

再審査報告書

令和2年3月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ハラヴェン静注 1 mg
有 効 成 分 名	エリブリンメシル酸塩
申 請 者 名	エーザイ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <u>手術不能又は再発乳癌</u> 2. <u>悪性軟部腫瘍</u>
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	1. <u>平成23年4月22日</u> 2. 平成28年2月29日（効能追加）
再 審 査 期 間	1. <u>8年</u> 2. 10年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*
備 考	*承認条件（医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。）は、「悪性軟部腫瘍」に係る効能追加時に付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ハラヴェン静注 1 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

手術不能又は再発乳癌における安全性及び有効性に関する調査	
目的	手術不能又は再発乳癌患者に対する本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを目的とする。 (1) 未知の副作用 (2) 副作用の発現状況 (3) 安全性及び有効性等に影響を与えられとされる要因
重点調査項目	骨髄抑制（好中球減少症及び白血球減少症等）、重篤な感染症、末梢神経障害、肝機能障害、間質性肺疾患
調査方法	中央登録方式
対象患者	手術不能又は再発乳癌患者で、本調査の参加施設において、本調査の登録期間中に本剤を使用したすべての患者を対象とする。なお、手術不能又は再発乳癌患者以外の疾患に使用する場合も症例登録を行い、調査票の収集対象とする。
実施期間	平成 23 年 7 月～平成 25 年 11 月
目標症例数	500 例
観察期間	12 カ月
実施施設数	316 施設
収集症例数	953 例
安全性解析対象症例数	951 例
有効性解析対象症例数	671 例*
備考	*画像所見による有効性評価が未実施の 280 例を有効性解析対象症例から除外

表 2 特定使用成績調査の概要

HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する末梢神経障害の発現状況及び発現因子に関する調査	
目的	HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを目的とする。 (1) 末梢神経障害の発現状況 (2) 末梢神経障害の発現に影響を与えられとされる要因 (3) 一次又は二次化学療法の治療群と三次化学療法以降の治療群における末梢神経障害の発現状況 (4) 有効性（全生存期間）
重点調査項目	末梢神経障害
調査方法	中央登録方式
対象患者	HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者
実施期間	平成 26 年 9 月～平成 30 年 2 月
目標症例数	590 例
観察期間	2 年間
実施施設数	193 施設
収集症例数	641 例
安全性解析対象症例数	637 例
有効性解析対象症例数	637 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査の副作用発現割合は 88.4% (841/951 例) であり、国内第Ⅱ相試験の副作用発現割合 100% (81/81 例)、外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の副作用発現割合 95.6% (791/827 例) (国内、外国いずれも試験終了時の集計) と比較して高くはなかった。本調査で発現した主な副作用 (基本語で発現割合 5%以上) を表 3 に示す。国内第Ⅱ相試験における主な副作用は、好中球減少、白血球減少等の骨髄抑制であり、本調査で認められた主な副作用は、国内第Ⅱ相試験と同様な傾向であった。

表 3 主な副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	951
副作用の種類	発現症例数 (発現割合%)
全体	841 (88.4)
血液およびリンパ系障害	734 (77.2)
貧血	63 (6.6)
発熱性好中球減少症	73 (7.7)
白血球減少症	593 (62.4)
リンパ球減少症	175 (18.4)
好中球減少症	633 (66.6)
代謝および栄養障害	101 (10.6)
食欲減退	81 (8.5)
神経系障害	225 (23.7)
味覚異常	59 (6.2)
末梢性ニューロパチー	160 (16.8)
胃腸障害	252 (26.5)
悪心	107 (11.3)
口内炎	104 (10.9)
皮膚および皮下組織障害	151 (15.9)
脱毛症	115 (12.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	210 (22.1)
倦怠感	93 (9.8)
発熱	98 (10.3)
臨床検査	217 (22.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52 (5.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	76 (8.0)
C-反応性蛋白増加	51 (5.4)

MedDRA/J version (21.1)

4.1.2 重点調査項目

重点調査項目に設定した副作用の発現状況を表 4 に示す。これら重点調査項目の副作用については、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項等に記載し注意喚起しており、今後も引き続き注意喚起に努める。

