

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 CDK^注4 及び 6 阻害剤

アベマシクリブ錠

ベージニオ[®]錠 50mg

ベージニオ[®]錠 100mg

ベージニオ[®]錠 150mg

Verzenio[®] Tablets

注)CDK : Cyclin-Dependent Kinase(サイクリン依存性キナーゼ)

剤 形	錠剤 (フィルムコーティング錠)
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	ベージニオ錠 50mg:アベマシクリブとして 50 mg ベージニオ錠 100mg:アベマシクリブとして 100 mg ベージニオ錠 150mg:アベマシクリブとして 150 mg
一 般 名	和 名: アベマシクリブ(JAN) 洋 名: Abemaciclib(JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2018年9月21日 薬価基準収載年月日:2018年11月20日 販売開始年月日:2018年11月30日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元:日本イーライリリー株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: www.lillymedical.jp

本 IF は 2021 年 12 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	12
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	12
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	17
6. RMPの概要	4		
		VI. 薬効薬理に関する項目	45
II. 名称に関する項目	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	45
1. 販売名	5	2. 薬理作用	45
2. 一般名	5		
3. 構造式又は示性式	5	VII. 薬物動態に関する項目	57
4. 分子式及び分子量	5	1. 血中濃度の推移	57
5. 化学名(命名法)又は本質	6	2. 薬物速度論的パラメータ	60
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	3. 母集団(ポピュレーション)解析	61
		4. 吸収	61
III. 有効成分に関する項目	7	5. 分布	62
1. 物理化学的性質	7	6. 代謝	62
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	7. 排泄	64
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	8. トランスポーターに関する情報	64
		9. 透析等による除去率	64
IV. 製剤に関する項目	9	10. 特定の背景を有する患者	64
1. 剤形	9	11. その他	66
2. 製剤の組成	10		
3. 添付溶解液の組成及び容量	10	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	68
4. 力価	10	1. 警告内容とその理由	68
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	2. 禁忌内容とその理由	69
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	69
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	69
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	5. 重要な基本的注意とその理由	69
9. 溶出性	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	70
10. 容器・包装	11	7. 相互作用	74
11. 別途提供される資材類	11	8. 副作用	75
12. その他	11	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	107
		10. 過量投与	108

11. 適用上の注意	108
12. その他の注意	108
IX. 非臨床試験に関する項目	111
1. 薬理試験	111
2. 毒性試験	111
X. 管理的事項に関する項目	116
1. 規制区分	116
2. 有効期間	116
3. 包装状態での貯法	116
4. 取扱い上の注意	116
5. 患者向け資材	116
6. 同一成分・同効薬	116
7. 国際誕生年月日	116
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日	117
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	117
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	117
11. 再審査期間	117
12. 投薬期間制限に関する情報	117
13. 各種コード	117
14. 保険給付上の注意	117
XI. 文献	118
1. 引用文献	118
2. その他の参考文献	119
XII. 参考資料	120
1. 主な外国での発売状況	120
2. 海外における臨床支援情報	121
XIII. 備考	124
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	124
2. その他の関連資料	124

略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{τ,ss}	定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CDK	サイクリン依存性キナーゼ
CI	信頼区間
CL/F	見かけのクリアランス
C _{max,ss}	定常状態における最高血漿中濃度
CrCL	クレアチニンクリアランス
CRP	C反応性蛋白
CYP	シトクロムP450
DLT	用量制限毒性
ER	エストロゲン受容体
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
GFR	糸球体ろ過量
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
hERG	ヒトether-a-go-go関連遺伝子
HER2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体2
HR	ホルモン受容体(エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
IDFS	無浸潤疾患生存期間
LH-RH	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MATE	多剤排出トランスポーター
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MTD	最大耐用量
NSAI	非ステロイド性アロマトラーゼ阻害薬
OCT	有機カチオントランスポーター
OS	全生存期間
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P-糖タンパク
QTcF	Fridercia法により補正したQT間隔
Δ Δ QTcF	QTcFのベースラインからの変化量のプラセボとの差
Rb	網膜芽細胞腫タンパク質 (retinoblastoma protein)
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画
SMQ	MedDRA標準検索式
SOC	器官別標準検索式
SP-D	肺サーファクタント蛋白D
V _{ss} /F	定常状態における見かけの分布容積
¹³ C ₈	¹³ C ₈ 標識体
¹⁴ C	¹⁴ C標識体

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ペジニオ（一般名：アベマシクリブ、以下本剤）は、イーライリリー・アンド・カンパニーにより開発されたサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4 及び CDK6（以下、CDK4 及び 6）に対して選択的な阻害作用を有する経口投与可能な低分子化合物である。

CDK4 及び 6 はいずれも細胞周期における G1 期の制限点での重要なレギュレーターであり、G1 期から S 期への移行を制御する。CDK4 及び 6 は、サイクリン D と複合体を形成し、腫瘍増殖抑制因子である retinoblastoma protein (Rb) をリン酸化することで不活化し、G1 期から S 期へ細胞周期を進行させる。乳癌患者の 50% 以上はサイクリン D を過剰に発現することが知られており¹⁾、エストロゲン受容体陽性 (ER+) 細胞でもサイクリン D の過剰発現が報告されている²⁾。アベマシクリブは、CDK4 及び 6 を選択的に阻害することで Rb のリン酸化を阻害し、G1 期から S 期への細胞周期を停止することにより、腫瘍の増殖を抑制する^{3,4)}。また、*In vitro* において、細胞周期停止による細胞老化及びアポトーシスの誘導、並びにエネルギー代謝への影響を通じて、癌細胞の増殖及び生存を阻害した⁴⁾。ER+ 乳癌異種移植モデルにおいて、単独投与で抗腫瘍効果を示したほか、内分泌療法（フルベストラント又は 4-ヒドロキシタモキシフェン）との併用投与で抗腫瘍効果の増強が認められた。

本剤は、2009 年に米国で第 I 相試験 (JPBA 試験)⁵⁾ を開始した。その後ホルモン受容体陽性 (HR+) かつ HER2 (ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型) 陰性 (HER2-) の手術不能又は再発乳癌を対象に海外第 II 相試験 (MONARCH 1 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (MONARCH 2 試験⁶⁾ 及び MONARCH 3 試験^{7,8)} が実施された。MONARCH 2 試験ではフルベストラントと、MONARCH 3 試験では非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤 (NSAI) であるアナストロゾール又はレトロゾールと併用投与したときの本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較した。その結果、本剤 1 回 150 mg 1 日 2 回とフルベストラント又は NSAI の併用投与について良好な有効性及び安全性が示された。

米国では MONARCH 2 試験及び MONARCH 1 試験により「内分泌療法後に増悪した HR+/HER2- の進行又は転移性乳癌に対するフルベストラントとの併用療法及び単独療法」^{注)} として申請し、2017 年 9 月に世界で初めて承認された。また、MONARCH 3 試験により 2018 年 2 月に「閉経後の HR+/HER2- の進行又は転移性乳癌に対する初回内分泌療法におけるアロマトラーゼ阻害剤との併用療法」として効能・効果が追加された。

日本では、国際共同第 III 相試験 (MONARCH 2 試験⁶⁾ 及び MONARCH 3 試験^{7,8)} への参加にあたり、海外第 I 相試験 (JPBA 試験) で推奨された 1 回 200 mg 1 日 2 回までの用量で、国内第 I 相試験 (JPBC 試験)⁹⁾ を実施し、日本人における忍容性を確認し、国内からも同様の用法・用量で国際共同第 III 相試験に参加した。国際共同第 III 相試験の有効性評価及び母集団薬物動態解析の結果から、日本人患者に対しても、内分泌療法剤と併用する本剤の用法・用量は 1 回 150 mg 1 日 2 回が妥当であると判断された。国際共同試験において有効性及び安全性が示されたことから、日本では 2018 年 9 月に「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」の効能・効果で承認された。

本剤のホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の乳癌の術後薬物療法については、2017 年より国際共同第 III 相試験 (monarchE 試験)¹⁰⁾ を開始し、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期乳癌患者に対して、本剤 (1 回 150 mg 1 日 2 回投与) と内分泌療法の併用投与により、内分泌療法単独投与と比較して統計学的に有意な無浸潤疾患生存期間の延長が認められ、浸潤性腫瘍の再発又は死亡のリスクは 25.3% 減少した。また、再発高リスクの術後乳癌患者 (コホート 1) に対しては、そのリスクは 28.6% 減少した¹¹⁾。本試験において再発高リスクの乳癌に

おける術後薬物療法の有効性及び安全性が示されたことから、2021年12月に「ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスク^{注1)}の乳癌における術後薬物療法」として効能・効果が追加された。

注1)再発高リスクの定義:病理検査で4個以上の同側腋窩リンパ節転移が認められる、又は、病理検査で1~3個の同側腋窩リンパ節転移が認められ腫瘍径5cm以上もしくは組織学的グレード3(Modified Bloom-Richardson grading systemによる)の少なくともどちらかを認める患者。

CDK:cyclin-dependent kinases、Rb:retinoblastoma protein、ER:estrogen receptor、HR+:hormone receptor positive、HER2-:human epidermal growth factor receptor 2 negative、NSAI:non-steroidal aromatase inhibitor

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)4及び6に対して選択的な阻害作用を有する経口投与可能な低分子化合物であり、CDK4及び6-サイクリンDの複合体の活性を阻害し、retinoblastoma蛋白(Rb)のリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 1日2回、連日経口投与する薬剤である。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

(3) ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした本剤とフルベストラントの併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第III相試験(MONARCH 2試験)において、本剤+フルベストラントの併用投与により、プラセボ+フルベストラントの併用投与と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)の延長が認められた。

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした本剤と非ステロイド性アロマターゼ阻害剤の併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第III相試験(MONARCH 3試験)において、本剤+非ステロイド性アロマターゼ阻害剤(NSAI、レトロゾール又はアナストロゾール)の併用投与により、プラセボ+NSAIの併用投与と比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた。

また、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の乳癌患者を対象とした本剤と術後内分泌療法の併用投与(最長2年間投与)による無作為化非盲検国際共同第III相試験(monarchE試験)において、再発高リスクの術後乳癌患者で本剤と術後内分泌療法の併用投与は術後内分泌療法単独投与と比較して統計学的に有意な無浸潤疾患生存期間(IDFS)の延長が認められた。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

(4) ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした本剤とフルベストラントの併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第III相試験(MONARCH 2試験)において、本剤が投与された441例(日本人63例を含む)のうち、150mg/回開始群(320例)に認められた主な副作用*は、下痢(80.0%)、好中球減少症(41.6%)、悪心(34.4%)、疲労(30.9%)、腹痛(27.5%)等であった。

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした本剤と非ステロイド性アロマターゼ阻害剤の併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第III相試験(MONARCH 3試験)において、本剤が投与された327例(日本人38例を含む)に認められ

た主な副作用*は、下痢(78.9%)、好中球減少症(39.1%)、疲労(31.8%)、悪心(30.3%)、貧血(24.2%)等であった。

また、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の乳癌患者を対象とした本剤と術後内分泌療法の併用投与による無作為化非盲検試験(monarchE 試験)において、本剤が投与された 2791 例(日本人 181 例を含む)に認められた主な副作用*は、下痢(79.1%)、好中球減少症(42.6%)、白血球減少症(34.4%)等であった(IDFS の主要解析時点)。

重大な副作用として、肝機能障害、重度の下痢、骨髄抑制、間質性肺疾患、静脈血栓塞栓症があらわれることがある。(承認時)〔V. 5. (4) 検証的試験〕及び〔VIII. 8. 副作用〕の項参照)

*副作用: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

CDK: cyclin-dependent kinases、Rb: retinoblastoma protein、HER2-: human epidermal growth factor receptor 2 negative、NSAI: nonsteroidal aromatase inhibitor

3. 製品の製剤学的特性

本剤は薄い帯赤黄色、白色又は黄色の楕円形のフィルムコーティング錠である。(〔IV. 1. 剤形〕の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(〔I. 6. RMPの概要〕の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向けRMP資料: 医療関係者の方へのお願い ページニオ錠の注意を要する副作用とその対策 — 間質性肺疾患 — (〔XIII. 備考〕の項参照) ・患者向けRMP資料: ページニオ錠を服用される患者さんへ: 間質性肺疾患 (〔XIII. 備考〕の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和3年12月24日付 保医発1224第8号) (〔X. 14. 保険給付上の注意〕の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重度の下痢 骨髄抑制 肝機能障害 間質性肺疾患 静脈血栓塞栓症	胚・胎児毒性 肝機能障害患者での使用	該当なし
1.2 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施
追加の医薬品安全性監視活動 製造販売後データベース調査〔間質性肺疾患〕 ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験(1)(MONARCH 2試験) ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験(2)(MONARCH 3試験) リンパ節転移陽性、ホルモン受容体陽性、HER2陰性の再発高リスク早期乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験(monarchE試験)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材(医療関係者の方へのお願い ページニオ錠の注意を要する副作用とその対策—間質性肺疾患—)の作成と配布 患者向け資材(ページニオ錠を服用される患者さんへ:間質性肺疾患)の作成及び配布

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベージニオ[®]錠 50mg

ベージニオ[®]錠 100mg

ベージニオ[®]錠 150mg

(2) 洋名

Verzenio[®]

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アベマシクリブ(JAN)

(2) 洋名(命名法)

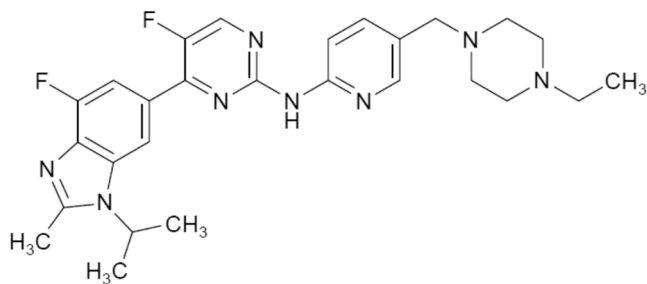
Abemaciclib(JAN、INN)

(3) ステム

サイクリン依存性キナーゼ阻害薬: -ciclib(cyclin dependant kinase inhibitors)

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₇H₃₂F₂N₈

分子量: 506.59

5. 化学名(命名法)又は本質

和名: *N*-[5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]-5-フルオロ-4-

[4-フルオロ-2-メチル-1-(1-メチルエチル)-1*H*-ベンズイミダゾール-6-イル]ピリジン-2-アミン (JAN)

洋名: *N*-[5-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]-5-fluoro-4-

[4-fluoro-2-methyl-1-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY2835219

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
水	ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	やや溶けにくい
メタノール	溶けにくい
2-プロパノール	極めて溶けにくい
アセトニトリル	溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 176°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.80

pKa=4.48

pKa=7.95

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋 + アルミ袋	36ヵ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋 + アルミ袋	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	熱	70°C/20%RH	ガラス瓶(開放)	21日	規格内
	熱・湿度	70°C/75%RH	ガラス瓶(開放)	21日	規格内
	光	キセノンランプ	ガラス容器(開放)	総照度:約260万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー: 約1400 W・hr/m ²	分解物の増加を認めた

試験項目:性状、純度試験、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法: ラマン分光法

定量法: 液体クロマトグラフィー










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ページニオ錠50mg	ページニオ錠100mg	ページニオ錠150mg
性状	薄い帯赤黄色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
表面			
裏面			
側面			
寸法・重量	長径:約9.5 mm 短径:約5.2 mm 厚さ:約3.7 mm 重量:約0.14 g	長径:約12.0 mm 短径:約6.6 mm 厚さ:約4.6 mm 重量:約0.29 g	長径:約13.7 mm 短径:約7.5 mm 厚さ:約5.2 mm 重量:約0.43 g

(3) 識別コード

販売名	ページニオ錠50mg	ページニオ錠100mg	ページニオ錠150mg
識別コード	Lilly 50	Lilly 100	Lilly 150
表示部位	錠剤、PTPシート	錠剤、PTPシート	錠剤、PTPシート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ページニオ錠50mg	ページニオ錠100mg	ページニオ錠150mg
有効成分	1錠中 アベマシクリブ として50 mg	1錠中 アベマシクリブ として100 mg	1錠中 アベマシクリブ として150 mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄(50 mg及び150 mg錠のみ含有)、三二酸化鉄(50 mg錠のみ含有)		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある夾雑物は、原薬由来の不純物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	30°C/65%RH	PTP包装	36ヵ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	PTP包装	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	熱	70°C/20%RH	ガラス瓶(開放)	21日	規格内
	熱・湿度	70°C/75%RH	ガラス瓶(開放)	21日	規格内
	光	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	ペトリ皿(開放)	総照度:約120万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー: 200 W・hr/m ²	規格内

試験項目:性状、純度試験、溶出性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法(パドル法)により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ページニオ錠 50mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) × 3]

〈ページニオ錠 100mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) × 3]

〈ページニオ錠 150mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) × 3]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート: ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリクロロトリフルオロエチレン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

○ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

(解説)

◇ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

国際共同臨床試験及び国内外で実施された臨床試験成績に基づき設定した。そのうち、ホルモン受容体陽性 (HR+) かつヒト上皮成長因子受容体 2 型陰性 (HER2-) の手術不能又は再発乳癌を対象とした主要な 2 つの国際共同第 III 相試験 (MONARCH 2 試験⁶⁾ 及び MONARCH 3 試験^{7,8)} の結果を踏まえ、これらの試験に組み入れられた患者背景 (「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照) を考慮して本剤の効能・効果を「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

◇ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

国際共同第 III 相試験 (monarchE 試験^{10,11)}) の結果に基づき設定した。

ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の乳癌の術後患者を対象に、本剤と標準的な術後内分泌療法との併用群 (本剤+内分泌療法群) と標準的な術後内分泌療法群とを比較した monarchE 試験において、本剤+内分泌療法の併用投与は内分泌療法と比較して統計学的に有意な延長が認められた。これにより、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の再発高リスク (monarchE 試験コホート 1 での基準) の乳癌患者に対して、「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」の効能・効果を追加した。

2. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

5.2 再発高リスクの定義等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3 参照]

(解説)

5.1 乳癌の術前薬物療法における本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから設定した。

5.2 主治医が本剤の適応となる患者を適切に選択できるようにするため設定した。

国際共同第 III 相試験 (MONARCH 2 試験、MONARCH 3 試験及び monarchE 試験) の対象患者

試験	対象患者
MONARCH 2試験 ⁶⁾	ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者
MONARCH 3試験 ^{7,8)}	ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者
monarchE試験 ^{10,11)}	根治的局所治療を完了した、リンパ節転移陽性、外科的切除後、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の早期乳癌患者*

* 患者を2つのコホートに組み入れた。

- ・ コホート1: 病理検査で4個以上の同側腋窩リンパ節転移が認められる、又は、病理検査で1~3個の同側腋窩リンパ節転移が認められ腫瘍径5 cm以上もしくは組織学的グレード3 (Modified Bloom-Richardson grading system)による)の少なくともどちらかを認める患者。
- ・ コホート2: 病理検査で1~3個の同側腋窩リンパ節転移を認め、コホート1の基準を満たさず、かつ集中測定機関での治療用検査により未治療の乳房組織におけるKi-67値が20%以上の患者。

(注) 効能又は効果の再発高リスクの定義は、上記のコホート1の患者選択基準であり、コホート2の選択基準は承認対象外である。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして1回150 mgを1日2回経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与期間は24ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量

臨床推奨用法・用量決定の根拠

進行癌患者^{注)}を対象に実施した用量漸増海外第 I 相試験である JPBA 試験⁵⁾において、本剤1回275 mgを1日2回投与された3例中2例で、用量制限毒性(DLT)に該当するグレード3の疲労が発現し、最大耐量(MTD)を超えたと判断された。1段階下の1回200 mg 1日2回投与でのDLT発現は、7例中1例(グレード3の疲労)であったため、1日2回投与でのMTDは200 mgと決定された。JPBA試験において本剤に関連した可能性のある有害事象のうち、発現割合が高かった事象は、下痢、悪心、疲労、嘔吐及び好中球減少症であった。

JPBA試験の結果より、国際共同第 III 相試験(MONARCH 2 試験)⁶⁾での本剤の用法・用量は、当初1回200 mg 1日2回投与としていた。しかし、下痢等により休薬又は減量に至った症例が多数認められたことから、投与中の全症例の用量を1回150 mg以下に減量し、新たに組み入れる患者の開始用量も1回150 mg 1日2回に変更した。

また、国際共同第 III 相試験(MONARCH 3 試験)^{7,8)}では、海外第 Ib 相試験(JPBH 試験)の安全性データを踏まえ、1回150 mg 1日2回の用量で試験を行った。

MONARCH 2 試験では、無増悪生存期間(PFS)中央値は本剤+フルベストラント群(16.4ヵ月)で、プラセボ+フルベストラント群(9.3ヵ月)に比べて7.2ヵ月長かった。本剤+フルベストラント群では、プラセボ+フルベストラント群と比較して、統計学的に有意なPFSの延長が認められ[p<0.0000001、層別ログランク検定]、原疾患の増悪又は死亡のリスクは44.7%減少した(ハザード比:0.553、95%信頼区間:0.449~0.681)。(データカットオフ時点:2017年2月14日)

MONARCH 3 試験では、PFS 中央値は本剤+NSAI 群は到達せず、プラセボ+NSAI 群は 14.7 カ月であった。本剤+NSAI 群では、プラセボ+NSAI 群と比較して、統計学的に有意な延長が認められ[p=0.00021、層別口グランク検定]、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 45.7%減少した(ハザード比:0.543、95%信頼区間:0.409~0.723)。(データカットオフ時点:2017 年 1 月)

以上より、フルベストラント及び NSAI 併用時の本剤の開始用量を 1 回 150 mg 1 日 2 回とすることが支持され安全性プロファイルも臨床上許容できるものであった。

これらの臨床成績等を基に、内分泌療法剤と併用する際の本剤の用法・用量は 1 回 150 mg 1 日 2 回が妥当と判断された。

<術後薬物療法>

monarchE 試験では、既承認の手術不能又は再発乳癌での用法・用量(内分泌療法剤との併用において、本剤 150 mg を 1 日 2 回経口投与)から変更することなく、術後薬物療法として本剤の投与期間を 24 カ月間までと規定した。ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期乳癌患者において、IDFS が本剤+内分泌療法群では内分泌療法単独群に比較して統計学的に有意な延長が認められ(p=0.00957、log-rank 検定)、浸潤性腫瘍又は死亡のリスクは 25.3%減少(ハザード比:0.747、95%信頼区間:0.598~0.932)した。また、再発高リスクの術後乳癌患者(コホート 1)でも、そのリスクは 28.6%減少(ハザード比:0.714、95%信頼区間:0.569~0.896)した(データカットオフ(IDFS の主要評価時点):2020 年 3 月 16 日)。この臨床成績を基に、術後薬物療法の場合には投与期間は 24 カ月間までと設定した。

日本人患者での推奨用法・用量の検討

国内では、海外第 I 相試験である JPBA 試験で決定した推奨用法・用量までの忍容性を確認することを主要目的として、癌患者を対象とした第 I 相試験である JPBC 試験⁹⁾で本剤(単剤)の 1 回 100、150 又は 200 mg 1 日 2 回投与を検討した^{注)}。その結果、日本人でも 1 回 200 mg 1 日 2 回までの忍容性が確認された。

MONARCH 2 試験に参加した日本人患者 95 例の PFS 中央値は、本剤+フルベストラント群(64 例)で 21.2 カ月、プラセボ+フルベストラント群(31 例)で 14.3 カ月であり、ハザード比は 0.672(95%信頼区間:0.380~1.189)であった。(データカットオフ時点:2017 年 2 月 14 日)

MONARCH 3 試験に参加した日本人患者 53 例の PFS の中央値は、データカットオフ時点(2017 年 1 月)では本剤+NSAI 群は到達せず、プラセボ+NSAI 群で 14.9 カ月であった。

また、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の母集団薬物動態解析の結果、本剤の薬物動態に日本人と外国人とで大きな違いは認められなかった。

さらに、monarchE 試験で、シミュレーションした定常状態の本剤の総活性物質の曝露量に、人種、民族間(中国人 9 例、日本人 26 例、韓国人 37 例、台湾人 10 例及びそれ以外の被験者 401 例)で、明らかな差は認められなかったことより、人種や民族による用量調節は不要と考えられた。

