳癌を対象とした国内 221 試験及び国内 224 試験の症例及び悪性軟部腫瘍を対象とした国内 217 試験の計 132 例における副作用の発現率を事象別に記載した。

・自発報告若しくは外国臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。

| 改訂前（現行） | 改訂後（下線部：変更箇所） | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 5.高齢者への投与<br>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等の副作用があらわれやすいので，患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること。 | 5.高齢者への投与<br>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等の副作用があらわれやすいので，患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること。 | 変更なし |
| 6.妊婦，産婦，授乳婦等<br>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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。〕<br>(2)授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること。〔安全性が確立していない。〕 | 6.妊婦，産婦，授乳婦等<br>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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。〕<br>(2)授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること。〔安全性が確立していない。〕 | 変更なし |
| 7.小児等への投与<br>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 | 7.小児等への投与<br>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 | 変更なし |
| 8.過量投与<br>本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，対症療法等の適切な処置を行うこと。 | 8.過量投与<br>本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，対症療法等の適切な処置を行うこと。 | 変更なし |

| 改訂前（現行） | 改訂後（下線部：変更箇所） | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 9.適用上の注意<br>(1)調製時<br>1) 本剤を他の医薬品と混注しないこと。<br>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，0.01 mg/mL 未満の濃度に希釈しないこと。<br>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。 | 9.適用上の注意<br>(1)調製時<br>1) 本剤を他の医薬品と混注しないこと。<br>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，0.01 mg/mL 未満の濃度に希釈しないこと。<br>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。 | 変更なし |
| (2)投与時<br>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。 | (2)投与時<br>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。 | 変更なし |
| 10.その他の注意<br>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。 | 10.その他の注意<br>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。 | 変更なし |

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 一般的名称に係る文書

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品一般的名称届出書（登録番号〔21−1−B1〕）を提出し，2009 年 12 月 28 日付薬食審査発 1228 第 15 号にて，以下のとおり通知された。

一般的名称

英名：Eribulin Mesilate

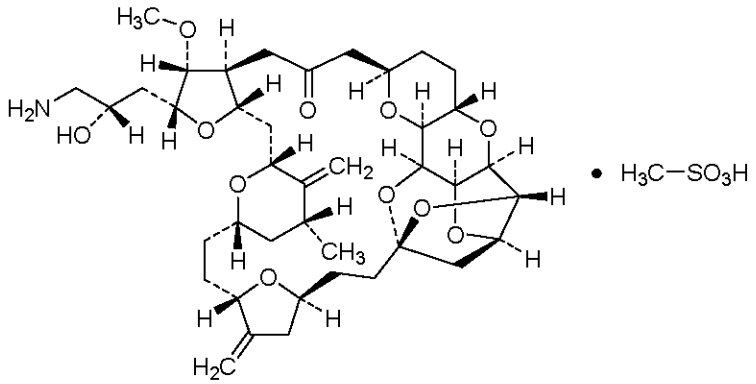
和名：エリブリンメシル酸塩

化学名

英 名 ： (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

和名：(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-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-3-メトキシ-26-メチル-20,27-ジメチリデンヘキサコサヒドロ-11,15:18,21:24,28-トリエポキシ-7,9-エタノ-12,15-メタノ-9*H*,15*H*-フロ[3,2-*i*]フロ[2',3':5,6]ピラノ[4,3-*b*][1,4]ジオキサシクロペンタコシン-5(4*H*)-オン　一メタンスルホン酸塩

構造式



### 1.9.2 WHO drug information

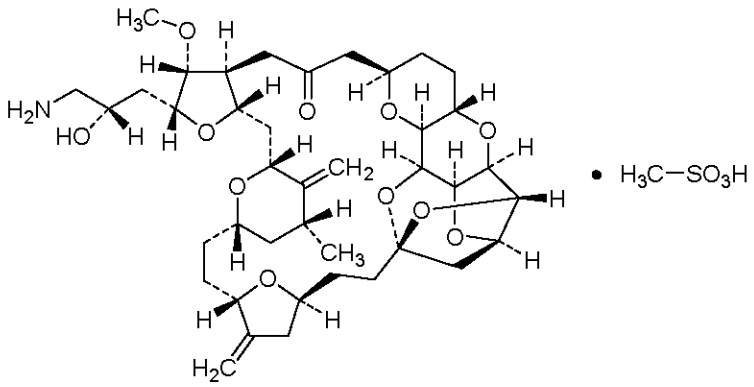
Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN) List 59, Page 53（WHO Drug Information, Vol. 22, No. 1, 2008）に，以下のとおり収載された。

一般的名称：eribulin

化学名：(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

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

［現行］

<table>
<tr><td>化学名<br>・別名</td><td>(2R,3R,3aS,7R,8aS,9S,10aR,11S,12R,13aR,13bS,15S,18S,21S,24S,26R,28R,29aS)–2–[(2S)-3–アミノ–2–ヒドロキシプロピル]–3–メトキシ–26–メチル–20,27–ジメチリデンヘキサコサヒドロ–11,15:18,21:24,28–トリエポキシ–7,9–エタノ–12,15–メタノ–9H,15H–フロ[3,2–i]フロ[2',3':5,6]ピラノ[4,3–b][1,4]ジオキサシクロペンタコシン–5(4H)–オン<br>（別名エリブリン），その塩類及びそれらの製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>手術不能又は再発乳癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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 mg/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。<br>なお，患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の<br>指定</td><td>毒薬：原体，製剤</td></tr>
<tr><td>市販名及び<br>有効成分・<br>分量</td><td>原体：エリブリンメシル酸塩<br>製剤：ハラヴェン静注 1 mg<br>（1 バイアル中にエリブリンメシル酸塩 1.0 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性<br>ラット♂　最大耐量(mg/kg) 0.5　静脈内<br>♀　実施せず<br>イヌ　♂　0.075<br>♀　0.075<br>亜急性・慢性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>無毒性量 (mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="3">ラット</td><td>4 日ごとに 3 回</td><td>静脈</td><td>0.013, 0.13, 0.20</td><td>0.013</td><td>体重増加抑制，精巣小型，精上皮細胞の変性，WBC・RBC・Hb・Ht の減少</td></tr>
<tr><td>7 日ごとに 3 回</td><td>静脈</td><td>0.10, 0.20, 0.25</td><td>＜0.10</td><td>胸腺萎縮，脾臓髄外造血，精細管精上皮細胞数減少，WBC・RBC・Hb・Ht の減少</td></tr>
<tr><td>6 ヵ月 6 サイクル[a]</td><td>静脈</td><td>0.015, 0.05, 0.15</td><td>0.015</td><td>RBC・Hb の減少，精巣重量の減少，脾臓重量の増加，骨髄細胞数減少，脾臓髄外造血</td></tr>
</table></td></tr>
</table>