表 4 重点調査項目の発現状況

安全性解析対象症例数	951	
副作用の種類	副作用発現症例数（発現割合%）	重篤症例数（発現割合%）
骨髄抑制 ^{a)}	737 (77.5)	92 (9.7)
感染症 ^{b)}	87 (9.1)	22 (2.3)
末梢神経障害 ^{c)}	175 (18.4)	3 (0.3)
肝機能障害 ^{d)}	126 (13.2)	9 (0.9)
間質性肺疾患 ^{e)}	7 (0.7)	5 (0.5)

MedDRA/J version (21.1)

- a) : MedDRASMQ「造血障害による2種以上の血球減少症（広域）」、「造血障害による赤血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（広域）」又は「造血障害による血小板減少症（広域）」に包含されるPT、ただし、SOC「感染症および寄生虫症」に包含されるPTを除く。
b) : SOC「感染症および寄生虫症」に包含されるPT
c) : MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー（広域）」かつSOC「神経系障害」に包含されるPT
d) : MedDRA SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）」、HLGT「肝胆道系検査」又はHLGT「肝および肝胆道系障害」のいずれかに包含されるPT
e) : MedDRA SMQ「間質性肺疾患（狭域）」かつSOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に包含されるPT

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、HLGT：高位グループ用語、PT：基本語

4.2 特定使用成績調査

4.2.1 副作用発現状況

本調査の副作用発現割合は83.2%（530/637例）であった。本調査で発現した主な副作用（基本語で発現割合5%以上）を表5に示すが、使用成績調査と同様な傾向であった。

表 5 主な副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	637
副作用の種類	発現症例数（発現割合%）
全体	530 (83.2)
血液およびリンパ系障害	446 (70.0)
貧血	34 (5.3)
白血球減少症	358 (56.2)
リンパ球減少症	93 (14.6)
好中球減少症	373 (58.6)
神経系障害	195 (30.6)
味覚異常	39 (6.1)
末梢性感覚ニューロパチー	166 (26.1)
胃腸障害	120 (18.8)
悪心	36 (5.7)
口内炎	68 (10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	118 (18.5)
倦怠感	64 (10.0)
発熱	46 (7.2)
臨床検査	110 (17.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	39 (6.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48 (7.5)

MedDRA/J version (21.1)

4.2.2 重点調査項目

本調査において、末梢神経障害¹⁾の副作用発現割合は27.2%（173/637例）で、国内第Ⅱ相試験

¹⁾ 調査担当医師判定に基づく

の末梢神経障害の副作用発現割合 23.5% (19/81 例) と比べて大きな差はなかった。重症度が Grade 3 以上の末梢神経障害の発現割合は 2.0% (13/737 例) であり、国内第Ⅱ相試験の 3.7% (3/81 例) 及び使用成績調査の 2.7% (26/951 例) と比べ大きな差はなかった。また、本剤投与開始前の末梢神経障害合併有無別の末梢神経障害の副作用の発現割合は、合併ありで 24.0% (62/258 例)、合併なしで 29.0% (109/376 例) であり、同程度であった (不明 3 例を除く)。