以上より、日本人患者に対しても、術後薬物療法にて内分泌療法剤と併用する際の本剤の用法・用量は 1 回 150 mg 1 日 2 回が妥当と判断された。

なお、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した臨床試験の結果、食事の影響による変化の程度は本剤の治療濃度域の範囲内であったことから、食事に関する用法の制限は不要であると判断した。(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 併用する内分泌療法剤等について、「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に理解した上で、選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3 参照]

7.2 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量の基準

減量レベル	投与量
通常投与量	1回150 mg 1日2回
1段階減量	1回100 mg 1日2回
2段階減量	1回 50 mg 1日2回

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注1)}	処置
肝機能障害	持続する又は再発のグレード2のAST又はALT増加	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	グレード3のAST又はALT増加	
	グレード2以上のAST又はALT増加、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超 ^{注2)}	投与を中止する。
	グレード4のAST又はALT増加	
下痢	グレード2で24時間以内に回復しない場合	グレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には減量は不要である。
	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード2	グレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	入院を要する又はグレード3もしくは4	
血液毒性	グレード3(初回発現)	グレード2以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
	グレード3(2回目以降の発現)又は4	グレード2以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	G-CSF製剤を投与した場合	G-CSF製剤の最終投与後少なくとも48時間以上経過し、かつグレード2以下になるまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。

副作用	程度 ^{注1)}	処置
間質性肺疾患 [1.3、8.2.2、9.1.1、 11.1.4参照]		投与を中止する。
静脈血栓塞栓症 (術後薬物療法とし ての投与時)	グレード2~4	投与を中止する、又は適切な治療を行い、状態が安定するまで休薬する。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
上記以外の副作用	治療しても症状が継続する 又は再発のグレード2で、7日 以内にベースライン又はグ レード1まで回復しない場合	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで必要に応じて休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
	グレード3又は4	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。

注1) グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

注2) 明らかな胆汁うっ滞を認めない場合

(解説)

7.1 主治医が本剤と併用する内分泌療法を適切に選択できるようにするため設定した。

また、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において、本剤と併用することにより臨床的有用性が示された内分泌療法剤は、MONARCH 2 試験⁶⁾及び MONARCH 3 試験^{7,8)}で用いられたフルベストラント(閉経前乳癌患者に対しては LH-RH アゴニストも併用投与)、レトロゾール又はアナストロゾールであった。その他の内分泌療法剤(エキセメスタン又はタモキシフェンなど)と本剤を併用投与した際の臨床的有用性を示した第 III 相臨床試験の成績は得られていない。

また、術後薬物療法として本剤と併用することにより臨床的有用性が示された内分泌療法剤は、monarchE 試験で用いられた標準的な内分泌療法(タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤等の単独投与、又は LH-RH アゴニストとの併用)であった。

7.2 臨床試験で用いた用量調節基準に準じて、下痢、血液毒性、及びその他の副作用に対する用量調節基準を設定した。また、肝機能障害、間質性肺疾患についても、臨床試験で用いた用量調整基準とした。静脈血栓塞栓症についても、臨床試験結果及び企業中核データシートに基づき設定した。(副作用発現時の対処方法については、「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<初回承認時>

評価資料

開発の相	試験番号 (試験名) [実施地域]	試験デザイン	対象/割付例数	用法・用量	主要目的
I	JPCC [外国]	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 3パート、 2期又は3期 クロスオーバー	健康被験者127例 (内訳) パートA: 14例 パートB: 89例 パートC: 24例	<u>予備試験(パートA)及び 生物学的同等性の評価 (パートB):</u> 本剤150 mg(3×50 mgカプセル、1×150 mg錠、3×50 mg錠)を単回経口投与 <u>高脂肪・高カロリー食の 影響の評価(パートC):</u> 空腹時又は摂食後に本剤150 mg(1×150 mg錠)を単回経口投与	150 mg錠1錠と、50 mgカプセル3カプセルとの生物学的同等性、及び50 mg錠と50 mgカプセルとの生物学的同等性の評価 本剤の薬物動態に対する高脂肪・高カロリー食の影響の評価
I	JPBA [外国]	多施設共同、 非無作為化、 非盲検、用量 漸増(パートA)	以下の癌患者225例 (内訳) <u>パートA:</u> 進行又は転移性癌患者33例 <u>パートB:</u> 進行又は転移性非小細胞肺癌患者68例 <u>パートC:</u> 増悪又は再発多形性膠芽腫患者17例 <u>パートD:</u> 進行又は転移性乳癌患者47例 <u>パートE:</u> 進行又は転移性黒色腫患者26例 <u>パートF:</u> 進行又は転移性結腸直腸癌患者15例 <u>パートG:</u> 進行又は転移性ホルモン受容体陽性乳癌患者(フルベストラント併用)19例	<u>パートA:</u> 1日1回投与: 本剤1回50～225 mg 1日1回経口投与 1日2回投与: 本剤1回75～275 mg 1日2回経口投与 <u>パートB～G:</u> 本剤を2サイクル以上、最大耐量(MTD=200 mg 1日2回)を超えない投与量で経口投与 <u>フルベストラント(パートG):</u> フルベストラント1回500 mgを第1サイクルの1、15、29日目並びに第2サイクル以降の28日目に筋肉内投与(第1サイクルのみ1サイクル29日、以降は1サイクル28日)	癌腫ごとの安全性及び忍容性の評価
I	JPBC [日本]	非無作為化、 単群、非盲検、 用量漸増	日本人進行又は転移性癌患者12例	本剤1回100、150、200 mg 1日2回経口投与(1サイクル28日)	日本人進行癌患者での安全性及び忍容性の評価

開発の相	試験番号 (試験名) [実施地域]	試験 デザイン	対象/割付例数	用法・用量	主要目的
Ib	JPBH [外国]	多施設共同、 非無作為化、 非盲検	パートA～E、G: ホルモン受容体陽性 かつHER2陰性転移性 乳癌患者67例 (A:20例、B:16例、 C:16例、D:15例) パートF: HER2陽性転移性乳癌 患者 (パートA～Dの結果の みを評価資料とした)	パートA～Dの用法・用量: 本剤1回200 mg 1日2回経 口投与+レトロゾール1回 2.5 mg 1日1回経口投与(パ ートA)、アナストロゾール1 回1 mg 1日1回経口投与 (パートB)、タモキシフェン1 回20 mg 1日1回経口投与 (パートC)、エキセメスタン1 回25 mg 1日1回経口投与 (パートD) (1サイクル28日)	併用薬存在下での安 全性及び忍容性の評 価
III	JPBL (MONARCH 2) ⁶⁾ [日本を含む 国際共同]	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照	ホルモン受容体陽性 かつHER2陰性であり、 内分泌療法歴のある 手術不能又は再発乳 癌患者 本剤群:446例 (うち日本人64例) プラセボ群:223例 (うち日本人31例)	本剤群: 本剤1回150 mg 1日2回経 口投与+フルベストラント1 回500 mgを第1サイクルの1 及び15日目並びに第2サイ クル以降の1日目に筋肉内 投与 (1サイクル28日) プラセボ群: プラセボ1日2回経口投与+ フルベストラント1回500 mg を第1サイクルの1及び15日 目並びに第2サイクル以降 の1日目に筋肉内投与 (1サイクル28日)	フルベストラント併用投 与におけるプラセボと の無増悪生存期間の 比較
III	JPBM (MONARCH 3) ^{7,8)} [日本を含む 国際共同]	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照	ホルモン受容体陽性 かつHER2陰性であり、 内分泌療法歴のない 手術不能又は再発閉 経後乳癌患者 本剤群:328例 (うち日本人38例) プラセボ群:165例 (うち日本人15例)	本剤群: 本剤1回150 mg 1日2回経 口投与+アナストロゾール1 回1 mg又はレトロゾール1 回2.5 mgのいずれかを1日1 回経口投与 (1サイクル28日) プラセボ群: プラセボ1日2回経口投与+ アナストロゾール1回1 mg 又はレトロゾール1回2.5 mg のいずれかを1日1回経口 投与 (1サイクル28日)	非ステロイド性アロマタ ーゼ阻害剤併用投与 におけるプラセボとの 無増悪生存期間の比 較

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

表中の併用薬剤(フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン、エキセメスタン)については、各添付文書で効能・効果、用法・用量を確認の上、使用すること。

参考資料

開発の相	試験番号 (試験名) [実施地域]	試験 デザイン	対象/割付例数	用法・用量	主要目的
I	JPBS [外国]	単施設、 非盲検、 単一時期	健康被験者11例	本剤200 mgを単回経口投与 約6時間後[¹³ C ₈]アベマシク リブ約0.4 mgを15分かけて静 脈内投与	絶対的バイオアベイラ ビリティの推定
I	JPBG [外国]	無作為化、 非盲検、 単回投与 3期クロスオーバー	健康被験者24例	空腹時、標準食摂取後及び 高脂肪・高カロリー食摂取後 に本剤200 mgを単回経口投 与(各期の投与間隔はそれ ぞれ14日間以上)	本剤の薬物動態に対 する高脂肪・高カロリ ー食の影響の評価
I	JPBU [外国]	無作為化、 非盲検、 2期クロスオーバー	健康被験者30例	空腹時、高脂肪・高カロリー 食摂取後の2回、本剤 200 mgを単回経口投与 (各期の投与間隔は16日間 以上)	本剤の薬物動態に対 する高脂肪・高カロリ ー食の影響の評価
I	JPBV [外国]	多施設共同、 非盲検、 単回投与	正常な肝機能又は 肝機能障害(軽度、 中等度、重度)を有 する被験者35例	本剤200 mgを単回経口投与	肝機能障害を有する被 験者での本剤及びそ の活性代謝物の薬物 動態の評価
I	JPBF [外国]	非盲検、2期、 投与順固定	健康被験者24例	第1期: 本剤200 mgを単回経口投与 第2期: 本剤200 mgを単回経口投与 (7日目のみ)+リファンピシン 1回600 mgを1日1回14日間 (第2期の1~14日目)経口投 与	本剤及びその代謝物 の薬物動態に対するリ ファンピシンの影響の 評価
I	JPCK [外国]	単施設、 無作為化、 単盲検、 プラセボ対照、 4期クロスオーバー	健康被験者40例	本剤400 mg又はプラセボを 単回経口投与 + <u>メトホルミン1錠(1000 mg):</u> メトホルミン各投与日に本剤 又はプラセボ投与5時間後に 経口投与 又は <u>イオヘキソール注射液</u> (5 mL、イオヘキソール 647 mg/mL含有): イオヘキソール各投与日に 本剤又はプラセボ投与8時間 後に15分かけて静脈内投与	メトホルミンの薬物動 態に対する本剤の影響 の評価
I	JPBD [外国]	非盲検、 単回投与	健康被験者6例	[¹⁴ C]アベマシクリブを含有 するアベマシクリブ150 mg (約5 µCi)を経口液剤として 単回投与	放射能及びアベマシク リブの体内動態の評価

開発の相	試験番号 (試験名) [実施地域]	試験 デザイン	対象/割付例数	用法・用量	主要目的
I	JPCA [外国]	無作為化、 単盲検、 プラセボ対照、 用量漸増による クロスオーバー	健康被験者35例 (内訳) コホート1:20例 コホート2:15例	<u>コホート1:</u> 本剤200、300、400 mg又は プラセボを単回経口投与 <u>コホート2:</u> 本剤400、600、900 mg又は プラセボを単回経口投与 <u>ロペラミド:</u> コホート2第4期のみロペラミ ド8 mgを単回経口投与 (-3日目は単独投与、1日目 は本剤又はプラセボと併用 投与)	本剤及びその代謝物の 血漿中濃度とQT間隔と の関連性の評価
I	JPBE [外国]	非盲検、 2期、 投与順固定 (安全性継続投 与期間に移行)	進行又は 転移性癌患者26例	<u>第1期:</u> 本剤50 mgを単回経口投与 <u>第2期:</u> 本剤50 mgを単回経口投与 (5日目のみ)+クラリスロマイ シン1回500 mgを1日2回12 日間(第2期の1~12日目) 経口投与 <u>安全性継続投与期間:</u> 本剤1回200 mg 1日2回経口 投与 (1サイクル28日)	本剤及びその代謝物の 薬物動態に対するクラ リスロマイシンの影響の 評価
II	JPBN (MONARCH 1) [外国]	多施設共同、 単群、非盲検	内分泌療法歴及び 2レジメン以上の化 学療法歴を有する ホルモン受容体陽 性かつHER2陰性の 局所進行、切除不 能又は転移性乳癌 患者 132例	本剤1回200 mg 1日2回経口 投与 (1サイクル28日)	奏効率(ORR)の評価
II	JPBB [外国]	多施設共同、 非無作為化、 非盲検	再発又は難治性マ ントル細胞リンパ腫 患者28例	本剤1回200 mg 1日2回経口 投与 (1サイクル28日)	病勢コントロール率 (DCR)の評価

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

表中の併用薬剤(リファンピシン、メトホルミン、イオヘキソール、ロペラミド、クラリスロマイシン)については、各添付文書で効能・効果、用法・用量を確認の上、使用すること。

<効能又は効果の一部変更承認時>

評価資料

開発の相	試験番号 (試験名) [実施地域]	試験 デザイン	対象/割付例数	用法・用量	主要目的
III	JPCF (monarchE) [日本を含む 国際共同]	多施設共同、無作為化、非盲検	リンパ節転移陽性、ホルモン受容体陽性、HER2陰性の早期乳癌患者 本剤+内分泌療法群：2808例(うち日本人181例) 内分泌療法群：2829例(うち日本人196例)	本剤+内分泌療法群： 本剤150 mgを1日2回経口投与+標準術後内分泌療法 内分泌療法群： 標準術後内分泌療法	本剤+内分泌療法群における内分泌療法群とのIDFSの比較

参考資料

開発の相	試験番号 (試験名) [実施地域]	試験 デザイン	対象/割付例数	用法・用量	主要目的
I	JPCB [外国]	多施設共同、非盲検、4期	進行又は転移性癌患者44例	本剤： ・200 mgを12時間ごとに第2期1日目から12日目まで経口投与 カクテル基質： 以下の薬剤を第1期1日目及び第2期8日目に単回経口投与 ・クエン酸カフェイン溶液 ・ワルファリン ・デキストロメトルファン ・ミダゾラムシロップ	CYPのカクテル基質の薬物動態に対する本剤の影響

(2) 臨床薬理試験

1) 健康被験者を対象とした海外第I相試験(JPCA 試験)

健康被験者に本剤を単回漸増経口投与したとき、400 mg までの忍容性は良好で、600 mg を投与すると消化管事象(主に下痢、悪心及び嘔吐)の割合が増加し、重症度が上がった。したがって、健康被験者に単回経口投与したときの MTD は 400 mg と判断した^{注)}。

また、アベマシクリブ及びその代謝物(M2 及び M20)の血漿中濃度と QT 間隔との関連性を評価した結果、アベマシクリブ及びその代謝物(M2 及び M20)、並びに総活性物質(アベマシクリブ+M2+M20)の最も高い実測血漿中濃度における $\Delta\Delta QTcF$ 予測値の 90%信頼区間の上限は、10 msec 未満であった。本剤 200~600 mg を単回漸増経口投与したとき、アベマシクリブ及びその代謝物(M2 及び M20)の血漿中濃度と $\Delta\Delta QTcF$ との関連は認められず、本剤の曝露量増加に伴う QT 間隔の延長の徴候は認められなかった。

$QTcF$ (Fridericia's corrected QT interval) = Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔

$\Delta\Delta QTcF$ = $QTcF$ のベースラインからの変化量のプラセボとの差

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 用量反応探索試験

1) 進行癌患者を対象とした海外第I相試験(JPBA 試験)⁵⁾

目的: 進行癌患者に本剤を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、用量漸増 用量漸増フェーズ(パートA)及び特定癌腫を対象とした拡大フェーズ(パートB~G)で構成した。
対象	<p>パートA: 進行又は転移性癌(固形癌又はリンパ腫)患者33例 パートB: 進行又は転移性非小細胞肺癌(あらゆる遺伝子サブタイプを含む)患者68例 パートC: 放射線治療又は化学療法後に増悪もしくは再発した多形性膠芽腫患者17例 パートD: 進行又は転移性乳癌患者47例 パートE: 進行又は転移性黒色腫患者26例 パートF: 進行又は転移性結腸直腸癌患者15例 パートG: ホルモン受容体陽性(HR+)の進行性又は転移性乳癌患者(フルベストラント併用)19例</p>
試験方法	<p>パートAは、1回50、100、150、225 mgで1日1回、又は1回75、100、150、200、275、350、450 mgで1日2回の用法・用量で実施した。各コホートで用量制限毒性(DLT)を発現しないことが確定するまで、次の用量に進まないこととし、少なくとも一つのスケジュールで最大耐量(MTD)が決定するまで実施した。なお、1日1回投与ではMTDを決定できず、また薬物動態解析結果から1日1回投与の曝露量の増加は用量比例性を下回ることが示唆されたため、1日2回の用法・用量を計画した。用量漸増フェーズの最後の患者が第1サイクルを完了後、特定癌腫を対象とした拡大フェーズ(パートB~G)を開始した。</p> <p>拡大フェーズでは、1サイクル28日として本剤をMTDを超えない用量で1日2回、各パートで少なくとも15例、最大45~60例に投与することとした。</p> <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: center;">用量漸増</p> <p style="text-align: center;">パートA: 固形癌又はリンパ腫</p> <p style="text-align: center;">1日1回: 50、100、150、225mg 1日2回: 75、100、150、200、275、350、450mg</p> <p style="text-align: center;">用量固定</p> <p style="text-align: center;">パートB: 非小細胞肺癌 パートC: 多形性膠芽腫 パートD: 乳癌 パートE: 黒色腫 パートF: 結腸直腸癌 パートG: HR+乳癌</p> </div> <p>パートGでは、フルベストラント1回500 mgを第1サイクルの1日目、15日目(フルベストラント未投与の患者のみ)及び29日目、並びに第2サイクル以降の28日目に筋肉内投与で併用した。パートA~Gの投与期間は2サイクルとした。</p>
評価項目	<p><有効性> 最良総合効果、全奏効期間、完全奏効(CR)期間、安定(SD)期間、無増悪生存期間(PFS)、奏効率(ORR)、病勢コントロール率(DCR)</p> <p><薬力学> 「VI. 2. (2) 3.臨床薬理試験 1)癌患者における細胞周期阻害作用」参照</p> <p><安全性> 有害事象及び重篤な有害事象、DLT及びDLTに相当する毒性、死亡、ECOG PS、併用療法、臨床検査値、バイタルサイン、心電図など</p>

結果	<p><有効性></p> <p><u>パートD</u> 有効性解析対象集団47例中36例がHR+転移性乳癌(治験責任医師より報告)で、これらのうち完全奏効(CR)は1例、部分奏効(PR)は11例、安定(SD)は17例、進行(PD)は5例、評価不能は2例であり、奏効率(CR+PR)は33.3%であった。</p> <p><u>パートG</u> 有効性解析対象集団19例では、CRは認められず、PRIは5例、SDは10例、PDは4例であり、奏効率は26.3%であった。また、これらのうち測定可能病変を有する11例では、PRIは5例であり、奏効率は45.5%、病勢コントロール率(CR+PR+SD)は72.7%であった。</p> <p>注)本項目では乳癌患者を対象としたパートD及びGのデータ更新時点の結果を示す。</p> <p><安全性>(安全性解析対象集団:225例)</p> <p><u>有害事象</u> 用量漸増フェーズ(パートA)ではすべての患者に有害事象が認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は27例(81.8%)に認められた。特定癌腫を対象とした拡大フェーズ(パートB～G)では有害事象は93.3～100%に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は70.6～100%に認められた。</p> <p>合計34例が死亡し、そのうち29例が原疾患による死亡であり、4例が有害事象による死亡であった。残り1例は治験薬投与中止後の追跡調査期間中に死亡し、死因は特定できなかった。有害事象による死亡の内訳は、好中球減少性敗血症、尿路性敗血症、敗血症及び肺炎の各1例であった。</p> <p>重篤な有害事象はパートAで7例(21.2%)、Bで20例(29.4%)、Cで4例(23.5%)、Dで11例(23.4%)、Eで9例(34.6%)、Fで3例(20.0%)、Gで3例(15.8%)に認められた。</p> <p><u>用量制限毒性</u> 1日1回投与ではMTDが決定されなかった。1回275 mg 1日2回投与された3例中2例でDLTに相当するグレード3の疲労が出現し、MTDを超えたと判断された。1段階下の1回200 mg 1日2回でのDLT発現が7例中1例(グレード3の疲労)であったため、1日2回投与でのMTDは1回200 mgと決定された。</p>
----	---

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 日本人進行癌患者を対象とした国内第I相試験(JPBC 試験)⁹⁾

目的: 日本人進行癌患者を対象として、海外第I相試験(JPBA 試験)⁵⁾で決定された MTD(1回 200 mg 1日2回)まで本剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	非無作為化、単群、非盲検、用量漸増
対象	日本人進行癌患者 コホート1 3例 コホート2 3例 コホート3 6例
試験方法	<p>本剤を3段階の用量(1回100、150、200 mg)で1日2回、各用量3又は6例に経口投与した。用量の移行は第1サイクルにおける用量制限毒性(DLT)の発現割合に基づき、1つのコホートで33%以上の患者がDLTを発現するまで、又は最高用量(1回200 mg)に達するまで増量することとした。</p> <p>1サイクルは28日(第1サイクルに限り32日)とし、原疾患の増悪、許容できない毒性の発現、その他の中止基準に合致するまで投与を継続した。</p> <pre> graph LR A["用量レベル1 100mg1日2回 3例 (1例にDLTが発現した場合3例追加)"] --> B["用量レベル2 150mg1日2回 3例 (1例にDLTが発現した場合3例追加)"] B --> C["用量レベル3 200mg1日2回 6例"] </pre>
評価項目	<p><有効性> RECIST v1.1又はRevised Response Criteria for Malignant Lymphomaに基づく抗腫瘍効果[完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)]とし、奏効率(ORR)、無増悪生存期間(PFS)、奏効期間(DoR)、最大腫瘍縮小割合</p> <p><安全性> DLT、血液学的検査、血液生化学的検査、有害事象、重篤な有害事象、用量調整、バイタルサイン、心電図</p>
結果	<p><有効性> 主要評価のためのデータカットオフ時点でCR又はPRは認められなかった。 コホート1では3例全例が進行(PD)であり、PFS中央値は1.1ヵ月であった。 コホート2では2例がPD、1例が評価不能であり、PFS中央値は1.1ヵ月であった。 コホート3では1例(神経内分泌癌)が安定(SD)、4例がPD、1例が有害事象による中止であり、PFS中央値は1.6ヵ月であった。</p> <p><安全性> 完了サイクル数は、1サイクルが8例、2サイクル、3サイクル、10サイクルが各1例であった。 12例全例に有害事象が1件以上認められ、グレード3以上の有害事象は、コホート2で2例、コホート3で3例認められた。重篤な有害事象はコホート2で2例に3件(胆道感染、胃瘻/肺感染)、コホート3で2例に3件(癌疼痛/食欲減退、深部静脈血栓症)認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本治験期間中、死亡は認められなかった。コホート3の1例にグレード2の悪心が発現し、投与を中止した(本事象はDLTと判断された)。</p>

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

3) 乳癌患者を対象とした海外第1b相試験(JPBH試験)

目的: ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の転移性乳癌患者を対象に併用薬存在下で本剤を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検
対象	ホルモン受容体陽性(HR+)かつヒト上皮成長因子受容体2型陰性(HER2-)の転移性乳癌患者
試験方法	次の治療レジメンのいずれかを本剤に併用投与した。 本剤1回200 mg 1日2回経口投与し、以下の併用薬を1日1回経口投与した。 (1サイクル28日) パートA: レトロゾール1回2.5 mg パートB: アナストロゾール1回1 mg パートC: タモキシフェン1回20 mg パートD: エキセメスタン1回25 mg
評価項目	<安全性> 有害事象、治験薬の投与変更状況、臨床検査、バイタルサイン、心電図、すべてのパートでの用量制限毒性(DLT)に相当する毒性 <有効性> 奏効率(ORR)、奏効期間(DoR)、病勢コントロール率(DCR)、無増悪生存期間(PFS)、無増悪生存率
結果	注)本項目ではデータカットオフ時点におけるパートA~Dの結果を示す。 パートA: 本剤+レトロゾール20例 パートB: 本剤+アナストロゾール16例 パートC: 本剤+タモキシフェン16例 パートD: 本剤+エキセメスタン15例 <有効性> <u>奏効率</u> パートA~Dの測定可能病変を有する36例で、完全奏効(CR)は1例、部分奏効(PR)は13例であり、奏効率は38.9%であった。 <u>奏効までの期間</u> パートA~Dの67例で、奏効までの期間の平均値は4.2ヵ月(最小~最大:1.8~9.2ヵ月)であった。 <u>奏効期間</u> パートA~Dの14例で、DoRの中央値は16.59ヵ月(95%信頼区間:6.47~未到達)であった。 <安全性> <u>有害事象</u> パートA~Dの67例全例に1件以上の有害事象が認められた。発現割合が10%以上のグレード3の有害事象は、下痢(34.3%)、疲労(統合語)及び好中球減少症(統合語)(各20.9%)であった。グレード4の有害事象を発現した患者は3例[パートBで1例(処置による出血)、パートCで1例(敗血症)及びパートDで1例(高血圧(統合語))]認められた。 データカットオフ時点では、パートA~Dで死亡は認められなかった。重篤な有害事象はパートA~Dで12例(17.9%)認められ、2例以上認められた重篤な有害事象は、脱水4例(6.0%)、下痢及び皮膚感染が各2例(3.0%)であった。 <u>用量制限毒性(DLT)</u> パートA~DでDLTに相当する毒性は18例(26.9%)に認められ、その内訳はグレード3の下痢(11例、16.4%)、疲労(統合語)(4例、6.0%)、脱水(3例、4.5%)及び関節痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血尿、悪心及び口内炎(各1例、1.5%)であった。 パートA~Dで本剤1回200 mg 1日2回は忍容であったものの、下痢の発現割合(98.5%)及び重症度(グレード3、34.3%)並びに下痢により治験薬を休薬した患者の割合(47.0%)及び減量した患者の割合(45.5%)を考慮し、推奨用法・用量は1回150 mg 1日2回であると考えた。

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(4) 検証的試験

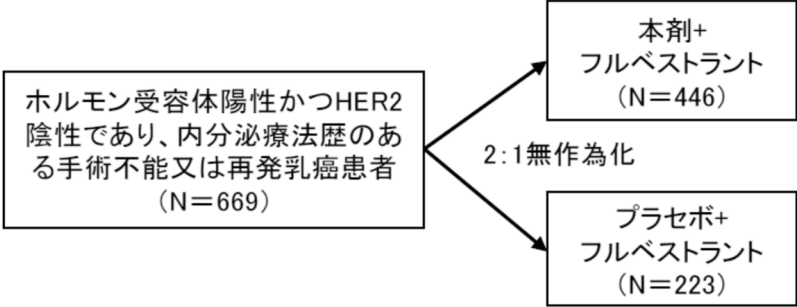
1) 有効性検証試験

① 日本人及び外国人乳癌患者を対象としたフルベストラント併用による第 III 相無作為化比較試験

[国際共同第 III 相試験(MONARCH 2 試験)]^{6,12)}

目的:本剤及びフルベストラント併用における、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与を無増悪生存期間(PFS)に関して比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	<p>ホルモン受容体陽性(HR+)かつヒト上皮細胞成長因子受容体2型陰性(HER2-)であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者669例 (全体)</p> <p>本剤+フルベストラント群:446例 プラセボ+フルベストラント群:223例</p> <p>(日本人)</p> <p>本剤+フルベストラント群:64例 (1例は無作為化後に治験薬が投与されなかったため、安全性解析対象は63例) プラセボ+フルベストラント群:31例</p>
主な登録基準	<p>以下のすべての基準を満たす患者</p> <ol style="list-style-type: none"> HR+かつHER2-乳癌と診断された患者 手術不能又は転移性病変を有し、以下の基準のうち1つを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 術前又は術後内分泌療法中に、画像診断により進行又は再発が認められ、進行後は内分泌療法を受けていない。 術後内分泌療法の完了から1年以内に、画像診断により進行又は再発が認められ、進行後は内分泌療法を受けていない。 術後内分泌療法の完了から1年を超えて、画像診断により進行又は再発が認められ、その後、再発病変に対して一次内分泌療法として抗エストロゲン剤又はアロマターゼ阻害剤のいずれかによる治療を行った後に、画像診断により進行又は再発が認められる。再発病変に対して二次内分泌療法以降の治療を受けておらず、化学療法を受けていない。 初回乳癌診断時に転移性病変を呈し、転移性病変に対する一次内分泌療法として抗エストロゲン剤又はアロマターゼ阻害剤のいずれかによる治療を行った後に、画像診断により進行又は再発が認められる。転移性病変に対して二次内分泌療法以降の治療を受けておらず、化学療法を受けていない。 外科的／自然閉経又はゴセレリンなどのゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)アゴニストによる卵巣機能抑制のいずれかによる閉経後状態を有する患者 18歳以上の女性患者 血液、肝臓、腎臓の臓器機能が十分な患者 <ul style="list-style-type: none"> 好中球数$1.5 \times 10^9/L$以上、血小板数$100 \times 10^9/L$以上、ヘモグロビン8 g/dL以上 ビリルビン、血清クレアチニン値がULNの1.5倍以下及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)がULNの3.0倍以下 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) Performance Status(PS)が1以下の患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>化学療法(術前／術後化学療法以外)、フルベストラント、エベロリムス、又はサイクリン依存性キナーゼ(cyclin-dependent kinase:CDK)4及びCDK6阻害剤による治療歴がある患者</p> <p style="text-align: right;">等</p>

<p>試験方法</p>	<p>患者を2:1の割合で本剤+フルベストラント群とプラセボ+フルベストラント群の2群に以下の層別因子を用いて無作為割付し、増悪又はその他の中止基準を満たすまで投与した。</p> <p><層別因子></p> <ul style="list-style-type: none"> ・疾患の性質:内臓転移あり/骨転移のみ/その他 ・内分泌療法に対する感受性:一次抵抗性^a/二次抵抗性 <div style="text-align: center;">  <pre> graph LR A["ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者 (N=669)"] -- "2:1無作為化" --> B["本剤+フルベストラント (N=446)"] A -- "2:1無作為化" --> C["プラセボ+フルベストラント (N=223)"] </pre> </div> <p>a: 内分泌療法に対する一次抵抗性は以下の定義とした:</p> <p>1) 術後内分泌療法の場合、術後内分泌療法開始後2年以内に、内分泌療法継続中に再発すること、又は2) 局所進行又は転移に対する内分泌療法の場合、一次内分泌療法開始後6ヵ月以内に、内分泌療法継続中に増悪すること。内分泌療法の治療歴があり、一次抵抗性の定義に該当しない患者は、二次抵抗性であるとした。</p> <p><用量及び投与方法></p> <p>本剤 28日サイクルの1～28日目まで150 mg 1日2回経口投与した。 [試験開始時には本剤の用量は200 mgと設定されたものの、下痢等により休薬又は減量に至った症例が多数認められたことから、本剤の投与を新たに開始する患者及び200 mgで投与されている患者に対して、本剤を150 mgで投与することに変更された。]</p> <p>プラセボ 28日サイクルの1～28日目まで1日2回経口投与した。</p> <p>フルベストラント 1サイクルを28日間として、第1サイクルの1及び15日目、第2サイクル以降の1日目に500 mgを注射2回に分けて250 mgずつ左右の臀部へ注射1回あたり1～2分で筋肉内投与した。</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性></p> <p>主要評価項目 無増悪生存期間(PFS)</p> <p>副次評価項目 全生存期間(OS)、1年、2年及び3年生存率、奏効率(ORR)、奏効期間(DoR)、病勢コントロール率(DCR)[完全奏効(CR)+部分奏効(PR)+安定(SD)]、臨床的有用率(CBR)[CR+PR+6ヵ月以上のSD]</p> <p><安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図</p>

結果

注)本項目では、特に明記しない限り承認時(2017年2月14日データカットオフ)の結果を示す。

投与期間中央値

(全体)本剤+フルベストラント群51.86週、プラセボ+フルベストラント群34.14週
 (日本人)本剤+フルベストラント群64.71週、プラセボ+フルベストラント群65.00週

投与継続割合

(全体)本剤+フルベストラント群[150 mg開始群40.3%(131例)、200 mg開始群32.2%(39例)]、
 プラセボ+フルベストラント群20.2%(45例)
 (日本人)本剤+フルベストラント群[150 mg開始群45.5%(20例)、200 mg開始群50.0%(10例)]、
 プラセボ+フルベストラント群25.8%(8例)

Dose intensity中央値

(全体)本剤+フルベストラント群[150 mg開始群272.35 mg/日、200 mg開始群278.93 mg/日]、
 プラセボ+フルベストラント群298.22 mg/日

<有効性>

主要評価項目:無増悪生存期間(PFS)

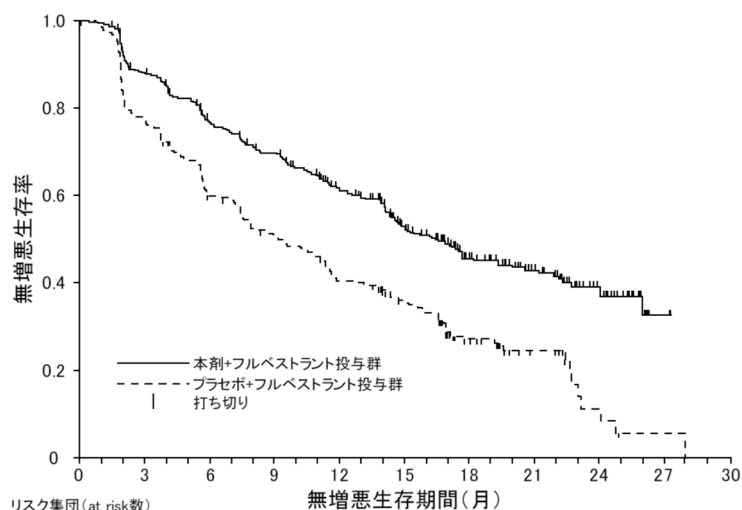
(全体)

PFS中央値は、本剤+フルベストラント群(16.4ヵ月)で、プラセボ+フルベストラント群(9.3ヵ月)に比べて7.2ヵ月長かった。本剤+フルベストラント群では、プラセボ+フルベストラント群と比較して、統計学的に有意なPFSの延長が認められ[p<0.0000001、層別ログランク検定(両側)]、原疾患の増悪又は死亡のリスクは44.7%減少した(ハザード比:0.553、95%信頼区間:0.449~0.681)。

国際共同Ⅲ相試験(MONARCH 2試験)における成績

	本剤+ フルベストラント投与群	プラセボ+ フルベストラント投与群
症例数(日本人症例数)	446(64)	223(31)
イベント発現例数	222	157
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	16.4 (14.4-19.3)	9.3 (7.4-11.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.553 (0.449-0.681)	
層別ログランク検定(両側)	p<0.0000001	

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(MONARCH 2試験)



リスク集団(at risk数)

無増悪生存期間(月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
本剤+フルベストラント投与群	446	367	314	281	234	171	101	65	32	2	0
プラセボ+フルベストラント投与群	223	165	123	103	80	61	32	13	4	1	0

結果

(150 mg開始集団)

PFS中央値は、本剤150 mg+フルベストラント群(15.3か月)で、プラセボ150 mg +フルベストラント群(10.5か月)に比べて4.7か月長かった。本剤150 mg+フルベストラント群のプラセボ150 mg+フルベストラント群に対するハザード比は0.588(95%信頼区間:0.458~0.754)であった。本剤150 mg+フルベストラント群では、プラセボ150 mg+フルベストラント群に対し統計学的に有意なPFS延長が認められ[p=0.000023、層別ログランク検定(両側)]、本剤1回150 mg 1日2回の有効性が検証された。

(日本人)

PFS中央値は、本剤+フルベストラント群で21.2か月、プラセボ+フルベストラント群で14.3か月であった。本剤+フルベストラント群のプラセボ+フルベストラント群に対するハザード比は0.672(95%信頼区間:0.380~1.189)であった。

副次評価項目:全生存期間(OS)(データカットオフ時点:2019年6月20日)¹²⁾

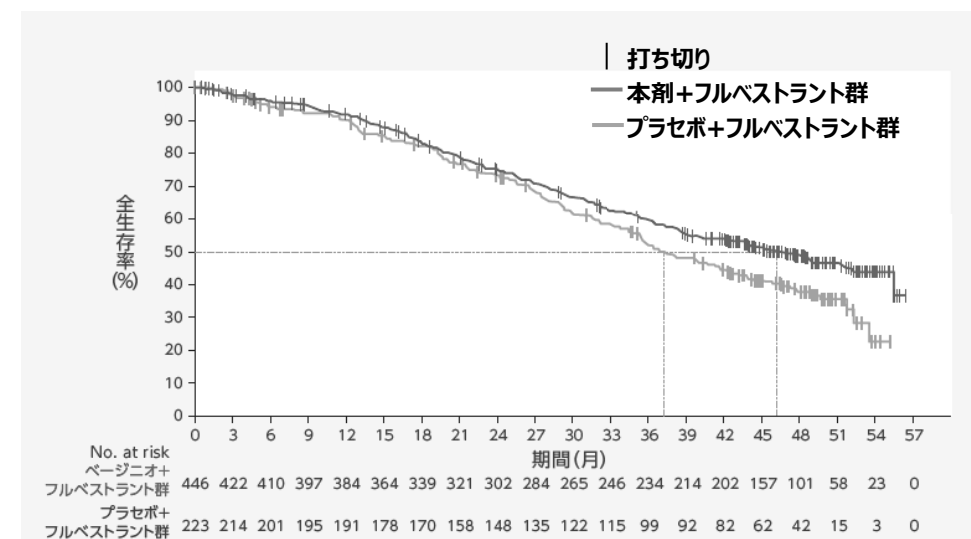
OS中央値は本剤+フルベストラント群46.7か月、プラセボ+フルベストラント群37.3か月であった。本剤+フルベストラント群では、プラセボ+フルベストラント群と比較して、OSの有意の延長が認められた[ハザード比(95%信頼区間):0.757(0.606~0.945)、Cox比例ハザードモデル]、[p=0.01、層別ログランク検定(両側)]

国際共同第Ⅲ相試験(MONARCH 2試験)における成績

	本剤+ フルベストラント群	プラセボ+ フルベストラント群
症例数	446	223
イベント発現例数	211	127
全生存期間中央値(月)	46.7か月	37.3か月
ハザード比(95%信頼区間) (Cox比例ハザードモデル)	0.757(0.606~0.945)	
層別ログランク検定(両側)	p=0.01	

338件の全生存イベント(441件の77%)が蓄積された時点で事前に規定した中間解析を実施した。O' Brien-Fleming型の α 消費関数を用いており、本解析時における有意水準は0.02であった。

全生存期間のKaplan-Meier曲線(MONARCH2試験)



結果	副次評価項目: 奏効率(ORR)、病勢コントロール率(DCR)、臨床的有用率(CBR)				
	全体集団における最良総合効果 (測定可能病変を有する患者集団、治験担当医師による評価)				
		本剤+フルベストラント群 (N=318)		プラセボ+フルベストラント群 (N=164)	
	最良総合効果 ^a	例数(%)		例数(%)	
	完全奏効(CR)	11(3.5)		0	
	部分奏効(PR)	142(44.7)		35(21.3)	
	安定(SD)	109(34.3)		84(51.2)	
	6か月以上のSD	80(25.2)		50(30.5)	
	進行(PD)	32(10.1)		38(23.2)	
	評価不能 ^b	24(7.5)		7(4.3)	
	ORR(CR+PR)	153(48.1)		35(21.3)	
	95%信頼区間 ^c	[42.6-53.6]		[15.1-27.6]	
	オッズ比	3.4			
	p値 ^d	<0.001			
	DCR(CR+PR+SD)	262(82.4)		119(72.6)	
	95%信頼区間	[78.2-86.6]		[65.7-79.4]	
	オッズ比	1.8			
	p値 ^d	0.012			
	CBR(CR+PR+6か月以上のSD)	233(73.3)		85(51.8)	
	95%信頼区間	[68.4-78.1]		[44.2-59.5]	
オッズ比	2.6				
p値 ^d	<0.001				
a: RECIST v1.1による評価					
b: 治療中止後30日以内又は新しい抗癌療法を開始する前の適切な腫瘍評価がない患者					
c: 正規近似に基づく					
d: Cochran-Mantel-Haenszel検定					
副次評価項目: 奏効期間(DoR)					
<ul style="list-style-type: none"> 本剤+フルベストラント群の奏効例157例のうち、PDが49例(31.2%)及び死亡が3例(1.9%)に認められた。奏効例のうち90例(57.3%)が投与継続中であり、DoRの中央値には到達しなかった[not reached(NR)、95%信頼区間: 18.1~NR]。プラセボ+フルベストラント群の奏効例36例のうち、PDが13例(36.1%)及び死亡が1例(2.8%)に認められた。奏効例のうち21例(58.3%)が投与継続中であり、DoRの中央値は25.6か月であった(95%信頼区間: 11.9~25.6)。 奏効までの期間の中央値は、本剤+フルベストラント群で3.7か月(最小~最大: 1.7~16.9か月)、プラセボ+フルベストラント群で4.0か月(最小~最大: 1.9~14.7か月)であった。 					
<安全性>					
有害事象の発現状況					
安全性解析 対象例数	全体		日本人		
	本剤+フルベ ストラント群 (N=441)	プラセボ+フル ベストラント群 (N=223)	本剤+フルベ ストラント群 (N=63)	プラセボ+フル ベストラント群 (N=31)	
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)	
有害事象	435(98.6)	199(89.2)	63(100.0)	31(100.0)	
因果関係が否定 できない事象	420(95.2)	134(60.1)	63(100.0)	22(71.0)	
重篤な有害事象	99(22.4)	24(10.8)	10(15.9)	3(9.7)	
因果関係が否定 できない事象	39(8.8)	3(1.3)	7(11.1)	1(3.2)	
本剤が投与された441例に認められた主な副作用(因果関係が否定できない有害事象)は、下痢(83.4%)、好中球減少症(44.7%)、悪心(38.3%)、疲労(31.7%)、腹痛(28.8%)等であった。					

<p>結果</p>	<p>150 mg開始群320例に認められた主な副作用は、下痢(80.0%)、好中球減少症(41.6%)、悪心(34.4%)、疲労(30.9%)、腹痛(27.5%)等であった。</p> <p>(全体)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 重篤な有害事象は本剤+フルベストラント群99例(22.4%)、プラセボ+フルベストラント群24例(10.8%)に認められた。最も多く認められた事象は、本剤+フルベストラント群で塞栓症が9例(2.0%)、プラセボ+フルベストラント群で胸水が5例(2.2%)であった。 ・本剤又はプラセボの投与中止及び治験治療の中止に至った有害事象 本剤の投与中止に至った有害事象は本剤+フルベストラント群の33例(7.5%)に認められ、3例以上に認められた事象は好中球減少症(統合語)及び下痢であった。プラセボの投与中止に至った有害事象は認められなかった。 治験治療の中止に至った有害事象は本剤+フルベストラント群で38例(8.6%)に認められ、3例以上に認められた事象は下痢及び敗血症であった。プラセボ+フルベストラント群では7例(3.1%)に認められ、3例以上に認められた事象はなかった。 「本剤又はプラセボの投与中止」=本剤又はプラセボを先に投与中止した場合。 「治験治療の中止」=2剤を同時に投与中止又は継続している残り1剤を投与中止した場合(治験薬投与中に発現した有害事象による死亡を含む)。 ・死亡 治験薬投与期間中又は治験治療の中止から30日以内の死亡は、本剤+フルベストラントで14例(3.2%)、プラセボ+フルベストラント群で10例(4.5%)であった。 本剤+フルベストラント群において、有害事象による死亡は9例に認められ、敗血症が3例、塞栓症、肝不全、肝機能異常、肺感染(統合語)、多臓器機能不全症候群及び肺臓炎が各1例であった。また、5例は原疾患の増悪に起因していた。 プラセボ+フルベストラント群において、有害事象による死亡は2例に認められ、それぞれ食欲減退、心停止であった。また、7例は原疾患の増悪に起因しており、1例は死因不明であった。 <p>(日本人)</p> <p>有害事象は本剤+フルベストラント群及びプラセボ+フルベストラント群の全例に認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 重篤な有害事象は本剤+フルベストラント群10例(15.9%)、プラセボ+フルベストラント群3例(9.7%)に認められた。最も多く認められた事象は、本剤+フルベストラント群で薬物性肝障害2例(3.2%)、プラセボ+フルベストラント群で悪心、食道痛、胸水及び皮膚感染各1例(3.2%)であった。 ・本剤又はプラセボの投与中止及び治験治療の中止に至った有害事象 本剤の投与中止に至った有害事象は本剤+フルベストラント群の7例(11.1%)に認められ、2例以上で認められた有害事象はなかった。プラセボの投与中止に至った有害事象は認められなかった。 治験治療の中止に至った有害事象は本剤+フルベストラント群の4例(6.3%)に認められ、2例以上に認められた事象は薬物性肝障害であった。プラセボ+フルベストラント群では治験治療の中止に至った有害事象は認められなかった。 ・死亡 死亡は、本剤+フルベストラント群で8例(12.7%)、プラセボ+フルベストラント群で4例(12.9%)に認められた。これらはすべて治験治療の中止から30日以降の死亡であり、原疾患の増悪に起因していた。 <p>※本試験の副次評価項目の1つである全生存期間解析時の結果(データカットオフ時点:2019年6月20日)と、主要評価のためのデータカットオフ時点の結果(承認時、データカットオフ時点:2017年2月14日)で、有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。</p>
-----------	---

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

② 日本人及び外国人乳癌患者を対象とした非ステロイド性アロマターゼ阻害剤併用による第 III 相無作為化比較試験[国際共同第 III 相試験(MONARCH 3 試験)]^{7,8,13)}

目的: ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象に、本剤+非ステロイド性アロマターゼ阻害剤(nonsteroidal aromatase inhibitor: NSAI)併用投与とプラセボ+NSAI 併用投与を無増悪生存期間(PFS)に関して比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	ホルモン受容体陽性(HR+)かつHER2(ヒト上皮成長因子受容体2型)陰性(HER2-)であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者493例 (全体) 本剤+NSAI群: 328例、プラセボ+NSAI群: 165例 (日本人) 本剤+NSAI群: 38例、プラセボ+NSAI群: 15例
主な登録基準	以下のすべての基準を満たす患者 1. HR+かつHER2-乳癌と診断された患者 2. 手術不能又は放射線治療不能の局所再発又は転移性病変を有する患者 3. 以下のいずれかによる閉経後状態を有する患者 ・ 両側卵巣摘出術を受けている ・ 60歳以上 ・ 60歳未満の場合、12ヵ月間以上の無月経期間があり、かつ卵胞刺激ホルモン値及びエストラジオール値が閉経後範囲内 4. 18歳以上の女性患者 5. 血液、肝臓、腎臓の臓器機能が十分な患者 ・ 好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上、ヘモグロビン8 g/dL以上 ・ ビリルビンが基準値上限(ULN)の1.5倍以下及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)がULNの3.0倍以下(肝転移がみられる場合はALT及びASTがULNの5倍以下) ・ 血清クレアチニン値がULNの1.5倍以下 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)が1以下の患者 等
主な除外基準	1. 局所再発又は転移性乳癌に対する内分泌療法を現在受けているか、過去に受けたことがある患者 2. 術前/術後内分泌療法(抗エストロゲン又はアロマターゼ阻害剤など)を受けたことがあり、無病期間が治療完了から12ヵ月以内である患者 3. 局所再発又は転移性乳癌に対する化学療法を現在受けている、又は過去に受けたことがある患者 4. エベロリムスによる治療歴がある患者 5. CDK4及びCDK6阻害剤による治療歴がある患者 等
試験方法	対象患者を2:1の割合で本剤+NSAI群とプラセボ+NSAI群の2群に以下の層別因子を用いて無作為に割付し、増悪又はその他の中止基準を満たすまで投与した。 <層別因子> ・ 疾患の性質: 内臓転移あり/骨転移のみ/その他 ・ 術前/術後内分泌療法の治療歴: アロマターゼ阻害剤/その他/内分泌療法の治療歴なし