末梢神経障害の副作用が発現した 173 例の発現までの日数の中央値は 64.0 日、末梢神経障害の軽快/回復までの日数の中央値はそれぞれ 122.0/137.0 日であった。本剤の一次化学療法又は二次化学療法における末梢神経障害の副作用発現割合は 31.7% (101/319 例) であり、三次化学療法以降の発現割合 22.6% (72/318 例) と比べ大きな差はなかった。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した副作用は 985 例 1,579 件で、「使用上の注意」から予測できない (未知) 重篤な副作用が 134 例 160 件、「使用上の注意」から予測できる (既知) 重篤な副作用が 761 例 1,180 件、未知・非重篤な副作用が 185 例 239 件であった。このうち今回の再審査対象である「手術不能又は再発乳癌」の副作用は 873 例 1,366 件で、未知・重篤が 112 例 133 件、既知・重篤 660 例 1,023 件、未知・非重篤 161 例 210 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した、今回の再審査対象である「手術不能又は再発乳癌」の副作用のうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用は 268 例 343 件であり、主な副作用 (基本語で発現総数 5 件以上) は表 6 のとおりであった。原疾患等の患者背景の影響が考えられる症例、情報が不十分で本剤投与との因果関係評価が困難な症例等であることから、現時点では「使用上の注意」への追記等を行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	268	343	112	133	161	210
感染症および寄生虫症	22	23	22	23	0	0
敗血症*	7	7	7	7	0	0
肺炎*	8	8	8	8	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	9	9	7	7	2	2
悪性新生物進行	5	5	5	5	0	0
血液およびリンパ系障害	20	20	15	15	5	5
播種性血管内凝固	9	9	8	8	1	1
代謝および栄養障害	30	34	7	7	23	27
高カリウム血症	7	7	0	0	7	7
高尿酸血症	12	16	0	0	12	16
眼障害	9	9	1	1	8	8
視力低下	5	5	0	0	5	5
心臓障害	12	13	11	12	1	1
心不全	8	8	8	8	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31	34	21	21	10	13
間質性肺炎患*	10	10	10	10	0	0
皮膚および皮下組織障害	58	80	5	5	53	75
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22	36	0	0	22	36
爪の障害	9	9	0	0	9	9

爪変色	6	6	0	0	6	6
爪甲脱落症	4	5	0	0	4	5
色素沈着障害	8	8	0	0	8	8
一般・全身障害および投与部位の状態	17	18	8	8	9	10
死亡	6	6	6	6	0	0
臨床検査	23	28	2	2	21	26
細胞マーカー増加	4	5	0	0	4	5
血中尿酸増加	8	8	0	0	8	8

MedDRA/J version (21.1)

*：「使用上の注意」に記載されている副作用であるが、致命的転帰のため未知の副作用とした。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本剤の全投与期間中の画像所見による最良総合効果判定²⁾を有効性指標とし、「CR (完全奏効)」、「PR (部分奏効)」、「SD (安定)」、「PD (進行)」及び「NE (評価不能)」の4段階5区分で調査担当医師が評価した。「CR+PR」の症例割合を奏効率、「CR+PR+SD」の症例割合を病勢コントロール率、「CR+PR+6カ月以上SD」の症例割合を臨床的有用率として算出した。効果判定基準を表7に示す。

その結果、本調査における奏効率は16.5% (111/671例)、病勢コントロール率は50.1% (336/671例)及び臨床的有効率は22.4% (150/671例)であった。評価方法等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅱ相試験における第三者判定に基づく奏効率は21.3% (17/80例)であり、本調査における奏効率と大きな違いはなかった。

表7 効果判定基準

CR (完全奏効)	すべての標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失した場合
PR (部分奏効)	標的病変の長径の総和が治療開始前の長径和に比べ30%以上短縮した場合
SD (安定)	PRに該当する腫瘍縮小も、PDに該当する腫瘍増大も認めない場合
PD (進行)	一旦CRとなった後に再び病変が認められるようになった場合、又は標的病変の長径和がそれまでの最も小さい長径和を示した時点から、その20%以上増大した場合
NE (評価不能)	CR、PR、PD、SDいずれとも判定できない場合

5.2 特定使用成績調査

Kaplan-Meier法を用いて全生存期間を算出した。有効性解析対象症例637例から、生存期間が不明の5例を除いた632例を全生存期間の解析対象とした。

本調査における全生存期間の中央値(95%信頼区間、以下同様)は475.0(419.0, 534.0)日であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの臨床試験(外国第Ⅲ試験)における全生存期間の中央値は399.0(360.0, 434.0)日であり、本調査における全生存期間の中央値と大きな違いはなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置

²⁾ 最良効果：治療開始から、増悪又は再発までに記録された最良の効果

は実施していない。

再審査期間中に、機構に報告した措置報告及び研究報告は各 1 件であり、それらの概要を表 8 に示す。情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 欧州医薬品庁が、欧州添付文書に薬剤誘発性膵炎を副作用として記載するよう指示したとの措置報告（平成 23 年 11 月）
研究報告	① 本剤による末梢神経障害は、他の癌腫と比較して乳癌患者で高頻度に発現し、また、長期治療患者で高頻度に発現したとの研究報告（平成 30 年 9 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上