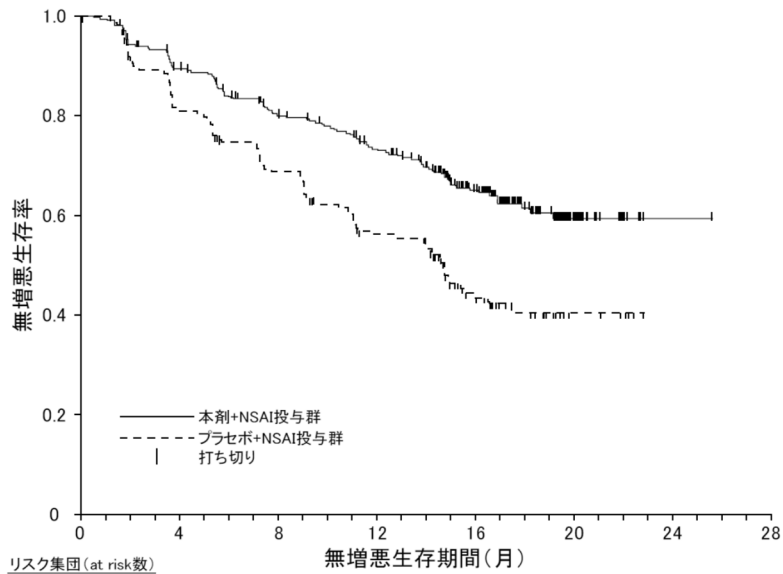
```

graph LR
    A["ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、  
内分泌治療歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者  
(N=493)"] -- "2:1無作為化" --> B["本剤+NSAI  
(N=328)"]
    A -- "2:1無作為化" --> C["プラセボ+NSAI  
(N=165)"]
    
```

試験方法	<p><用量及び投与方法> 本剤 28日サイクルの1～28日目まで1回150 mg 1日2回経口投与した。 プラセボ 28日サイクルの1～28日目まで1日2回経口投与した。 非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤(NSAI) 28日サイクルの1～28日目までアナストロゾール1回1 mg又はレトロゾール1回2.5 mg 1日1回経口投与した。</p>																		
評価項目	<p><有効性> 主要評価項目 無増悪生存期間(PFS) 副次評価項目 全生存期間(OS)、1年、2年及び3年生存率、奏効率(ORR)、奏効期間(DoR)、 病勢コントロール率(DCR)、臨床的有用率(CBR) <安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図</p>																		
結果	<p>注)本項目では、特に明記しない限り承認時(2017年1月データカットオフ)の結果を示す。</p> <p>投与期間中央値 (全体)本剤+NSAI群65.71週、プラセボ+NSAI群60.29週 (日本人)本剤+NSAI群73.43週、プラセボ+NSAI群69.00週</p> <p>データカットオフ時点の投与継続割合 (全体)本剤+NSAI群49.4%(162例)、プラセボ+NSAI群38.8%(64例) (日本人)本剤+NSAI群57.9%(22例)、プラセボ+NSAI群46.7%(7例)</p> <p><有効性> 主要評価項目:無増悪生存期間(PFS) (全体) PFS中央値は、本剤+NSAI群は到達せず、プラセボ+NSAI群は14.7ヵ月であった。本剤+NSAI群では、プラセボ+NSAI群と比較して、統計学的に有意なPFSの延長が認められ[$p=0.000021$、層別ログランク検定(両側)]、原疾患の増悪又は死亡のリスクは45.7%減少した(ハザード比:0.543、95%信頼区間:0.409～0.723)。</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験(MONARCH 3試験)における成績</p> <table border="1" data-bbox="459 1308 1401 1608"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤+NSAI投与群</th> <th>プラセボ+NSAI投与群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数(日本人症例数)</td> <td>328(38)</td> <td>165(15)</td> </tr> <tr> <td>イベント発現例数</td> <td>108</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)</td> <td>NE</td> <td>14.73 (11.11-17.46)</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.543 (0.409-0.723)</td> </tr> <tr> <td>層別ログランク検定(両側)</td> <td colspan="2">$p=0.000021$</td> </tr> </tbody> </table> <p>NE: 推定不能</p>		本剤+NSAI投与群	プラセボ+NSAI投与群	症例数(日本人症例数)	328(38)	165(15)	イベント発現例数	108	86	無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	NE	14.73 (11.11-17.46)	ハザード比 (95%信頼区間)	0.543 (0.409-0.723)		層別ログランク検定(両側)	$p=0.000021$	
	本剤+NSAI投与群	プラセボ+NSAI投与群																	
症例数(日本人症例数)	328(38)	165(15)																	
イベント発現例数	108	86																	
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	NE	14.73 (11.11-17.46)																	
ハザード比 (95%信頼区間)	0.543 (0.409-0.723)																		
層別ログランク検定(両側)	$p=0.000021$																		

結果

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(MONARCH 3試験)



リスク集団 (at risk数)	無増悪生存期間 (月)							
本剤+NSAI投与群	328	271	234	205	125	25	1	0
プラセボ+NSAI投与群	165	127	105	82	45	7	0	0

(日本人)

PFS中央値は、本剤+NSAI群は到達せず、プラセボ+NSAI群は14.9か月であった。データカットオフ時点の原疾患の増悪又は死亡は、本剤+NSAI群10例(26.3%)、プラセボ+NSAI群8例(53.3%)であった(ハザード比:0.417、95%信頼区間:0.152~1.146)。

[参考:PFSの最終解析結果(データカットオフ時点:2017年11月3日)]¹³⁾

(全体)PFS中央値は、本剤+NSAI群で28.2か月(95%信頼区間:23.5~未達)、プラセボ+NSAI群で14.8か月(95%信頼区間:11.2~19.2)であった。本剤+NSAI群では、プラセボ+NSAI群と比較して、PFS中央値の有意な延長が認められ[p=0.000002、層別ログランク検定]、原疾患の増悪又は死亡のリスクは46.0%減少した(ハザード比:0.540、95%信頼区間:0.418~0.698)。

副次評価項目:全生存期間(OS)

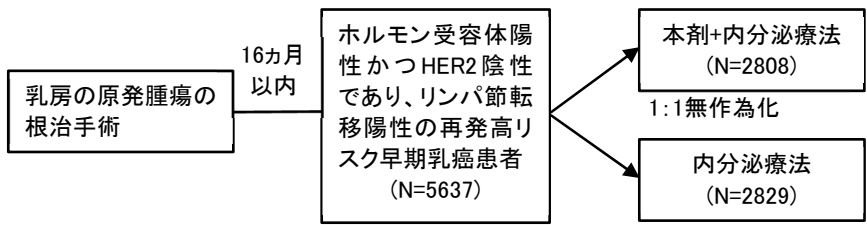
事前に規定した解析に必要な全生存イベントが蓄積された時点で全生存期間の評価を実施する。

結果	副次評価項目: 奏効率(ORR)、病勢コントロール率(DCR)、臨床的有用率(CBR)				
	全体集団における最良総合効果 (測定可能病変を有する患者集団、治験担当医師による評価)				
		本剤+NSAI群 (N=267)		プラセボ+NSAI群 (N=130)	
	最良総合効果 ^a	例数(%)		例数(%)	
	完全奏効(CR)	5 (1.9)		0	
	部分奏効(PR)	153 (57.3)		57 (43.8)	
	安定(SD)	82 (30.7)		55 (42.3)	
	≥6カ月	54 (20.2)		33 (25.4)	
	進行(PD)	11 (4.1)		12 (9.2)	
	評価不能 ^b	16 (6.0)		6 (4.6)	
	ORR(CR+PR)	158 (59.2)		57 (43.8)	
	95%信頼区間 ^c	[53.3-65.1]		[35.3-52.4]	
	オッズ比	1.9			
	p値 ^d	0.004			
	DCR(CR+PR+SD)	240 (89.9)		112 (86.2)	
	95%信頼区間	[86.3-93.5]		[80.2-92.1]	
	オッズ比	1.5			
	p値 ^d	0.223			
	CBR(CR+PR+6カ月以上のSD)	212 (79.4)		90 (69.2)	
	95%信頼区間	[74.5-84.3]		[61.3-77.2]	
	オッズ比	1.7			
	p値 ^d	0.024			
	a: RECIST v1.1による評価				
	b: 治療中止後30日以内又は新しい抗癌療法を開始する前の適切な腫瘍評価がない患者				
	c: 正規近似に基づく				
d: Cochran-Mantel-Haenszel検定					
副次評価項目: 奏効期間(DoR)					
<ul style="list-style-type: none"> 本剤+NSAI群の奏効例158例のうち、PDが36例(22.8%)及び死亡が3例(1.9%)に認められた。奏効例のうち101例(63.9%)が投与継続中であり、DoRの中央値には到達しなかった。プラセボ+NSAI群の奏効例57例のうち、PDが18例(31.6%)及び死亡が1例(1.8%)に認められた。奏効例のうち34例(59.6%)が投与継続中であり、DoRの中央値は14.1カ月であった(95%信頼区間: 11.1~NR)。 奏効までの期間の中央値は、本剤+NSAI群で3.5カ月(最小~最大: 1.3~18.1カ月)、プラセボ+NSAI群で3.6カ月(最小~最大: 1.5~22.2カ月)であった。 					
<安全性>					
有害事象の発現状況					
	全体		日本人		
	本剤+NSAI群 (N=327)	プラセボ+NSAI群 (N=161)	本剤+NSAI群 (N=38)	プラセボ+NSAI群 (N=15)	
安全性解析 対象例数	発現例数(%)		発現例数(%)		
有害事象	322(98.5)	145(90.1)	38(100.0)	15(100.0)	
因果関係が否定 できない事象	307(93.9)	88(54.7)	37(97.4)	12(80.0)	
重篤な有害事象	90(27.5)	24(14.9)	5(13.2)	3(20.0)	
因果関係が否定 できない事象	36(11.0)	4(2.5)	3(7.9)	0	
本剤が投与された327例に認められた主な副作用(因果関係が否定できない有害事象)は、下痢(78.9%)、好中球減少症(39.1%)、疲労(31.8%)、悪心(30.3%)、貧血(24.2%)等であった。					

結果	<p>(全体)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 重篤な有害事象は、本剤+NSAI群90例(27.5%)、プラセボ+NSAI群24例(14.9%)に認められた。最も多く認められた事象は、本剤+NSAI群で肺感染(統合語)が9例(2.8%)、プラセボ+NSAI群で脱水及び嘔吐が各2例(1.2%)であった。 ・本剤又はプラセボの投与中止及び治験治療の中止に至った有害事象 本剤の投与中止に至った有害事象は本剤+NSAI群の25例(7.6%)に認められ、3例以上に認められた事象は悪心、好中球減少症(統合語)及び血中クレアチニン増加であった。プラセボの投与中止に至った有害事象は認められなかった。 治験治療の中止に至った有害事象は本剤+NSAI群で42例(12.8%)に認められ、3例以上に認められた事象はALT増加、下痢、好中球減少症(統合語)、肺感染(統合語)及び塞栓症であった。プラセボ+NSAI群では4例(2.5%)に認められ、3例以上に認められた事象はなかった。 「本剤又はプラセボの投与中止」=本剤又はプラセボを先に投与中止した場合。 「治験治療の中止」=2剤を同時に投与中止又は継続している残り1剤を投与中止した場合(治験薬投与中に発現した有害事象による死亡を含む)。 ・死亡 治験薬投与期間中又は治験治療の中止から30日以内の死亡は、本剤+NSAI群で11例、プラセボ+NSAI群で3例に認められた。 本剤+NSAI群において、有害事象による死亡は8例に認められ、それぞれ肺感染(統合語)(3例)、塞栓症(2例)、脳虚血、肺臓炎及び呼吸不全(各1例)であった。また、3例は原疾患の増悪に起因していた。有害事象により死亡した8例のうち、4例[肺感染(統合語)、脳虚血、肺臓炎及び呼吸不全(各1例)]は治験薬との因果関係が否定されなかった。 プラセボ+NSAI群において、2例は有害事象(全身健康状態低下及び突然死)、1例は原疾患の増悪に起因していた。 <p>(日本人)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 重篤な有害事象は、本剤+NSAI群5例(13.2%)、プラセボ+NSAI群3例(20.0%)に認められた。本剤+NSAI群で心房頻脈、播種性血管内凝固、呼吸困難、塞栓症、骨折、肺感染(統合語)及び肺臓炎が各1例(2.6%)、プラセボ+NSAI群で遠隔転移を伴う乳癌、食欲減退、脱水及び回転性めまいが各1例(6.7%)が認められた(複数の事象を発現した患者を含む)。 ・本剤又はプラセボの投与中止及び治験治療の中止に至った有害事象 本剤の投与中止に至った有害事象は本剤+NSAI群で2例(5.3%)認められたが、2例以上で認められた有害事象はなかった。プラセボの投与中止に至った有害事象は認められなかった。 治験治療の中止に至った有害事象は本剤+NSAI群の9例(23.7%)に認められ、2例以上に認められた事象はALT増加及びAST増加であった。プラセボ+NSAI群では治験治療の中止に至った有害事象は認められなかった。 ・死亡 死亡は本剤+NSAI群で3例(7.9%)、プラセボ+NSAI群で1例(6.7%)認められた。治験薬投与期間中又は治験治療の中止から30日以内に本剤群で死亡したのは1例であり、原疾患の増悪に起因していた。 <p>※本試験のPFSの最終解析結果(データカットオフ時点:2017年11月3日)と、本項記載の主要評価のためのデータカットオフ時点の中間解析結果(承認時、データカットオフ時点:2017年1月)においては、有効性評価項目(PFS)及び有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。</p>
----	--

③ 日本人及び外国人乳癌患者を対象とした術後内分泌療法単独と本剤併用とを比較する第 III 相無作為化非盲検試験 (monarchE 試験)^{10,11)}

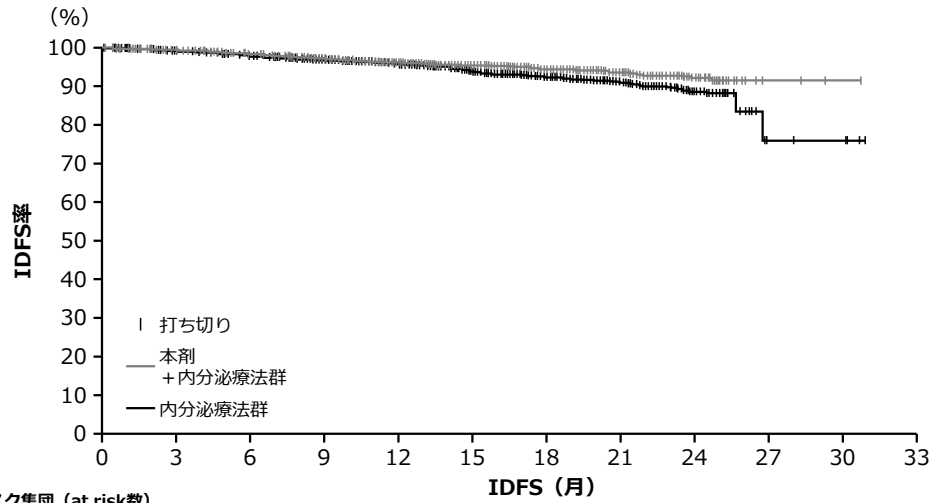
目的: ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期乳癌患者を対象に、本剤+術後内分泌療法と術後内分泌療法単独における IDFS を比較検証する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検
対象	ホルモン受容体陽性(HR+)かつHER2(ヒト上皮成長因子受容体2型)陰性(HER2-)の根治的局所治療(術前化学療法又は術後化学療法の有無を問わない)を完了した、コホート1又はコホート2の基準を満たす早期乳癌患者5637例 (全体) 本剤+術後内分泌療法群: 2808例、術後内分泌療法単独群: 2829例 (日本人) 本剤+術後内分泌療法群: 181例、術後内分泌療法単独群: 196例
主な登録基準	1. HR+/HER2-早期浸潤性乳癌を切除済みであり、遠隔転移のエビデンスがないことが確認されている患者 2. 乳房の原発腫瘍に対して根治手術を実施した患者 3. 術後化学療法を受けた又は受ける患者は、無作為割付までに術後化学療法を完了し、化学療法による急性の毒性から回復していなければならない(CTCAE グレード1以下)。 4. 術後放射線療法を受けた又は受ける患者は無作為割付前に放射線療法を完了し、その急性の毒性から回復していなければならない(グレード1以下)。 5. 以下の基準のうち、いずれか1つを満たす ¹⁴⁾ 。 ① 病理検査で4個以上の同側腋窩リンパ節への転移が認められる* ② 病理検査で1~3個の同側腋窩リンパ節への転移が認められ、かつ組織学的グレード3*の疾患、原発腫瘍径が5 cm以上*あるいは集中測定機関での治験用検査により未治療の乳房組織におけるKi-67値が20%以上 (注)①又は②の項目のうち、Ki-67値以外の「*」の基準のいずれかを一つ以上を満たしている患者はコホート1に、②において、病理検査で1~3個の同側腋窩リンパ節への転移が認められ、Ki-67値の基準を満たしている患者はコホート2に組み入れた。 6. 18歳以上の女性又は男性 7. ECOG PSスコアが0~1の患者 等
主な除外基準	1. 転移(対側腋窩リンパ節を含む)を認める、リンパ節転移陰性の乳癌、又は炎症性乳癌患者 2. 乳癌の既往がある患者(ただし、5年以上前に局所療法のための治療を受けた同側非浸潤性乳管癌は例外) 3. CDK4及びCDK6阻害剤の投与を受けたことのある患者 4. 過去に乳癌予防のために内分泌療法(タモキシフェン又はアロマトラーゼ阻害剤)又はラロキシフェンの投与を受けている患者 等
試験方法	対象患者を1:1の割合で本剤+標準内分泌療法と標準内分泌療法の2群に以下の無作為化因子を用いて無作為割付した。 <無作為化因子> ・前治療: 術前化学療法、術後化学療法、及び化学療法なし ・閉経状態: 閉経前、閉経後(閉経状態は診断時の被験者の状態に基づき治験責任医師又は治験分担医師が判定する) ・地域: 北米/欧州、アジア、その他  <pre> graph LR A[乳房の原発腫瘍の根治手術] -- 16カ月以内 --> B[ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、リンパ節転移陽性の再発高リスク早期乳癌患者 (N=5637)] B --> C[本剤+内分泌療法 (N=2808)] B --> D[内分泌療法 (N=2829)] C --- E[1:1無作為化] D --- E </pre> <用量及び投与方法> 本剤 本剤投与は6時間以上の投与間隔で150 mgを1日2回投与した。本剤は中止基準を満たすことが確認されない限り最長2年間投与することとした。

試験方法	標準内分泌療法 医師の選択とし[タモキシフェン又はアロマターゼ阻害剤の単独又は卵巣機能抑制剤との併用(標準治療に基づく)など]、治験治療期間(1~2年)中、標準治療に準じて実施することとした。3年目以降は、医学的に適切な場合には少なくとも5年間継続することとした。なお、フルベストラントによる術後内分泌療法は治験期間中許容されなかった。																																						
評価項目	<p><有効性> 主要評価項目 IDFS (invasive disease-free survival: 無浸潤疾患生存期間) (注)IDFS: 無作為化から、①同側の浸潤性乳房腫瘍再発、②浸潤性乳癌の領域再発、③遠隔再発、④あらゆる原因による死亡、⑤対側の浸潤性乳癌、⑥乳癌以外の二次性原発性浸潤がんの初回発現日までとした。</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・IDFS (Ki67高発現集団及びコホート1-Ki67高発現集団) ・全生存期間(OS) ・distance relapse-free survival (DRFS) (注)DRFS: 無作為化から、遠隔再発又はあらゆる原因による死亡のいずれか早いほうまでの期間と定義した。 <p><安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン</p>																																						
結果	<p>本試験では、IDFSに対して1回の無益性解析及び2回の有効性中間解析を計画していた。2回目の有効性の中間解析(主要解析: データカットオフ2020年3月16日)及びIDFSの最終解析(データカットオフ2020年7月8日)の結果を示した。加えて、OSに対する中間解析時(フォローアップ解析: データカットオフ2021年4月1日)のIDFSの結果を示した。</p> <p><u>投与期間中央値(主要解析時点)</u> (全体)本剤+内分泌療法群(本剤60週、内分泌療法64週)、内分泌療法群 65週 (日本人)本剤+内分泌療法群(本剤59週、内分泌療法65週)、内分泌療法群 63週</p> <p><有効性> 主要評価項目: IDFS(主要解析時点) (全体) 本剤と内分泌療法の併用投与により、内分泌療法の単独投与と比較して、主要解析時点での有意水準両側2.64%に対して統計学的に有意なIDFSの延長が認められた($p=0.0096$、層別ログランク検定)。 本剤と内分泌療法の併用投与により、浸潤性腫瘍又は死亡のリスクは25.3%減少した(ハザード比: 0.747)。Kaplan Meier法を用いて推定した2年時点のIDFS率は、本剤+内分泌療法群で92.2%、内分泌療法群は88.7%であった。</p> <p>IDFS (ITT集団*)</p> <table border="1" data-bbox="459 1417 1401 1816"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>本剤+内分泌療法群</th> <th>内分泌療法群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">症例数(日本人症例数)</td> <td>2808(181)</td> <td>2829(196)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">イベント発現例数 n(%)</td> <td>136 (4.8)</td> <td>187 (6.6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">内訳</td> <td>浸潤疾患(初発)</td> <td>123</td> <td>181</td> </tr> <tr> <td>死亡(浸潤疾患以外)</td> <td>13</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td colspan="2">中央値(95%CI)(月)</td> <td>未到達</td> <td>未到達</td> </tr> <tr> <td colspan="2">p値(両側、log-rank検定)</td> <td colspan="2">$p=0.00957^{注1)}$</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ハザード比(95%CI)</td> <td colspan="2">0.747 (0.598, 0.932)^{注2)}</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IDFS率 (95%CI)</td> <td>1年</td> <td>96.5 (95.7, 97.1)</td> <td>95.7 (94.9, 96.4)</td> </tr> <tr> <td>2年</td> <td>92.2 (90.4, 93.7)</td> <td>88.7 (86.5, 90.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* ITT集団: コホート1及びコホート2 注1) 地域、前治療、閉経状態を層別因子とした層別ログランク検定 注2) 層別Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比及び95%信頼区間(CI)を推定</p>			本剤+内分泌療法群	内分泌療法群	症例数(日本人症例数)		2808(181)	2829(196)	イベント発現例数 n(%)		136 (4.8)	187 (6.6)	内訳	浸潤疾患(初発)	123	181	死亡(浸潤疾患以外)	13	6	中央値(95%CI)(月)		未到達	未到達	p値(両側、log-rank検定)		$p=0.00957^{注1)}$		ハザード比(95%CI)		0.747 (0.598, 0.932) ^{注2)}		IDFS率 (95%CI)	1年	96.5 (95.7, 97.1)	95.7 (94.9, 96.4)	2年	92.2 (90.4, 93.7)	88.7 (86.5, 90.5)
		本剤+内分泌療法群	内分泌療法群																																				
症例数(日本人症例数)		2808(181)	2829(196)																																				
イベント発現例数 n(%)		136 (4.8)	187 (6.6)																																				
内訳	浸潤疾患(初発)	123	181																																				
	死亡(浸潤疾患以外)	13	6																																				
中央値(95%CI)(月)		未到達	未到達																																				
p値(両側、log-rank検定)		$p=0.00957^{注1)}$																																					
ハザード比(95%CI)		0.747 (0.598, 0.932) ^{注2)}																																					
IDFS率 (95%CI)	1年	96.5 (95.7, 97.1)	95.7 (94.9, 96.4)																																				
	2年	92.2 (90.4, 93.7)	88.7 (86.5, 90.5)																																				

結果

IDFSのKaplan-Meier曲線 (monarchE試験)



リスク集団 (at risk数)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
本剤	2,808	2,676	2,613	2,543	1,996	1,371	918	566	245	3	1	0
+ 内分泌療法群	2,829	2,699	2,649	2,562	2,013	1,405	932	586	262	7	6	0

IDFS(最終解析時点)

イベント発現例数395例(本剤+内分泌療法群163例(5.8%)、内分泌療法群232例(8.2%))にて最終解析を行った(主要解析時点で統計学的に有意な延長を認めため、最終解析時点での検定は実施しなかった)。

本剤と内分泌療法の併用投与により、浸潤性腫瘍又は死亡のリスクは 28.7%減少した(ハザード比:0.713、95% CI:0.583~0.871)。2年時点のIDFS率は、本剤+内分泌療法群で92.3%、内分泌療法群は89.3%であった。

コホート1のIDFS(主要解析時点)

コホート別の解析は、本邦での承認審査の過程で探索的な位置づけで実施し、評価された。コホート1の再発高リスクの術後乳癌患者におけるIDFSの結果は下表のとおりであった¹¹⁾。

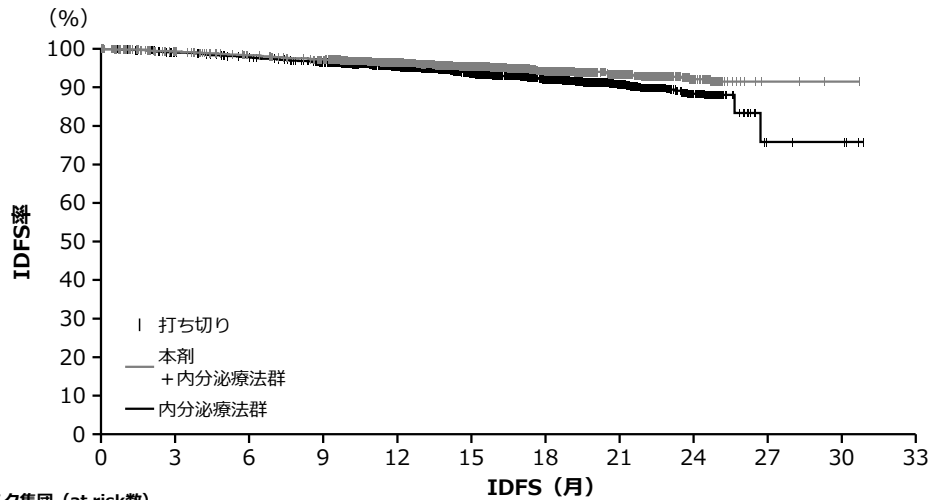
再発高リスクの術後乳癌患者のIDFS(コホート1の集団)

	本剤+内分泌療法群	内分泌療法群
症例数 (日本人症例数)	2555 (169)	2565 (175)
イベント発現例数	127	182
2年IDFS率 (95%CI)	92.1 (90.3-93.6)	88.4 (86.2-90.2)
ハザード比 (95%CI)	0.714 ^{注1)} (0.569-0.896)	

注1) 層別Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比及び95%信頼区間(CI)を推定

結果

コホート1のIDFSのKaplan-Meier曲線



リスク集団 (at risk数)

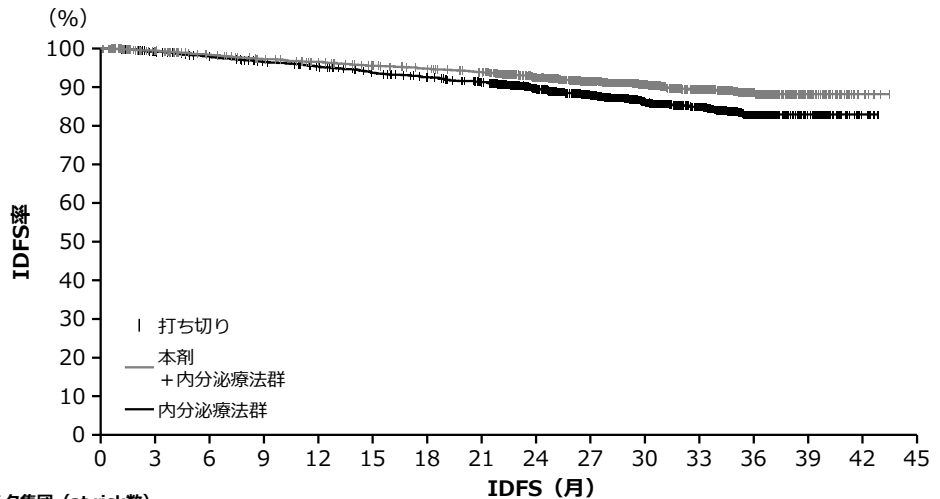
本剤	2,555	2,437	2,383	2,332	1,860	1,300	895	566	245	3	1	0
+内分泌療法群	2,565	2,448	2,401	2,346	1,873	1,327	907	586	262	7	6	0
内分泌療法群												

コホート2のIDFSイベント数は、本剤+内分泌療法群9例(3.6%)、内分泌療法群5例(1.6%)であった。コホート2は組み入れ時期が遅かったため、観察期間が短く、イベント数が限られていた。

コホート1のIDFS(フォローアップ解析時点: 2021年4月1日)

コホート1のIDFSイベント数は、本剤+内分泌療法群218例(8.5%)、内分泌療法群318例(12.4%)であった。IDFSのハザード比は0.680であった(95% CI: 0.572~0.808)。2年時点のIDFS率は、本剤+内分泌療法群で92.6%、内分泌療法群で89.6%であった。

コホート1のIDFSのKaplan-Meier曲線



リスク集団 (at risk数)

本剤	2,555	2,441	2,388	2,351	2,321	2,284	2,255	2,223	1,828	1,223	888	522	275	67	8	0
+内分泌療法群	2,565	2,449	2,404	2,363	2,327	2,273	2,235	2,186	1,785	1,194	871	527	281	64	10	0
内分泌療法群																

(日本人)

・主要解析時点

日本人ITT集団では、IDFSイベント数は、本剤+内分泌療法群13例(7.2%)、内分泌療法群11例(5.6%)であった。IDFSのハザード比は1.282であった(95% CI: 0.568~2.892)。2年時点のIDFS率は、本剤+内分泌療法群で89.8%、内分泌療法群は79.0%であった。

・最終解析時点

IDFSイベント数は、本剤+内分泌療法群14例(7.7%)、内分泌療法群16例(8.2%)であった。IDFSのハザード比は0.958であった(95% CI: 0.467~1.967)。2年時点のIDFS率は、本剤+内分泌療法群で91.3%、内分泌療法群は86.7%であった。

結果	副次評価項目(主要解析時点)																																		
	副次評価項目のKi67高発現集団及び cohorts 1-Ki67高発現集団を対象としたIDFS、並びにITT集団のOSの解析は、第1種の過誤を維持するため、Gatekeeping法を用いた(検定は記載順に実施)。																																		
	1) Ki67高発現集団 ^{注1)} のIDFS																																		
	Ki67高発現集団 ^{注1)} の例数は、本剤+内分泌療法群1262例、内分泌療法群1233例であった。本剤と内分泌療法の併用投与により、内分泌療法単独投与と比較して、主要解析時点での有意水準両側2%に対して、統計学的に有意なIDFSの延長は認められなかった(p=0.03663、層別ログランク検定)。本剤と内分泌療法の併用投与により、浸潤性腫瘍又は死亡のリスクは29.0%減少した(ハザード比:0.710、95% CI:0.515~0.980)。2年時点のIDFS率は、本剤+内分泌療法群で92.4%、内分泌療法群で86.2%であった。																																		
	注) Ki67高発現集団は、Ki67値が20%以上であったすべての患者を含む。Ki-67抗原は核タンパク質であり、HR+/HER2-乳癌の予後予測因子である。高発現(20%以上)患者の5年無病生存率は低い(77%)ことが報告されている。																																		
	2) DRFS																																		
	本剤と内分泌療法の併用投与により、遠隔再発又は死亡のリスクは28.3%減少した[ハザード比:0.717、95% CI:0.559~0.920]。Kaplan Meier法を用いて推定した2年時点のDRFS率は、本剤+内分泌療法群で93.6%、内分泌療法群で90.3%であった。																																		
	DRFS(ITT集団)																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>本剤+内分泌療法群</th> <th>内分泌療法群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">症例数</td> <td>2808</td> <td>2829</td> </tr> <tr> <td colspan="2">イベント発現例数 n(%)</td> <td>106 (3.8)</td> <td>152 (5.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">中央値(95%CI)(月)</td> <td>未到達</td> <td>未到達</td> </tr> <tr> <td colspan="2">p値(両側、log-rank検定^{注1)})</td> <td colspan="2">p=0.00853</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ハザード比(95%CI)</td> <td colspan="2">0.717 (0.559, 0.920)^{注2)}</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IDFS率 (95%CI)</td> <td>1年</td> <td>97.4 (96.7, 97.9)</td> <td>96.7 (95.9, 97.3)</td> </tr> <tr> <td>2年</td> <td>93.6 (91.9, 95.0)</td> <td>90.3 (88.3, 92.0)</td> </tr> </tbody> </table>						本剤+内分泌療法群	内分泌療法群	症例数		2808	2829	イベント発現例数 n(%)		106 (3.8)	152 (5.4)	中央値(95%CI)(月)		未到達	未到達	p値(両側、log-rank検定 ^{注1)})		p=0.00853		ハザード比(95%CI)		0.717 (0.559, 0.920) ^{注2)}		IDFS率 (95%CI)	1年	97.4 (96.7, 97.9)	96.7 (95.9, 97.3)	2年	93.6 (91.9, 95.0)	90.3 (88.3, 92.0)
			本剤+内分泌療法群	内分泌療法群																															
症例数		2808	2829																																
イベント発現例数 n(%)		106 (3.8)	152 (5.4)																																
中央値(95%CI)(月)		未到達	未到達																																
p値(両側、log-rank検定 ^{注1)})		p=0.00853																																	
ハザード比(95%CI)		0.717 (0.559, 0.920) ^{注2)}																																	
IDFS率 (95%CI)	1年	97.4 (96.7, 97.9)	96.7 (95.9, 97.3)																																
	2年	93.6 (91.9, 95.0)	90.3 (88.3, 92.0)																																
注1) 多重性を調整した検定は実施していない。p値は地域、前治療及び閉経状態を層別因子とした層別ログランク検定。																																			
注2) 層別Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比及び95%信頼区間(CI)を推定。																																			
3) 全生存期間(OS)																																			
主要解析時点の死亡は、本剤+内分泌療法群で39例(1.4%)、内分泌療法群で37例(1.3%)であった(ハザード比は1.146)。OSの中央値はいずれの群も未到達であった。																																			
<安全性>																																			
有害事象の発現状況(主要解析時点)																																			
安全性解析 対象例数	全体		日本人																																
	本剤+内分泌療法群 (N=2791)	内分泌療法群 (N=2800)	本剤+内分泌療法群 (N=181)	内分泌療法群 (N=196)																															
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)																															
	有害事象	2731 (97.9)	2410 (86.1)	180 (99.4)	182 (92.9)																														
	因果関係が否定できない事象	2640 (94.6)	1308 (46.7)	179 (98.9)	90 (45.9)																														
	重篤な有害事象	344 (12.3)	202 (7.2)	15 (8.3)	11 (5.6)																														
	因果関係が否定できない事象	137 (4.9)	25 (0.9)	5 (2.8)	2 (1.0)																														
	本剤又はすべての治験薬の投与中止に至った有害事象	463 (16.6)	21 (0.8)	23 (12.7)	0 (0.0)																														
	治験治療の投与中止 ^{注)} に至った有害事象	172 (6.2)	21 (0.8)	5 (2.8)	0 (0.0)																														
因果関係が否定できない事象	135 (4.8)	12 (0.4)	4 (2.2)	0 (0.0)																															
注) 治験治療の中止: いずれの投与群でもすべての治験薬の投与中止とした。																																			

結果	<p>本剤が投与された2791例に認められた主な副作用(因果関係が否定できない有害事象)は、下痢(79.1%)、好中球減少症(42.6%)、白血球減少症(34.4%)、疲労(29.2%)、腹痛(27.6%)、悪心(22.7%)等であった。</p> <p>(全体)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 重篤な有害事象は、本剤+内分泌療法群344例(12.3%)、内分泌療法群202例(7.2%)に認められた。最も多く認められた事象は、本剤+内分泌療法群で肺炎23例(0.8%)、内分泌療法群も肺炎14例(0.5%)であった。 ・本剤又はすべての治験薬の投与中止及び治験治療の中止に至った有害事象 本剤又はすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤+内分泌療法群463例(16.6%)、内分泌療法群21例(0.8%)に認められた。本剤+内分泌療法群で主に認められた事象は、下痢135例(4.8%)、疲労51例(1.8%)、好中球減少症25例(0.9%)であった。 治験治療の中止に至った有害事象は、本剤+内分泌療法群172例(6.2%)、内分泌療法群21例(0.8%)に認められた。3例以上に認められた事象は本剤+内分泌療法群では下痢、疲労、腹痛、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、嘔吐であった。内分泌療法群では3例以上に認められた事象はなかった。 ・死亡 治験薬投与期間中又は治験治療の中止から30日以内の死亡は本剤+内分泌療法群で14例(0.5%)、内分泌療法群で13例(0.5%)が認められた。このうち有害事象による死亡は、本剤+内分泌療法群が11例(0.4%)、内分泌療法群が7例(0.3%)であった。有害事象により死亡した本剤+内分泌療法群11例のうち、2例[下痢(1例)、肺臓炎(1例)]は治験薬との因果関係が否定されなかった。 <p>(日本人)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 重篤な有害事象は、本剤+内分泌療法群15例(8.3%)、内分泌療法群11例(5.6%)に認められた。最も多く認められた事象は、本剤+内分泌療法群でリンパ浮腫2例(1.1%)、内分泌療法群で肺炎2例(1.0%)であった。 ・本剤又はすべての治験薬の投与中止及び治験治療の中止に至った有害事象 本剤又はすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤+内分泌療法群23例(12.7%)、内分泌療法群には認められなかった。本剤+内分泌療法群で主に認められた事象は、好中球減少症及びALT増加が各4例(2.2%)、下痢及び白血球減少症が各3例(1.7%)であった。 治験治療の中止に至った有害事象は、本剤+内分泌療法群5例(2.8%)に認められ、内分泌療法群には認められなかった。本剤+内分泌療法群では下痢2例(1.1%)、ALT増加、大脳静脈血栓症、甲状腺癌が各1例(0.6%)であった。 ・死亡 治験薬投与期間中又は治験治療の中止から30日以内の死亡は、両群とも認められなかった。
----	--

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(肝機能障害患者、腎機能障害患者に関する薬物動態については「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<製造販売後データベース調査(間質性肺疾患、検討中)>

目的:成人のホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性乳癌患者を対象として、本剤による間質性肺疾患のリスク因子を探索する。

調査デザイン	コホートデザイン
調査対象	(1) 成人のホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性乳癌患者 (2) メディカル・データ・ビジョン(MDV)データベース
調査方法	MDV データベースを用い、製造販売後データベース調査(間質性肺疾患)を実施
調査期間	本剤販売開始後より最大 5 年間
調査項目	間質性肺疾患に該当する傷病コード、処置コード等を組み合わせたアウトカム定義を検討し用いる。

<製造販売後臨床試験(ホルモン受容体陽性、HER2 陰性であり内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした比較試験、実施中)>

目的:本剤+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与を無増悪生存期間(PFS)に関して比較する。

また、副次目的として、本剤+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与を安全性及び OS 等に関して比較する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照 (MONARCH 2 試験を製造販売後臨床試験に切り替えて継続) 本剤+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与との比較
対象	内分泌療法歴を有するホルモン受容体陽性/HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌患者
目標症例数	約 630 例(本剤+フルベストラント併用:420 例、プラセボ+フルベストラント併用:210 例)
実施期間	2014 年 8 月~OS イベントが内分泌療法歴のある患者に約 441 件認められるまでの期間

<製造販売後臨床試験(ホルモン受容体陽性、HER2 陰性であり内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした比較試験、実施中)>

目的:本剤+非ステロイド性アロマターゼ阻害剤(NSAI)の併用投与とプラセボ+NSAIの併用投与をPFSに関して比較する。

また、副次目的として、本剤+NSAIの併用投与とプラセボ+NSAIの併用投与を安全性及びOS等に関して比較する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照 (MONARCH 3 試験を製造販売後臨床試験に切り替えて継続) 本剤+NSAI 併用投与とプラセボ+NSAI 併用投与との比較
対 象	内分泌療法未治療の閉経後のホルモン受容体陽性/HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌患者
目 標 症 例 数	約 450 例(本剤+NSAI 併用:300 例、プラセボ+NSAI 併用:150 例)
実 施 期 間	2014 年 11 月～OS イベントが約 315 件認められるまでの期間

<製造販売後臨床試験(リンパ節転移陽性、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性の早期乳癌患者を対象とした比較試験、実施中)>

目的:ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期乳癌患者を対象に、IDFS を指標として、本剤と術後内分泌療法の併用における有効性を術後内分泌療法単独と比較して評価する。また、副次目的として、本剤と術後内分泌療法の併用における安全性及びOSなどに関して比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検 (monarchE 試験を製造販売後臨床試験に切り替えて継続) 医師の選択した標準的内分泌療法単独及び本剤との併用投与との比較
対 象	根治的局所治療を完了した、リンパ節転移陽性、外科的切除後、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期乳癌患者(コホート1*)
目 標 症 例 数	本試験に組み入れられたコホート1の症例数:5120 例(うち日本人 344 例)
実 施 期 間	2017 年 7 月～最終 OS 解析に必要な OS イベント数が認められるまでの期間

*コホート1における再発高リスクの定義:以下①又は②のいずれかの基準に該当する患者

①病理検査で同側腋窩リンパ節の4個以上で転移陽性。

②病理検査で同側腋窩リンパ節の1～3個で転移陽性(術前薬物療法前の細胞診も可)、かつ原発腫瘍径5 cm以上(術前薬物療法前の画像検査も可)又はModified Bloom-Richardson grading systemによる組織学的グレード3。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

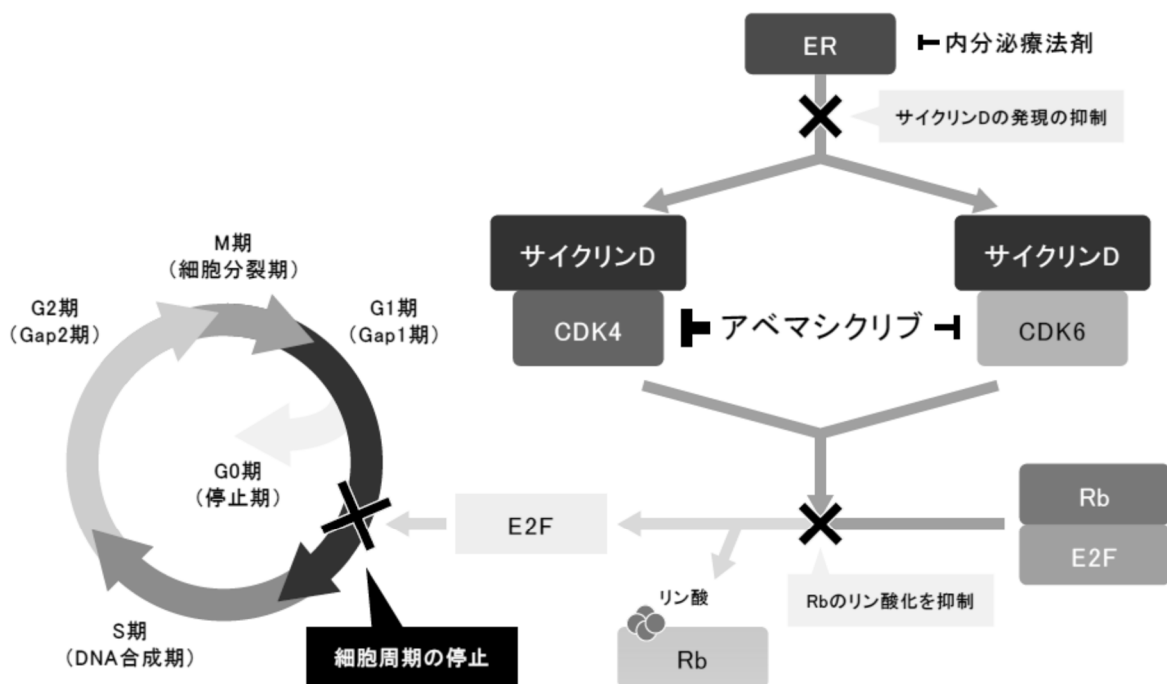
CDK4 及び 6 阻害剤: パルボシクリブ

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

CDK4 又は CDK6 はサイクリン D(D1、D2 又は D3)と複合体を形成することで活性化し、retinoblastoma protein(Rb)をリン酸化して不活性化させる。その結果、Rb は転写因子 E2F から解離し、細胞周期の進行に必要な遺伝子群の E2F 依存的な転写が開始される。アベマシクリブは CDK4 及び 6 による Rb のリン酸化を可逆的に阻害することで、細胞周期の進行を阻害して細胞増殖を抑制する^{3,4)}。ER 陽性かつ Rb 陽性の乳癌細胞株がアベマシクリブに長時間曝露されると、細胞老化による不可逆的な増殖停止やアポトーシスが誘導された。



ER: エストロゲン受容体 CDK: サイクリン依存性キナーゼ Rb: 網膜芽細胞腫蛋白 E2F: 転写因子E2F

監修: 大阪大学大学院医学系研究科 乳腺内分泌外科 教授 野口 眞三郎 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. *In vitro* 試験

1) アベマシクリブのキナーゼ阻害活性³⁾

各種 CDK-サイクリン複合体のキナーゼ活性に対するアベマシクリブの選択性を無細胞系で評価した。アベマシクリブは CDK4 及び 6 のキナーゼ活性を選択的かつ強力に阻害し、CDK4-サイクリン D1、CDK6-サイクリン D1 及び CDK6-サイクリン D3 のうち CDK4-サイクリン D1 を最も強く阻害した。

CDK-サイクリン複合体のキナーゼ活性の阻害

CDK-サイクリン複合体	例数	IC ₅₀ (nM)
CDK4-サイクリンD1	5	2.0 ± 0.4
CDK6-サイクリンD1	1	9.9
CDK1-サイクリンB1	5	1627 ± 666
CDK2-サイクリンE	3	504 ± 298
CDK7-サイクリンH1-Mat1	4	3910 ± 2410
CDK9-サイクリンT1	4	57 ± 42

平均値 ± 標準偏差

CDK4-サイクリン D1 に対する阻害定数(Ki)は、CDK6-サイクリン D1 の 1/4 倍、CDK6-サイクリン D3 の 1/14 倍であった。

CDK4 及び 6-サイクリン D 複合体に対する選択性

CDK-サイクリンD複合体	例数	K _i ^{ATP} (nM)
CDK4-サイクリンD1	2	0.6 ± 0.28
CDK6-サイクリンD1	2	2.4 ± 1.2
CDK6-サイクリンD3	2	8.2 ± 1.1

平均値 ± 標準偏差

アベマシクリブの CDK9-サイクリン T1 に対する阻害作用は無細胞系の評価では比較的強かったが、培養細胞系を用いた評価では CDK9 の阻害は認められなかった。CDK 以外の細胞周期関連キナーゼ、特に G2/M 期に関与するキナーゼに対するアベマシクリブの阻害作用を無細胞系で評価した結果、Aurora A、Aurora B、polo-like kinase (PLK) 1 及び PLK3 に対する阻害作用は示されなかった。

2) アベマシクリブに対する感受性に影響する因子¹⁵⁾

サイクリン D 高発現、又はサイクリン D 遺伝子増幅を有するヒト癌由来細胞株は、アベマシクリブの増殖阻害作用に高い感受性を示し、その一方で、Rb 陰性(変異型 Rb 又は Rb 欠失)細胞株はアベマシクリブの増殖阻害作用に耐性を示した。

ヒト乳癌由来細胞株では、luminal 型の ER 陽性細胞株がアベマシクリブの増殖阻害作用に最も高い感受性を示した。これらの細胞株には、HER2 陽性細胞株やサイクリン D1 遺伝子(CCND1)増幅を有する細胞株も含まれた。

ヒト乳癌由来細胞株における増殖阻害に相関する遺伝的及び組織学的特徴

IC ₅₀ Ranges:		< 1 nM														1-10 nM						10-100 nM						100-1000 nM																										
Cell Line		MDA-MB-453	MDA-MB-175	HCC1419	EFM-19	MDA-MB-134	MDA-MB-415	MDA-MB-361	UACC-812	T-47D	ZR-75-1	UACC-732	UACC-893	CAMA-1	EFM-192A	HCC1143	MDA-MB-435	MDA-MB-231	MCF-7	KPL-1	HCC1395	CAL-51	HCC38	184B5	BT-20	HCC202	HCC1806	SUM-225	HCC1500	HCC1954	184A1	HCC218	BT-474	Hs578T	HCC1187	SUM-190	SK-BR-3	HCC70	MDA-MB-157	MDA-MB-436	HCC1569	MDA-MB-468	BT-549	COLO-824	ZR-75-30	HCC1937	DU4475							
Response		S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R						
Histological	ER_Positive	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N		
	HER2_Amp	Y	N	Y	N	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N
	Luminal	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y	N	N	N	N	N	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N
CNAs	CCND1	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	CCND3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
	CCNE1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
	CDK6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
	E2F3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
Homozygous Deletions	CDKN2A	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	Y	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	CDKN2B	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	Y	N	N	N	N	N	Y	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	RB1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	

CNA=コピー数増幅、ER=エストロゲン受容体、HER2=ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型、IC₅₀=50%阻害濃度、R=耐性、S=高感受性

3) 乳癌細胞株におけるアベマシクリブの作用

① 細胞周期阻害

エストロゲン受容体(ER)陽性のヒト乳癌由来細胞株 T47-D をアベマシクリブ存在下で培養したとき、培養 1 日後からリン酸化 Rb (pRb) 及び S 期マーカーの TopoII α の発現はほぼ完全に阻害され、8 日後も阻害作用が持続した。pRb 及び TopoII α の阻害は、アベマシクリブを培地から除去した 3 又は 6 日後においても認められた。阻害作用の持続は、培養 1 日後にアベマシクリブを培地から除去した場合にも認められ、アベマシクリブ存在下での培養時間が長いほどアベマシクリブ除去後の阻害作用が持続する傾向が示された。

② エストロゲン受容体 α 発現の阻害

ER 陽性のヒト乳癌由来細胞株 MCF-7 及び T47-D において、アベマシクリブは培養 1~8 日後まで pRb 及び TopoII α の発現を阻害し、ER α 蛋白の発現量を経時的に減少させた。MCF-7 では ER α 発現量の明らかな減少は 6 及び 8 日後にのみ認められ(最大で約 30%減少)、T47-D では ER α 発現量は 1 日目から減少し、8 日後まで経時的に減少した(最大で約 60%減少)。

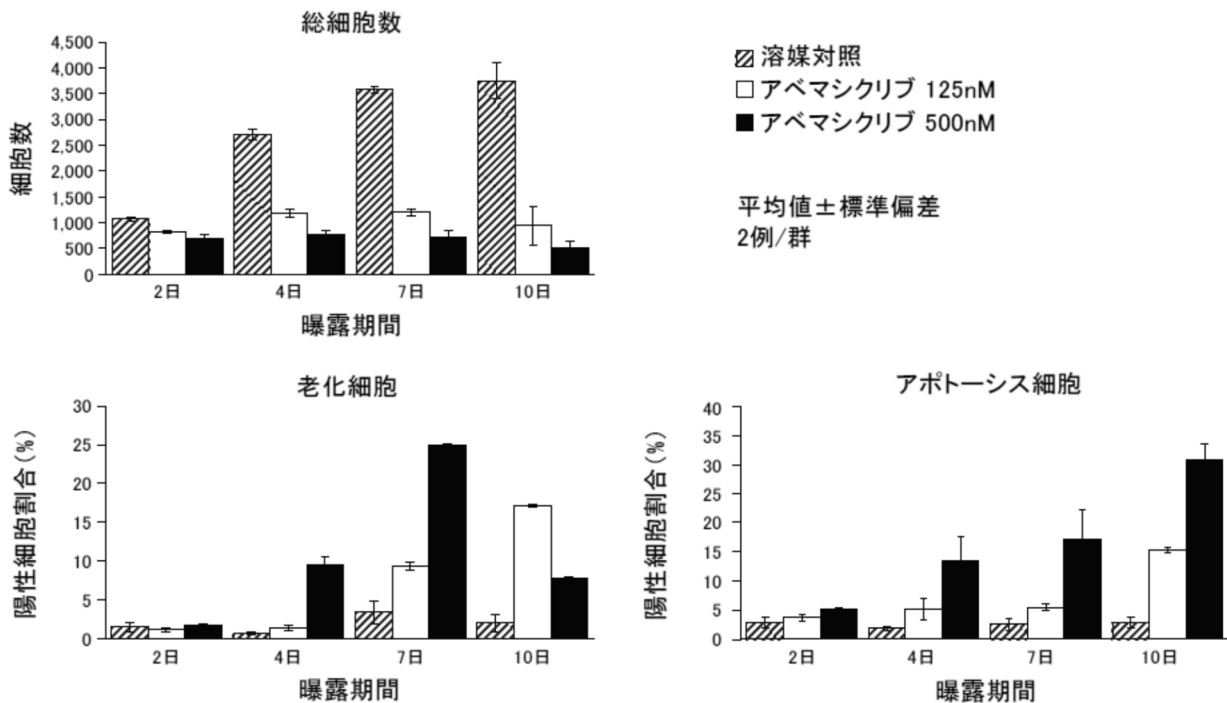
③ 細胞老化及びアポトーシスの誘導⁴⁾

ヒト乳癌由来細胞株を 500 nM アベマシクリブメシル酸塩存在下で 8 日間培養後、細胞老化マーカーである老化関連 β -ガラクトシダーゼ(SA- β -gal)活性を測定した。ER 陽性かつ Rb 陽性の MCF-7、T47-D 及び ZR-75-1 ではそれぞれ 48%、58%及び 41%の細胞が SA- β -gal 陽性を示した。一方、ER 陰性かつ Rb 陰性の MDA-MB-468 では、SA- β -gal 陽性細胞は検出されなかった。アベマシクリブは乳癌の細胞老化を誘導し、その作用の発現に ER 又は Rb(もしくは両者)が必要であることが示唆された。

さらに、ER 陽性のヒト乳癌由来細胞株 (MCF-7 及び MDA-MB-361) をアベマシクリブ存在下で倍化時間の 3 倍の時間培養した結果、アポトーシスマーカーであるアネキシン V 陽性細胞数が濃度依存的に増加した。

ヒト乳癌由来細胞株 MCF-7 をアベマシクリブ存在下で細胞倍化時間の 1、2、3.5 及び 5 倍の時間 (それぞれ 2、4、7 及び 10 日間) 培養後、総細胞数、老化細胞数及びアポトーシス細胞数を測定した。老化及びアポトーシスはそれぞれ β -ガラクトシダーゼ及び TUNEL 染色で検出した。溶媒対照群では総細胞数が経時的に増加したのに対し、125 及び 500 nM アベマシクリブ群では総細胞数の顕著な増加はみられず、培養を継続することで総細胞数は減少した。倍化時間の 1 倍ではアベマシクリブによる顕著なアポトーシスの誘導は認められなかったことから、試験初期に総細胞数が溶媒対照群よりも低値を示したのは細胞増殖の停止が主な要因と考えられる。倍化時間の 2 倍以上では、アベマシクリブの濃度及び培養時間に依存的な細胞老化及びアポトーシスの誘導が認められた。500 nM アベマシクリブ群において、倍化時間の 5 倍で老化細胞数の割合は減少したが、これはアポトーシス細胞数の割合の増加による相対的な変化と考えられる。これらの結果を踏まえると、乳癌に対するアベマシクリブの作用は時間依存的と考えられる。すなわち、培養初期には細胞周期の阻害により細胞増殖が停止するのにに対し、培養を継続することで細胞老化による不可逆的な細胞増殖の停止が誘導され、更に長時間の培養ではアポトーシスが誘導されると考えられる。

MCF-7 における経時的な細胞増殖の阻害並びに細胞老化及びアポトーシスの誘導



溶媒=ジメチルスルホキシド (DMSO)

④ 細胞代謝の阻害

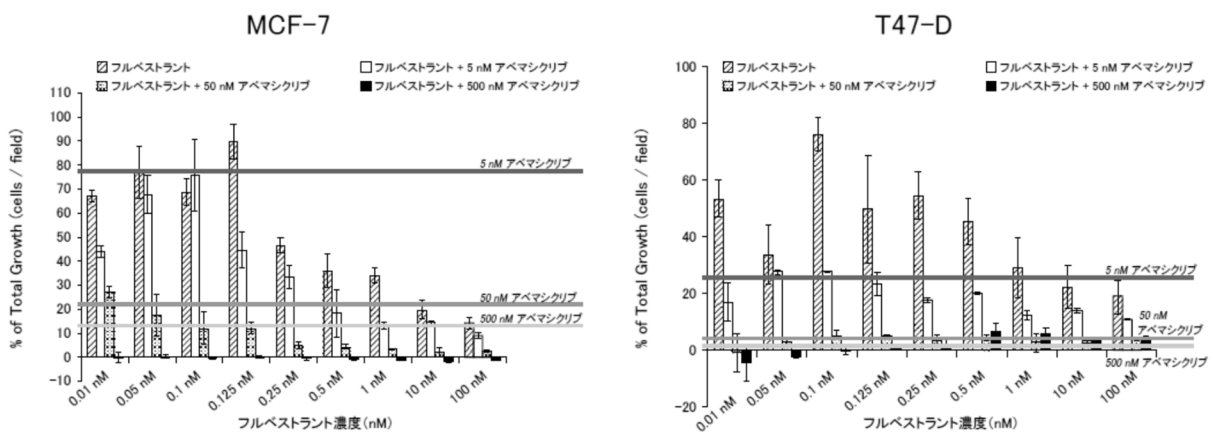
ヒト乳癌由来細胞株 MCF-7 を用い、グルタミン依存的な細胞の増殖及び生存に対するアベマシクリブの影響を明視野顕微鏡で観察し、評価した。アベマシクリブ含有完全培地又はアベマシクリブ非含有グルタミン欠乏培地では、ヒト乳癌由来細胞株 MCF-7 の増殖は抑制され、アベマシクリブ含有グルタミン欠乏培地では細胞数が減少し、細胞死の誘導が示された。

また、MCF-7 を 500 nM アベマシクリブ存在下で 6 日間培養したとき、トリカルボン酸(TCA) サイクル中間代謝物である α -ケトグルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、乳酸及びピコハク酸の細胞内濃度は溶媒対照群と比較してそれぞれ 87%、88%、78%、70%及び 65%減少した。さらに、 α -ケトグルタル酸について濃度依存性を検討した結果、2、4 及び 6 日間培養時の EC₅₀ 値はそれぞれ 370、280 及び 730 nM であった。以上より、アベマシクリブはエネルギー産生に関わる細胞代謝を阻害し、細胞死を誘導すると考えられた。

4) 内分泌療法併用時のアベマシクリブの作用

ER 陽性のヒト乳癌由来細胞株 MCF-7 及び T47-D をアベマシクリブメシル酸塩 5~500 nM、フルベストラント 0.01~100 nM 又は両薬の存在下で 6 日間培養後、細胞核を染色して細胞数を測定した。その結果、アベマシクリブによる ER α 発現量の減少作用、細胞周期阻害作用及び細胞増殖阻害作用がフルベストラントの併用により増強された。

MCF-7 及び T47-D における細胞増殖の阻害(フルベストラントとの併用)



溶媒(DMSO)対照と比較した視野あたりの細胞増殖率の平均値 ± 標準誤差
横線はアベマシクリブ単薬存在下における細胞増殖率

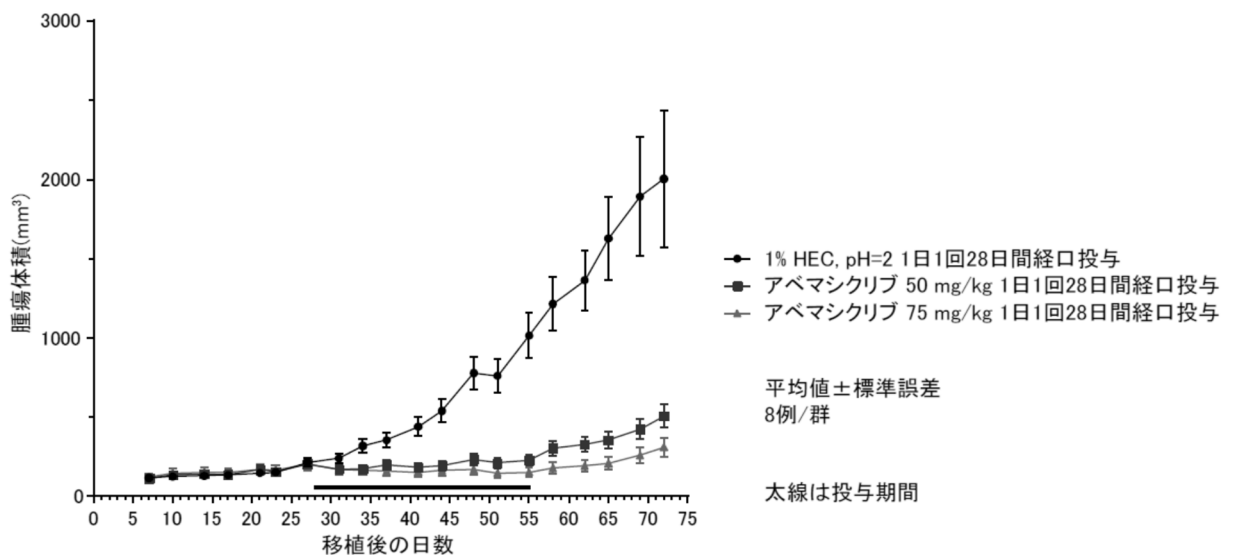
2. In vivo 試験

1) アベマシクリブ単剤の抗腫瘍効果^{注)}

① ER 陽性乳癌の異種移植腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果

ヒト乳癌患者由来細胞株 ZR-75-1 を皮下移植したマウスにアベマシクリブメシル酸塩を 1 回 50 及び 75 mg/kg の用量で 1 日 1 回、28 日間経口投与したとき、腫瘍体積は用量依存的に減少した。28 日間投与後、50 及び 75 mg/kg 群の $\Delta T/C$ [溶媒対照群に対する被験薬投与群の腫瘍体積変化量の比]はそれぞれ 2.5%及び-26.3%であり、75 mg/kg 群で腫瘍退縮が認められた。両群において、腫瘍体積の減少は溶媒対照群と比較して統計学的に有意であった($p < 0.001$ 、二元配置反復測定分散分析)。病勢コントロール率(SD+PR+CR)は 50 mg/kg 群で 63%(SD:1/8 例、PR:4/8 例)、75 mg/kg 群で 100%(SD:3/8 例、PR:5/8 例)であった。

ZR-75-1 モデルにおける腫瘍増殖抑制

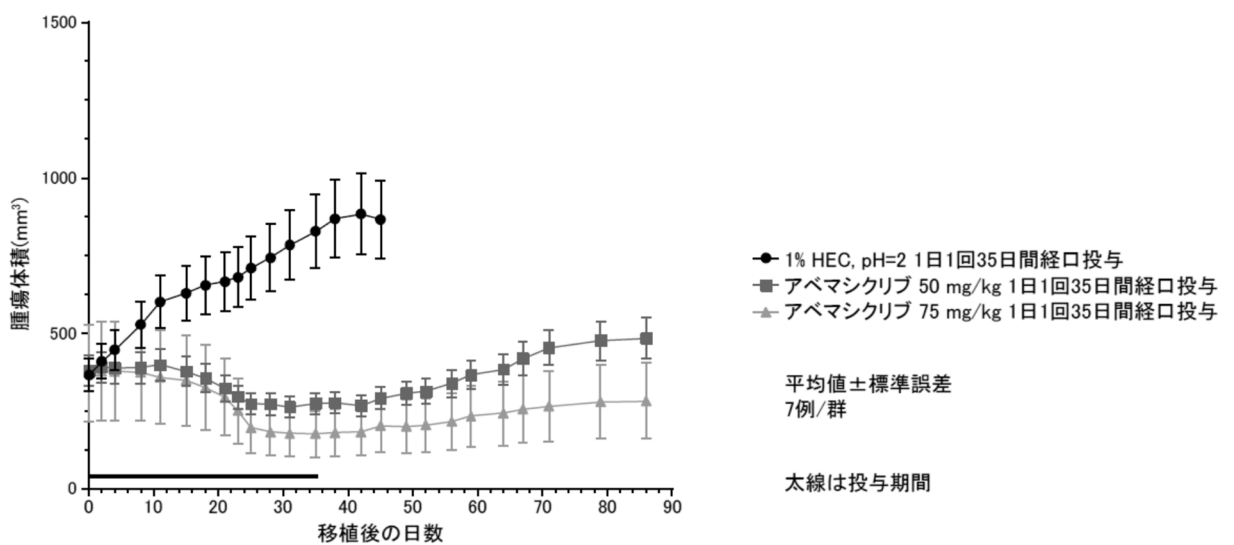


HEC = ヒドロキシエチルセルロース

ZR-75-1 モデルマウスにアベマシクリブメシル酸塩を 1 回 50 及び 75 mg/kg の用量で 1 日 1 回、5 日間経口投与した結果、両用量群で pRb、細胞周期マーカーである TopoII α 及びリン酸化ヒストン H3 (pHH3) の顕著な阻害が認められた。一方、CDK9 の基質である pCTD 及び MCL1 は阻害されず、アベマシクリブの抗腫瘍効果は CDK4 及び 6 阻害に基づき、CDK9 阻害は関与しないことが示された。さらに、S 期及び G2/M 期への細胞周期の進行に必要な遺伝子群[CCNE1(サイクリン E1)、MCM7、CDKN2C(p18)、PTEN、AURA(Aurora A)、CCNB1(サイクリン B1)、FOXM1、RRM2(リボヌクレオチドレダクターゼサブユニット M2)、MKI67(Ki67)及び TOPO2A(TopoII α)]の mRNA 発現は、50 及び 75 mg/kg 群で顕著に減少した。

MCF-7 の異種移植腫瘍モデルマウスにアベマシクリブメシル酸塩を 1 回 50 及び 75 mg/kg の用量で 1 日 1 回、35 日間経口投与した結果、腫瘍体積は用量依存的に減少した。35 日間投与後、50 及び 75 mg/kg 群の $\Delta T/C$ はそれぞれ -25.9% 及び -52.1% であり、両群で腫瘍退縮が認められた。両群において、腫瘍体積の減少は溶媒対照群と比較して統計学的に有意であった ($p \leq 0.001$ 、二元配置反復測定分散分析)。病勢コントロール率 (SD+PR+CR) は 50 mg/kg 群で 100% (SD: 2/7 例、PR: 5/7 例)、75 mg/kg 群で 100% (PR: 6/7 例、CR: 1/7 例) であり、特に 75 mg/kg 群の奏効率 (PR+CR) は 100% であった。また、75 mg/kg 群では、最終投与の約 5 週間後まで腫瘍退縮が持続した。

MCF-7 モデルにおける腫瘍増殖抑制

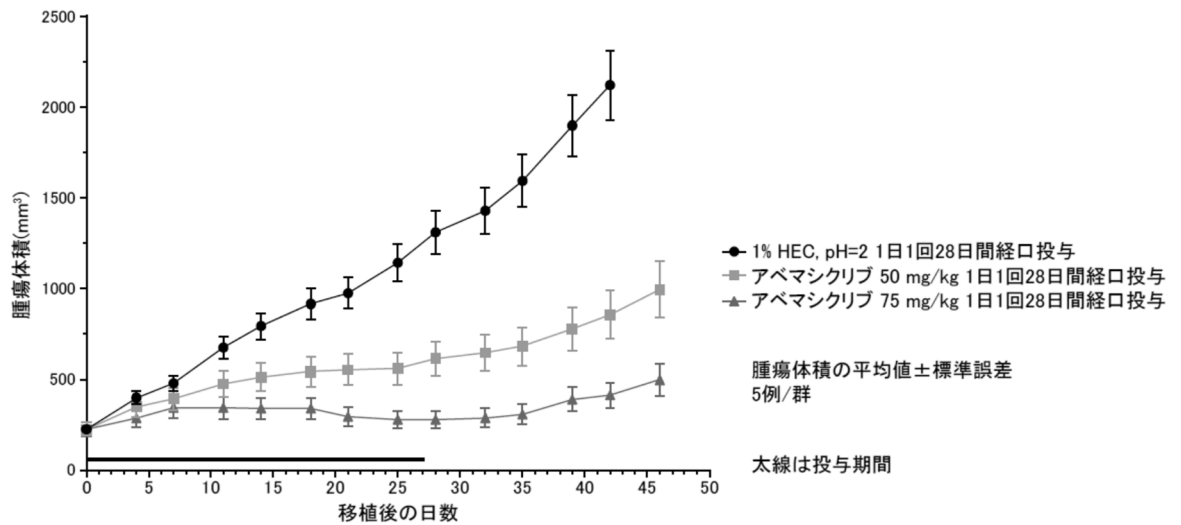


HEC = ヒドロキシエチルセルロース

② ESR1 遺伝子変異により内分泌療法に対する耐性を獲得した乳癌モデルにおける抗腫瘍効果

ER α の Y537S 変異を有するヒト乳癌患者由来腫瘍組織片 ST941/Hi の異種移植腫瘍モデルマウスにアベマシクリブメシル酸塩 1 回 50 及び 75 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間経口投与した結果、腫瘍体積は用量依存的に減少した。28 日間投与後、50 及び 75 mg/kg 群の $\Delta T/C$ はそれぞれ 35.8% 及び 4.8% であり、75 mg/kg 群で腫瘍増殖はほぼ完全に抑制された。両群において、腫瘍体積の減少は溶媒対照群と比較して統計学的に有意であった ($p \leq 0.003$ 、二元配置反復測定分散分析)。病勢コントロール率 (SD+PR+CR) は 50 mg/kg 群で 20% (SD: 1/5 例)、75 mg/kg 群で 100% (SD: 4/5 例、PR: 1/5 例) であった。

ESR1 遺伝子変異を有する ST941/HI モデルにおける腫瘍増殖抑制

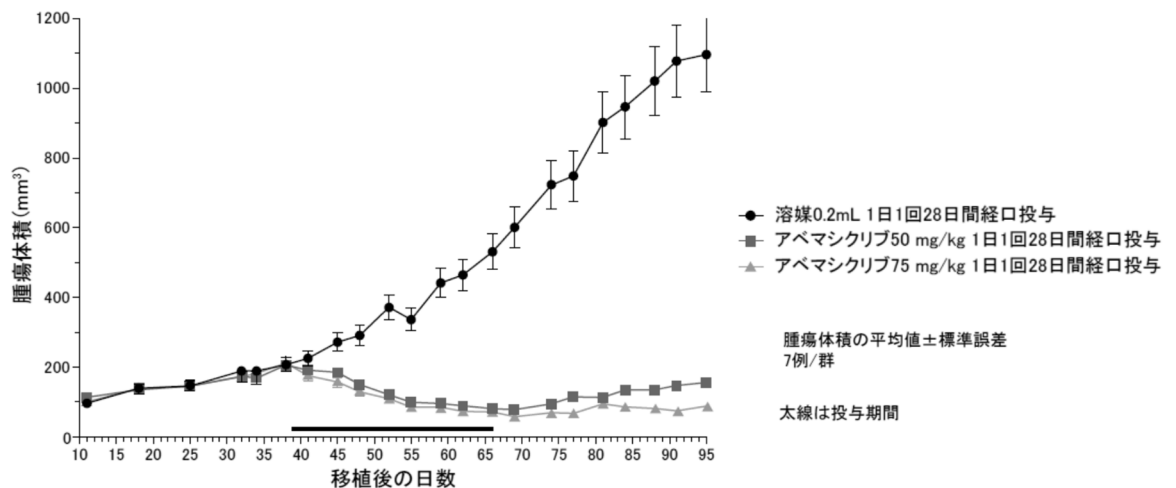


HEC = ヒドロキシエチルセルロース

③ サイクリン D を高発現する乳癌モデルにおける抗腫瘍効果

ER 陰性のヒト乳癌由来細胞株で、サイクリン D1 を高発現する MDA-MB-453 の異種移植腫瘍モデルマウスにアベマシクリブメシル酸塩 1 回 50 及び 75 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間経口投与した結果、両用量群で顕著な腫瘍退縮が認められた。28 日間投与後の 50 及び 75 mg/kg 群の $\Delta T/C$ はそれぞれ -60.9% 及び -65.8% であり、両群ともに腫瘍体積の減少は溶媒対照群と比較して統計学的に有意であった ($p < 0.001$ 、二元配置反復測定分散分析)。病勢コントロール率 (SD+PR+CR) は、50 及び 75 mg/kg 群でいずれも 100% (PR: 7/7 例) であった。また、両群において腫瘍退縮は最終投与 (試験 66 日) から 3 週間以上持続し、試験 95 日における 50 及び 75 mg/kg 群の $\Delta T/C$ はそれぞれ -25.0% 及び -57.7% であった ($p < 0.001$ 、二元配置反復測定分散分析)。

エストロゲン受容体陰性かつサイクリン D1 高発現の MDA-MB-453 モデルにおける腫瘍増殖抑制



溶媒: 1% ヒドロキシエチルセルロースを含む 25 mM リン酸緩衝液 (pH=2)

注)評価方法

抗腫瘍効果は、溶媒対照群に対する被験薬投与群の腫瘍体積変化量の比(ΔT/C)を用いて評価した。

$$\Delta T/C (\%) = \Delta T / \Delta C \times 100 \quad [\Delta T \text{ が負(腫瘍退縮)の場合、} \Delta T / T_{\text{initial}} \times 100]$$

ΔC = 溶媒対照群の平均腫瘍体積のベースラインからの変化量

ΔT = 被験薬投与群の平均腫瘍体積のベースラインからの変化量

T_{initial} = 被験薬投与群のベースラインの平均腫瘍体積

腫瘍体積の統計学的解析には二元配置反復測定分散分析を用いた。ベースラインから 20%以上の腫瘍体積の増加を PD(進行)、0%以上 20%未満の増加を SD(安定)、80%以下の減少を PR(部分奏効)、80%超の減少を CR(完全奏効)と定義し、病勢コントロール率(SD+PR+CR)又は全奏効率(PR+CR)で抗腫瘍効果を判定した。

2) 内分泌療法と併用時の抗腫瘍効果^{注)}

① ER 陽性乳癌の異種移植腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果

Luminal 型の ER 陽性/HER2 陰性乳癌である MCF-7 及び T47-D の異種移植腫瘍モデルマウスを用い、アベマシクリブと内分泌療法(4-ヒドロキシタモキシフェン(HT)又はフルベストラント)との併用投与による抗腫瘍効果を評価した。

MCF-7 モデルにアベマシクリブを 4-HT 又はフルベストラントと併用投与したとき、最終投与時点において腫瘍退縮が認められ、併用群の腫瘍体積は溶媒対照群と比較して有意に減少した。併用群において、各単独群と比較して統計学的に有意な抗腫瘍効果の増強は認められなかったが、投与期間終了後も腫瘍増殖抑制が持続し、最終投与の 50 日後の腫瘍体積は単独群と比較して併用群で顕著に減少した。

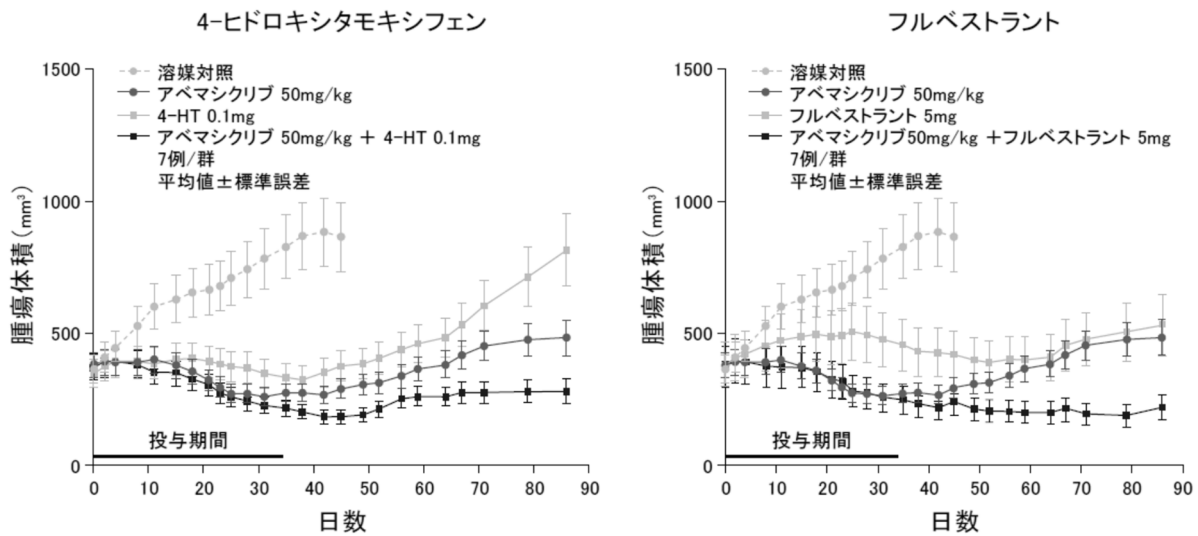
MCF-7 モデルにおける腫瘍増殖抑制

	アベマシクリブ 単独群	4-HT投与		フルベストラント投与	
		4-HT 単独群	アベマシクリブ 併用群	フルベストラント 単独群	アベマシクリブ 併用群
最終投与時点 でのΔT/C	-25.9%	-10.1%	-41.3%*	18.3%	-33.6%*
病勢 コントロール率	100% (SD:2/7例、 PR:5/7例)	71% (SD:1/7例、 PR:4/7例)	100% (PR:6/6例)	43% (SD:1/7例、 PR:2/7例)	100% (SD:1/7例、 PR:6/7例)

アベマシクリブメシル酸塩(1回50 mg/kg 1日1回経口投与)と、4-HT(1回0.1 mg 5日間腹腔内投与-2日間休薬を1サイクルとする)又はフルベストラント(1回5 mg 週1回皮下投与)を35日間、単独投与又は併用投与した。

*: p<0.001(二元配置反復測定分散分析、溶媒対照との比較)

MCF-7 モデルにおける腫瘍増殖抑制



溶媒: 1%ヒドロキシエチルセルロースを含む25 mMリン酸緩衝液 (pH=2)

T47-D の異種移植腫瘍モデルマウスにおいて、アベマシクリブメシル酸塩単独投与により腫瘍体積は用量依存的に減少し、75 mg/kg 群で腫瘍退縮が認められた。同モデルにアベマシクリブを 4-HT 又はフルベストラントと併用投与したとき腫瘍退縮が認められ、腫瘍体積の減少は、溶媒対照群及び各単独群と比較して統計学的に有意であった。また併用群ではアベマシクリブ単独群と比較して PR 例の増加が認められ、抗腫瘍効果の増強が示された。

T47-D モデルにおける腫瘍増殖抑制

	アベマシクリブ単独群		4-HT投与		フルベストラント投与	
	50 mg/kg	75 mg/kg	4-HT 単独群	アベマシクリブ 50 mg/kg 併用群	フルベストラント 単独群	アベマシクリブ 50 mg/kg 併用群
最終投与時点での $\Delta T/C$	3.5%*	-14.9%*	36.3%*	-42.9%*#†	2.2%*	-37.8%*#†
病勢コントロール率	100% (SD: 4/7例、PR: 3/7例)	100% (SD: 2/6例、PR: 4/6例)	20% (PR: 1/5例)	100% (PR: 7/7例)	86% (SD: 2/7例、PR: 4/7例)	100% (PR: 7/7例)

アベマシクリブメシル酸塩(1回50又は75 mg/kg 1日1回経口投与)、4-HT(1回0.1 mg 5日間腹腔内投与-2日間休薬を1サイクルとする)又はフルベストラント(1回5 mg 週1回皮下投与)を29日間、単独投与又は併用投与した。アベマシクリブ75 mg/kg群の1例は著しい体重減少のため、投与期間中に安楽殺した。4-HT群の2例は試験48及び51日目に死亡発見された。

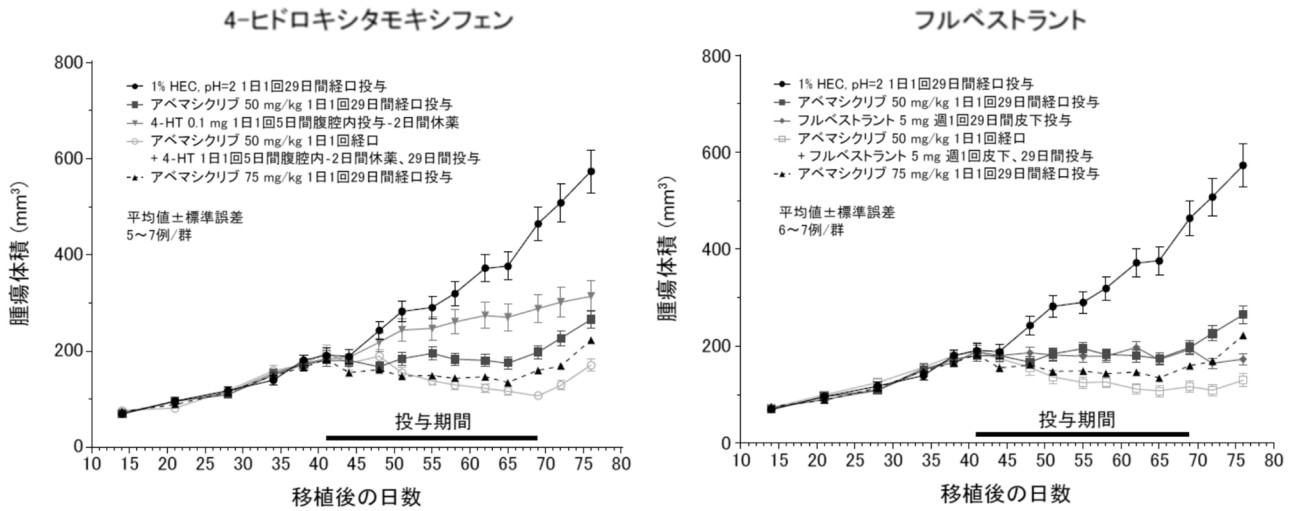
*: $p < 0.001$ (二元配置反復測定分散分析、溶媒対照との比較)

#: $p < 0.001$ (二元配置反復測定分散分析、アベマシクリブ単独群との比較)

†: $p < 0.001$ (二元配置反復測定分散分析、4-HT単独群との比較)

‡: $p < 0.001$ (二元配置反復測定分散分析、フルベストラント単独群との比較)

T47-D モデルにおける腫瘍増殖抑制



② ESR1 遺伝子変異により内分泌療法耐性を獲得した乳癌モデルにおける抗腫瘍効果

ER α の Y537S 変異を有するヒト乳癌患者由来 ST941/HI 腫瘍組織片の異種移植腫瘍モデルマウスにアベマシクリブメシル酸塩及びフルベストラントを 28 日間、各単独投与又は併用投与した。フルベストラント単独群における腫瘍体積の減少は限定的で、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な差は認められなかったが、併用群では腫瘍増殖がほぼ完全に抑制され、溶媒対照群並びに各単独群と比較して統計学的に有意であった。また、併用群では最終投与の約 2 週間後まで腫瘍増殖抑制が持続した。

ESR1 遺伝子変異により内分泌療法に耐性を獲得した乳癌モデルにおいて、アベマシクリブとの併用投与によりフルベストラントに対する感受性が回復した。

ESR1 変異を有する乳癌 ST941/HI モデルにおける腫瘍増殖抑制(フルベストラントとの併用)

	アベマシクリブ 単独群	フルベストラント 単独群	アベマシクリブ/ フルベストラント 併用群
最終投与時点での $\Delta T/C$	35.8%†	74.5%	0.6%*#¶
病勢コントロール率	20% (SD:1/5例)	0% (PD:7/7例)	80% (SD:2/5例、 PR:2/5例)

アベマシクリブメシル酸塩(1回50 mg/kg 1日1回経口投与)、フルベストラント(1回5 mg 週1回皮下投与)を28日間、単独投与又は併用投与した。

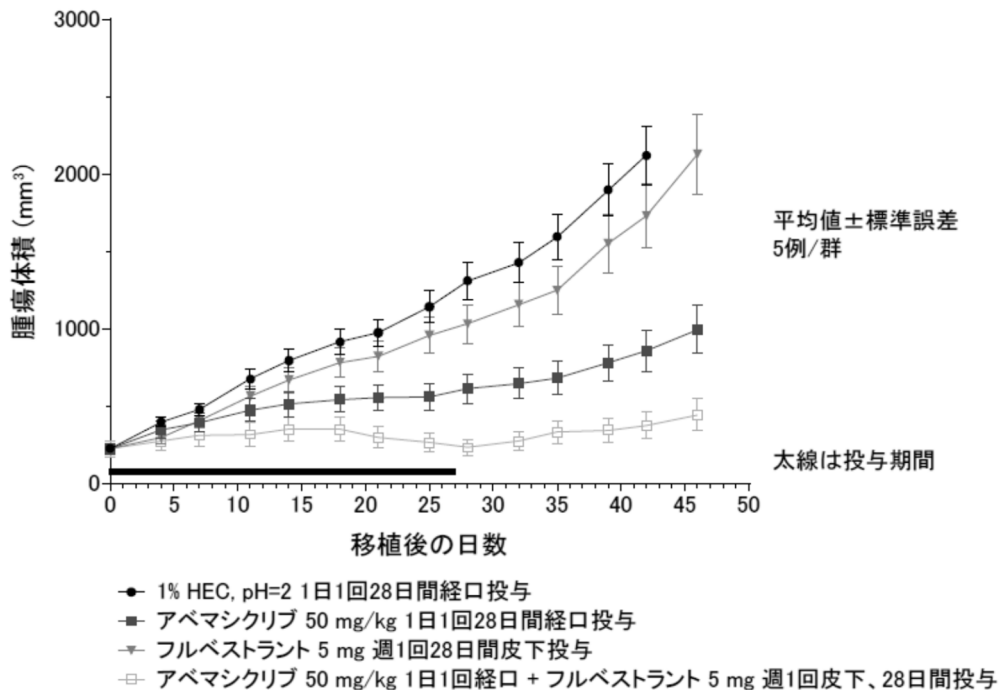
*: p<0.001(二元配置反復測定分散分析、溶媒対照との比較)

#: p<0.001(二元配置反復測定分散分析、アベマシクリブ単独群との比較)

¶: p<0.001(二元配置反復測定分散分析、フルベストラント単独群との比較)

†: p \leq 0.003(二元配置反復測定分散分析、溶媒対照との比較)

ESR1 変異を有する乳癌 ST941/HI モデルにおける腫瘍増殖抑制(フルベストラントとの併用)



注)評価方法は 46 ページ参照

3. 臨床薬理試験

1) 癌患者における細胞周期阻害作用(外国人における成績)⁵⁾

海外第I相臨床試験(JPBA 試験)の特定癌腫^{注)}を対象とした拡大フェーズ(パートB、C、D、E、F及びG)において、投与前及び投与後 4 時間に、細胞周期バイオマーカー測定用の毛包、皮膚及び腫瘍検体を採取した。測定対象のバイオマーカーは、網膜芽細胞腫タンパク質(retinoblastoma protein:Rb)総量、リン酸化網膜芽細胞腫タンパク質(phosphorylated retinoblastoma protein:pRb)及びトポイソメラーゼ II α (topoisomerase II alpha:topoII α)とし、免疫組織学的手法を用いて発現量を算出した。本剤 1 回 150~200 mg^{注)}を 1 日 2 回投与したとき、pRb 及び topoII α の発現が阻害され、G1 期で細胞周期が停止した。試験方法は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照。

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

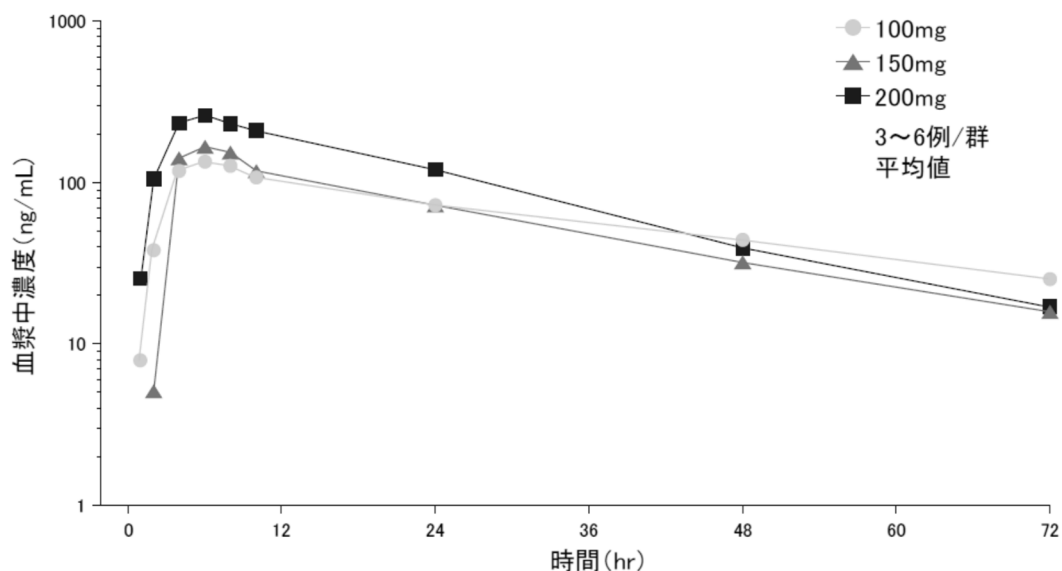
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時⁹⁾

日本人進行癌患者 12 例に本剤 100、150 及び 200 mg^{注)}を単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本剤 100、150 及び 200 mg^{注)}を単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移(平均値)



本剤 100、150 及び 200 mg^{注)}を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ(幾何平均値及び変動係数%)

	100 mg ^{注)}	150 mg	200 mg ^{注)}
例数	3	3	6
C _{max} (ng/mL)	127(51)	167(40)	214(87)
t _{max} ^a (hr)	5.93(5.92 – 7.98)	5.95(3.95 – 6.05)	4.97(3.95 – 5.95)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	6970、6450 ^b	4450(39)	5480(95)
CL/F(L/hr)	14.3、15.5 ^b	33.7(39)	36.5(95)
V _{SS} /F(L)	637、577 ^b	1120(41)	947(90)
t _{1/2} ^c (hr)	27.5、24.1 ^b	21.9(19.3 – 24.6)	16.3(14.2 – 22.6)

a: 中央値(範囲)

b: 個別値(N=2)

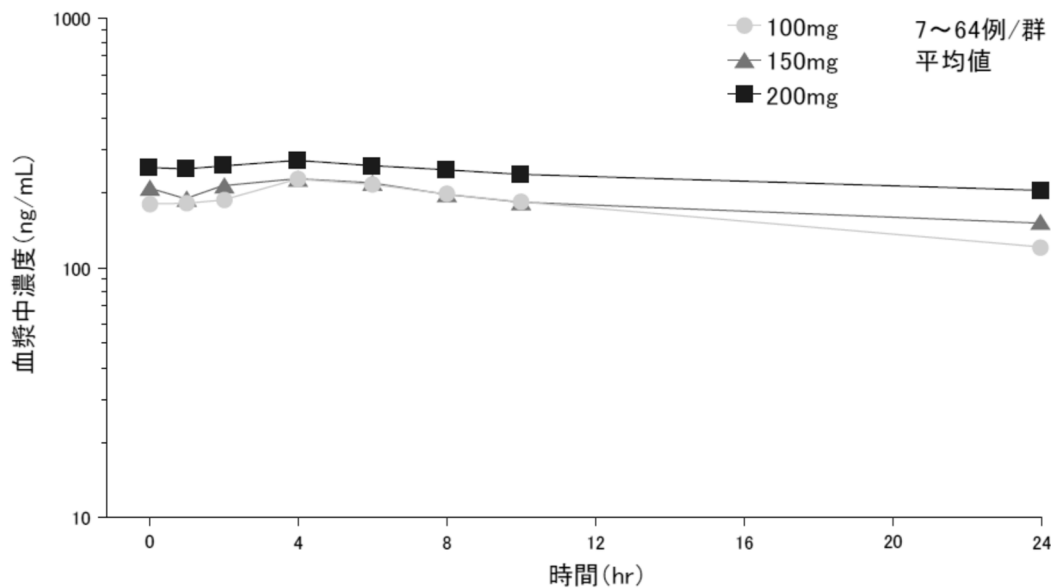
c: 幾何平均値(範囲)

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 反復投与時(外国人における成績)⁵⁾

進行癌患者 116 例に本剤 1 回 100、150 及び 200 mg^{注)}を 1 日 2 回反復経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。アベマシクリブの血漿中濃度は反復投与後 5 日で定常状態に到達した。

本剤 1 回 100、150 及び 200 mg^{注)}を 1 日 2 回反復経口投与後(第 1 サイクル第 28 日目)のアベマシクリブの血漿中濃度推移(平均値)



本剤 1 回 100、150 及び 200 mg^{注)}を 1 日 2 回反復経口投与後(第 1 サイクル第 28 日目)のアベマシクリブの薬物動態パラメータ(幾何平均値及び変動係数%)

	100 mg ^{注)} 1日2回	150 mg 1日2回	200 mg ^{注)} 1日2回
例数	7	64	45
C _{max,ss} (ng/mL)	240(52)	251(89)	305(77)
t _{max,ss} ^a (hr)	4.00(2.00 - 6.03)	3.97(0.00 - 10.15)	4.08(0.00 - 10.00)
AUC _{τ,ss} (ng·hr/mL)	2400(54)	2380 ^b (95)	3120 ^c (72)

a: 中央値(範囲) b: N=63 c: N=43

τ: 投与間隔(12時間)

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

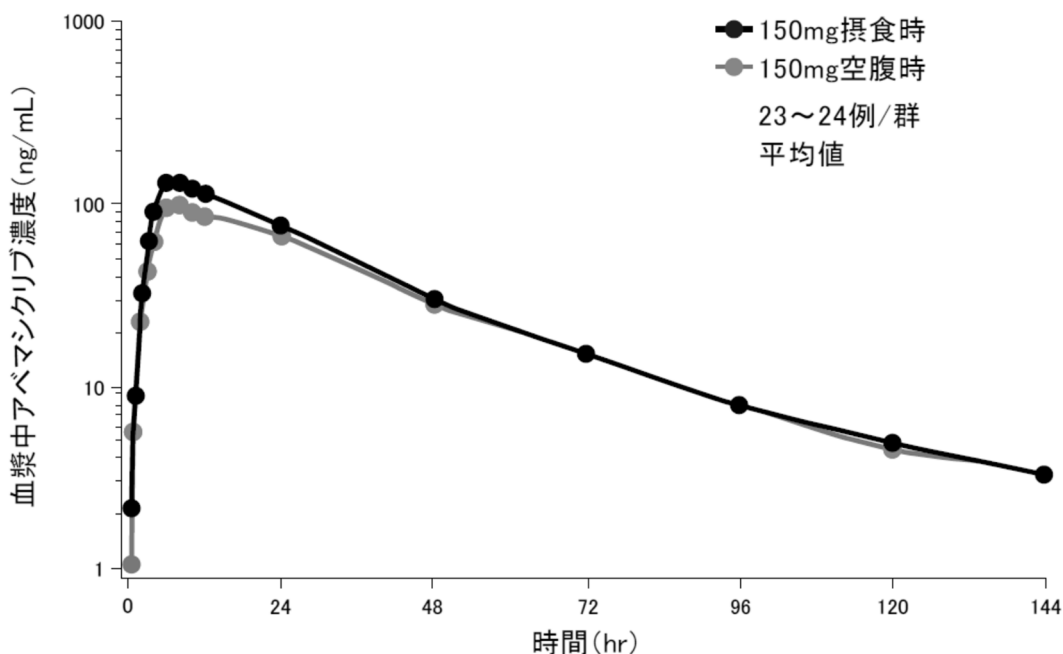
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響(外国人における成績)¹⁶⁾

健康成人 24 例に本剤 150 mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して、アベマシクリブの AUC_{0-∞}及び C_{max}の最小二乗幾何平均値はそれぞれ 13%及び 30%増加し、食事の影響による変化の

程度はアベマシクリブの治療濃度域の範囲内であった。また、 t_{max} の中央値は摂食時と空腹時で同程度であった。

本剤 150 mg を摂食時及び空腹時に単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移



本剤 150 mg を摂食時及び空腹時に単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ

	幾何平均値(変動係数%)	
	摂食時	空腹時
例数	23	24
C_{max} (ng/mL)	130(44)	99.6(36)
t_{max}^a (hr)	8.00(4.00 - 10.00)	8.00(6.00 - 24.00)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	4170(49)	3590(45)
CL/F(L/hr)	36.0(49)	41.8(45)
V_{SS}/F (L)	1290(42)	1610(38)
$t_{1/2}^b$ (hr)	27.2(18.1 - 47.7)	28.1(18.6 - 50.6)

a: 中央値(範囲) b: 幾何平均値(範囲)

本剤 150 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態に対する食事の影響

	群	例数	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 摂食時/空腹時 (90%信頼区間)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	空腹時	24	3588	1.13(1.05 - 1.22)
	摂食時	23	4060	
C_{max} (ng/mL)	空腹時	24	99.6	1.30(1.20 - 1.40)
	摂食時	23	129	

2) 併用薬の影響

① クラリスロマイシン(外国人における成績)¹⁷⁾

進行又は転移性癌患者 26 例にクラリスロマイシン(500 mg 1 日 2 回反復)投与後、本剤 50 mg^{注)}を単回経口投与したとき、アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ は非併用例と比較して約 3.4 倍増加し、総活性物質の $AUC_{0-\infty}$ は 2.2 倍増加した。

② リファンピシン(外国人における成績)¹⁸⁾

健康成人 24 例にリファンピシン(600 mg 1 日 1 回反復)投与後、本剤 200 mg^{注)}を単回経口投与したとき、総活性物質の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は非併用例と比較してそれぞれ約 77%及び約 45%減少した。

③ メトホルミン(外国人における成績)¹⁹⁾

健康成人 36 例に本剤 400 mg^{注)}を単回経口投与後、メトホルミン(腎トランスポーターOCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質)1000 mg を単回経口投与したとき、メトホルミンの $AUC_{0-\infty}$ は非併用例と比較して 37%増加した。

④ 内分泌療法剤(外国人における成績)

乳癌患者を対象とした臨床試験において、本剤とフルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン又はタモキシフェンとの併用において、明らかな薬物動態学的相互作用は認められなかった。

⑤ CYP 基質に対する本剤の影響(外国人における成績)

進行又は転移性癌患者 44 例に本剤 200 mg を 1 日 2 回で反復投与したとき、カフェイン、S-ワルファリン、デキストロメトルファン、又はミダゾラムの曝露量(AUC 及び C_{max})に変化は認められず、CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、又は CYP3A 活性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

アベマシクリブ、M2 及び M20 の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析により算出した。

母集団薬物動態解析では、腸から肝臓への 0 次吸収及び吸収に飽和がある複数のトランジットコンパートメントを伴う 2 コンパートメントからなる Mechanistic モデルを用いて解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人における成績)²⁰⁾

アベマシクリブは主に肝代謝により消失する。母集団薬物動態解析の結果、癌患者でのアベマシクリブの肝クリアランスの幾何平均値は 21.8 L/h(変動係数:39.8%)であり、消失半減期の幾何平均値は 24.8 時間(変動係数:52.1%)であった。M2 及び M20 の消失半減期の幾何平均値はそれぞれ 19.3 時間及び 17.5 時間であった。

(5) 分布容積

(日本人及び外国人における成績)

母集団薬物動態解析の結果、癌患者でのアベマシクリブの分布容積の幾何平均値は約 723 L(変動係数:68%)であった。

(6) その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

「VII. 2. (1) 解析方法」の項参照。

(2) パラメータ変動要因

癌患者 890 例及び健康被験者 104 例(男性 135 例、女性 859 例、年齢 24~91 歳、体重 36~175 kg)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、年齢、性別及び体重はアベマシクリブの曝露量に影響を及ぼさなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ(外国人における成績)²¹⁾

健康成人 8 例に本剤 200 mg^{注)}を単回経口投与後、^[13C₆]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときのアベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティは 45%(90%信頼区間:40~51%)であった。

本剤 200 mg^{注)}を単回経口投与及び^[13C₆]アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときの
アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティの統計解析の結果

	投与経路	例数	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)	最小二乗幾何平均値の比 経口/静脈内 (90%信頼区間)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL/mg)	経口	8	18.7(15.5 - 22.4)	0.448(0.395 - 0.508)
	静脈内	8	41.6(34.6 - 50.1)	

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

癌患者において、アベマシクリブ並びに活性代謝物である M2 及び M20 の脳脊髄液中濃度は血漿中非結合型濃度と同程度であった。アベマシクリブ、M2 及び M20 は血液－脳関門を通過することが示唆された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

アベマシクリブがヒトの胎盤を通過するか、又はヒトの母乳中に排泄されるかは不明であるが、本剤及び活性代謝物である N-脱エチル体 (M2) は BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性はある。胎盤通過性又は乳汁移行を評価する非臨床試験は実施していない。

<参考>ラット

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、4 mg/kg 以上の群で骨格及び心血管系の変異及び奇形の発現率が増加し、催奇形性が認められた。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(3) 乳汁への移行性

「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照。

(4) 髄液への移行性

「VII. 5. (1) 血液－脳関門通過性」の項参照。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro* における成績)²²⁾

アベマシクリブのヒト血漿蛋白結合率は高く(平均値: 約 96~98%)、152~5066 ng/mL までの濃度範囲では濃度依存性は見られなかった。アベマシクリブは、血清アルブミン及び α 1-酸性糖蛋白質と結合する。アベマシクリブと同程度の活性を有する主要代謝物である N-脱エチル体 (M2)、水酸化 N-脱エチル体 (M18) 及び水酸化体 (M20) のヒト血漿蛋白結合率も高く、約 89~94%であった。

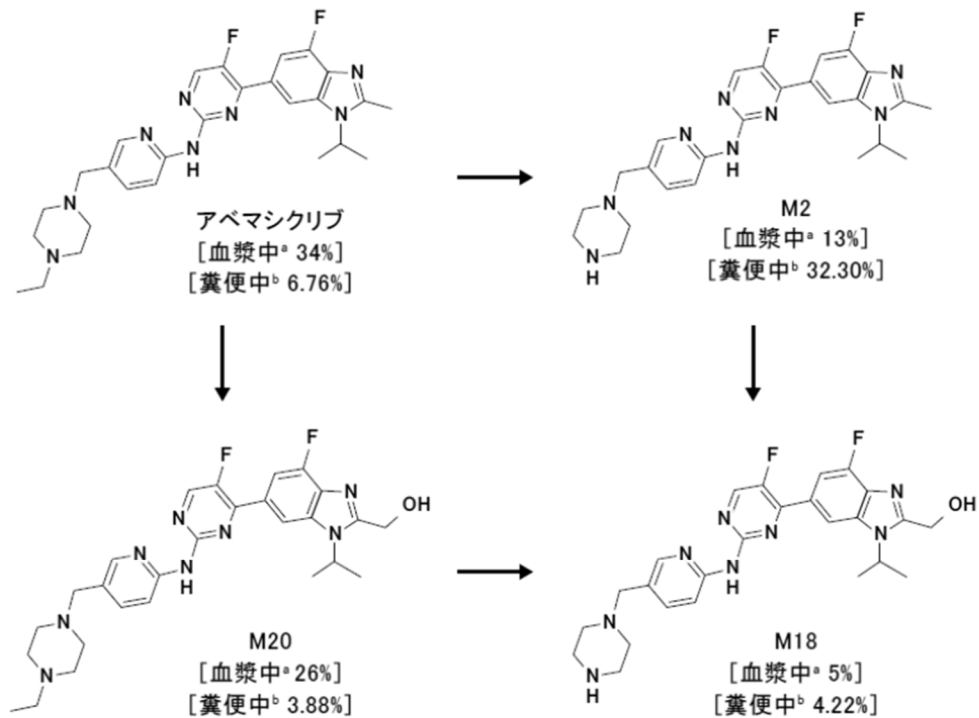
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(*in vitro* 及び外国人における成績)^{20,23)}

アベマシクリブは主として CYP3A により代謝され、主な代謝経路は、代謝物 M2 を産生する経路である。その他の代謝物として、M20、M18 及び酸化体 (M1) が認められた(*in vitro* における成績)²²⁾。

[¹⁴C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したときの代謝経路(外国人における成績)²⁰⁾



^a 健康成人に [¹⁴C]-アベマシクリブ 150mg を単回経口投与したときの AUC_{0-∞} (0時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積) から算出した血漿中総放射能に対する割合

^b 健康成人に [¹⁴C]-アベマシクリブ 150mg を単回経口投与したときの投与量に対する糞便中の割合

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率
主として CYP3A

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
(*in vitro* 及び外国人における成績)

健康成人 6 例に [¹⁴C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与後の AUC に基づくアベマシクリブ及び活性代謝物の血漿中での存在量は、アベマシクリブ (34%)、M2 (13%)、M18 (5%) 及び M20 (26%) であった (外国人における成績)²⁰⁾。

代謝物 M2、M18 及び M20 は、アベマシクリブと同等の CDK4 及び 6 阻害作用を有し、ヒト乳癌由来細胞株においてアベマシクリブと同程度の効力で細胞周期及び細胞増殖を阻害し、細胞老化の誘導を示した (*in vitro* における成績)。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(外国人における成績)²⁰⁾

健康成人 6 例に^[14C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与後 336 時間までに、投与量の約 81%が糞便中に排泄され、約 3.4%が尿中に排泄された。糞便中に検出された放射能のほとんどは代謝物であり、未変化体は 10%未満であった。活性代謝物はそのまま排泄されるか、さらに代謝を受けて排泄された。

(2) 排泄率

「VII. 7. (1) 排泄部位及び経路」の項参照。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

(*in vitro* 及び外国人における成績)

*In vitro*において、アベマシクリブ及びその主活性代謝物である M2 及び M20 は腎トランスポーターOCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤であることが示された。アベマシクリブは *in vivo*において、内因性クレアチニン等これら腎トランスポーターの基質と薬物相互作用を示す可能性が考えられた。臨床試験において、本剤投与開始後に血清クレアチニン濃度の上昇が認められ、投与期間中持続することが報告されている。(「VIII. 9. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照)

また、*in vitro*において、アベマシクリブは P-gp 及び BCRP を阻害する²³⁾ため、治療域の狭いジゴキシン等の P-gp 及び BCRP の基質薬剤と併用した場合、薬物相互作用を示す可能性が考えられる。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

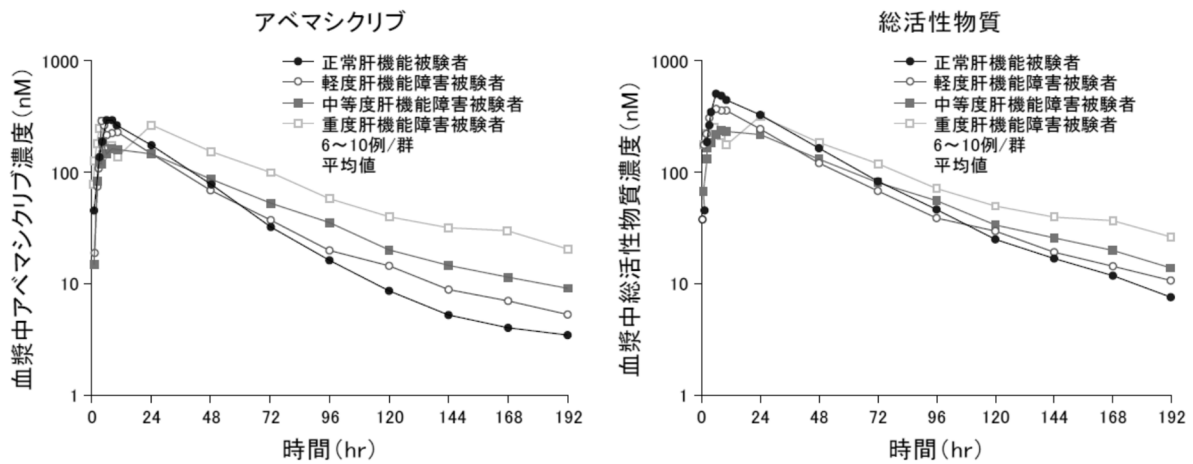
(重度の腎機能障害を有する被験者又は透析中の被験者のデータはない。)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者(外国人における成績)²⁴⁾

正常な肝機能を有する被験者、Child-Pugh 分類で定義された軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者に本剤 200 mg^{注)}を単回経口投与したとき、重度の肝機能障害を有する被験者 6 例では、正常な肝機能を有する被験者 10 例と比較して、総活性物質(アベマシクリブ、M2、M18 及び M20 の合算)の非結合型の曝露量(AUC)が 2.69 倍増加し、アベマシクリブの消失半減期は 24 時間から 55 時間へ延長した。一方、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者 9 例及び 10 例での曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同程度であった。

様々な重症度の肝機能障害を有する被験者に本剤 200 mg^{注)}を単回経口投与したときの
アベマシクリブ(左)と総活性物質(右)の血漿中濃度推移(算術平均値)



様々な重症度の肝機能障害を有する被験者に本剤 200 mg^{注)}を単回経口投与したときの
アベマシクリブの薬物動態パラメータ

	肝機能障害	例数	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)	最小二乗幾何平均値の比 肝機能障害/正常 (90%信頼区間)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	正常	10	4463(3383 - 5886)	0.958(0.641 - 1.43) 1.11(0.748 - 1.64) 2.09(1.33 - 3.28)
	軽度	9	4275(3193 - 5724)	
	中等度	10	4939(3744 - 6514)	
	重度	6	9307(6509 - 13306)	
C _{max} (ng/mL)	正常	10	133(100 - 176)	0.818(0.543 - 1.23) 0.632(0.425 - 0.940) 1.18(0.744 - 1.86)
	軽度	9	109(80.7 - 146)	
	中等度	10	83.9(63.3 - 111)	
	重度	6	156(109 - 225)	
t _{1/2} (hr)	正常	10	23.9(20.4 - 27.9)	1.39(1.10 - 1.74) 1.59(1.27 - 1.99) 2.30(1.78 - 2.98)
	軽度	9	33.1(28.1 - 39.1)	
	中等度	10	38.0(32.4 - 44.4)	
	重度	6	55.0(44.9 - 67.4)	

様々な重症度の肝機能障害を有する被験者に本剤 200 mg^{注)}を単回経口投与したときの
総活性物質の非結合型の薬物動態パラメータ

	肝機能障害	例数	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)	最小二乗幾何平均値の比 肝機能障害/正常 (90%信頼区間)
AUC _{0-∞,ub} (nM·hr)	正常	10	671(551 - 816)	1.16(0.872 - 1.54) 1.14(0.862 - 1.50) 2.69(1.91 - 3.78)
	軽度	9	778(633 - 957)	
	中等度	10	764(628 - 929)	
	重度	5	1805(1367 - 2382)	
C _{max,ub} (nM)	正常	10	16.4(13.0 - 20.6)	1.12(0.803 - 1.56) 0.736(0.532 - 1.02) 1.78(1.23 - 2.59)
	軽度	9	18.3(14.4 - 23.3)	
	中等度	10	12.0(9.58 - 15.2)	
	重度	6	29.2(21.7 - 39.3)	

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(2) 腎機能障害患者(外国人における成績)

アベマシクリブ及びその代謝物は腎臓からほとんど排泄されない。

母集団薬物動態解析において腎機能障害の影響を検討した結果、軽度(60 mL/min \leq CrCL<90 mL/min)及び中等度(30 mL/min \leq CrCL<60 mL/min)の腎機能障害はアベマシクリブの曝露量に影響を及ぼさなかった。

重度(CrCL<30 mL/min)の腎機能障害を有する患者、末期の腎疾患の患者、透析中の患者のデータは得られていない。

11. その他

活性代謝物の速度論的パラメータ

母集団薬物動態解析によるアベマシクリブ、M2 及び M20 の薬物動態パラメータの推定値を以下に示す。

本剤 200 mg^{注)}を癌患者(421 例)に単回投与したときの

アベマシクリブ、M2 及び M20 の薬物動態パラメータの推定値^{a)}(外国人における成績)

	幾何平均値(変動係数%)		
	アベマシクリブ	M2	M20
肝クリアランス ^{b)} (L/hr)	21.8(39.8)	21.5(54.3)	23.7(52.1)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	4420(58.6)	1790(71.6)	3240(74.7)
C _{max} (ng/mL)	123(77.1)	30.3(75.7)	48.8(83.0)
t _{1/2} (hr)	24.8(52.1)	19.3(65.4)	17.5(62.5)

a: JPBA試験⁵⁾、JPBB試験、JPBC試験⁹⁾、JPBE試験、JPBN試験(MONARCH 1試験)を含むメタアナリシス

b: M2とM20は見かけの肝クリアランス

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

本剤 150 mg 又は 200 mg^{注)}を乳癌患者に単回投与したときのアベマシクリブ、M2 及び M20 の

薬物動態パラメータの推定値[日本人を含む国際共同第 III 相試験(MONARCH 2 試験)⁶⁾における成績]

	幾何平均値(変動係数%)					
	150 mg群(N=326)			200 mg ^{注)} 群(N=142)		
	アベマシクリブ	M2	M20	アベマシクリブ	M2	M20
肝クリアランス ^{a)} (L/hr)	25.1(21.0)	18.3(49.9)	22.5(44.3)	26(25.7)	20.9(48.1)	25.8(43.3)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2960(32.2)	1640(70.2)	2870(69.6)	3580(39.5)	1820(72.0)	3020(72.8)
C _{max} (ng/mL)	123(59.9)	33.6(70.4)	59.3(78.7)	141(67.5)	40.2(73.9)	66.1(82.8)
t _{1/2} (hr)	17.5(46.0)	17.2(65.1)	14.0(62.5)	17.7(54.0)	16(73.6)	13(70.1)

a: M2とM20は見かけの肝クリアランス

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

本剤 150 mg を乳癌患者(322 例)に単回投与したときのアベマシクリブ、M2 及び M20 の

薬物動態パラメータの推定値[日本人を含む国際共同第 III 相試験(MONARCH 3 試験)^{7,8)}における成績]

	幾何平均値(変動係数%)		
	アベマシクリブ	M2	M20
肝クリアランス ^a (L/hr)	23 (26.7)	21.6 (50.4)	26 (46.4)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	3360 (36.6)	1290 (75.8)	2300 (74.4)
C _{max} (ng/mL)	125 (54.6)	26.8 (68)	45.7 (72)
t _{1/2} (hr)	20.3 (43)	16 (68.9)	13.3 (65.6)

a: M2とM20は見かけの肝クリアランス

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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。

1.2 本剤投与開始前に、胸部 CT 等の検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[8.2.1、9.1.1 参照]

1.3 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、動脈血酸素飽和度(SpO₂)の検査及び胸部 X 線検査の実施等、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、速やかに本剤を休薬し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部 CT 等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。本剤による間質性肺疾患と診断された場合は、本剤の投与を中止すること。[7.2、8.2.2、9.1.1、11.1.4 参照]

(解説)

1.1 本剤は、副作用に対して適切な処置を講ずるため、副作用発現による緊急時に十分対応できる医療施設において、癌治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与することが、適正使用の観点から必要である。

また、本剤投与にあたっては、患者又はその家族に対して本剤の治療による有効性のみならず、副作用等の危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報)について十分に患者指導を行い、同意を得てから投与を開始すること。

1.2、1.3 2018年11月30日の販売開始以降、市販直後調査中の2019年5月14日までの間に、本剤使用の手術不能又は再発乳癌患者において間質性肺疾患の重篤な症例が14例報告され、このうち3例は、死亡に至った症例として報告された[推定使用患者数約2,000人(販売開始から2019年5月14日まで)]。これにより、安全性速報が発出されている(安全性速報2019年5月(19-01号)²⁵⁾参照)。また、2019年11月29日までの市販後1年間に、本剤使用患者において間質性肺疾患関連事象が82例(死亡例13例を含む重篤46例、非重篤36例)報告され、このうち35例で入院に至ったと報告された[推定使用患者数約4,700人(販売開始から2019年11月29日まで)]^{26,27)}。

本剤の術後薬物療法の対象となる患者は長期の生存が予測されるが、本剤投与と関連する間質性肺疾患によって死亡した場合、患者にとって著しく不利益となる。死亡などの重大な転帰となることを避けるため、適切な患者選択、患者指導、慎重なモニタリングが重要であることを示した。

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」の項を参照すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現し、重症化する可能性があるため、このような患者には投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。

8.2.1 投与開始前に、胸部 CT 等の検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、患者に副作用について説明するとともに、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)が発現した場合には、本剤を休薬し、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。
[1.2、9.1.1 参照]

8.2.2 投与中は、初期症状の確認、動脈血酸素飽和度(SpO₂)の検査及び胸部 X 線検査の実施等、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、呼吸器疾患の診断に精通した医師と連携の上、胸部 CT 等の検査を実施すること。[1.3、7.2、9.1.1、11.1.4 参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]

(解説)

国際共同第 III 相試験(MONARCH 2 試験⁶⁾、MONARCH 3 試験^{7,8)}及び monarchE 試験¹⁰⁾において、これらの事象が認められたため、本剤投与開始前及び投与中は、適切に検査もしくは観察を実施する必要がある。

8.1 投与中止に至ったグレード 3 以上の ALT 増加、AST 増加は、本剤投与開始後 2 ヶ月以内に集中して発現していた。そのため、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、本剤の投与開始後 2 ヶ月間は特に注意して肝機能検査(ALT、AST、ビリルビン及び ALP 等)を行うこと。

異常が認められた場合には、肝機能障害の鑑別のための精密検査を行い、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。(V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2、VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 の項参照)

<参考>

本剤投与中に推奨される肝機能モニタリング

(臨床試験結果及び企業中核データシート[Company Core Data Sheet(CCDS)]に基づき設定)

- ・ 手術不能又は再発乳癌の場合は、投与開始後 2 ヶ月間は 2 週に 1 回、その後は月に 1 回肝機能検査 (ALT、AST、ビリルビン及び ALP 等)を実施する。
術後薬物療法の場合は、投与開始後 2 ヶ月間は 2 週に 1 回、その後は投与開始後 6 ヶ月までは月に 1 回、6 ヶ月以降は少なくとも 3 ヶ月に 1 回肝機能検査を実施する。
- ・ 肝機能検査値 (ALT、AST、ビリルビン及び ALP 等)に上昇傾向が認められた場合には、2 週を待たずに肝機能検査を実施する。

- 8.2 適切な患者選択、患者指導、本剤投与開始前及び投与中のモニタリングを明示し、間質性肺疾患の発現防止や早期発見・早期治療を促すため、適切と考えられる記載を設定した。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」の項参照)
- 8.3 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、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、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。(V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2、VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3 の項参照)

<参考>

本剤投与中に推奨される骨髄機能モニタリング

(臨床試験結果及び企業中核データシート[Company Core Data Sheet(CCDS)]に基づき設定)

投与開始後 2 ヶ月間は 2 週に 1 回、その後の 2 ヶ月間は月に 1 回、その後は必要に応じて血液検査を実施する。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、1.3、7.2、8.2.1、8.2.2、11.1.4 参照]

(解説)

「VIII. 1. 警告内容とその理由 1.2」、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」の項参照。

(2) 腎機能障害患者

軽度及び中等度の腎機能障害はアベマシクリブの曝露量に影響を及ぼさなかった。(「VII. 10. (2) 腎機能障害患者(外国人における成績)」の項参照)

重度の腎機能障害は、肝代謝酵素及びトランスポーターに影響を与える可能性が報告されていることから、重度の腎機能障害・末期の腎疾患・透析中の患者では本剤の薬物動態に影響を与える可能性がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1 参照]

(解説)

軽度又は中等度(Child-Pugh 分類 A 又は B)の肝機能障害を有する患者では、用量調節の必要はない。

ただし、重度(Child-Pugh 分類 C)の肝機能障害のある患者では、本剤の消失半減期が延長するとの報告があるため、患者のリスクベネフィットを考慮し、本剤の適応を慎重に検討すること。本剤を投与する場合には、1 回 150 mg 1 日 1 回への減量が推奨されるとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。「VII. 10. (1) 肝機能障害患者(外国人における成績)」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

(解説)

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への使用経験はないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において催奇形性及び胎児体重の減少が認められた。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

<参考>

妊娠する可能性のある女性における避妊期間の目安

アベマシクリブの消失半減期に基づき、本剤が体内から消失するまでの期間は約 2 週間と考えられる。妊娠する可能性のある女性では、安全性担保のための 1 週間を加え、本剤投与終了後約 3 週間は適切な避妊法を用いることが推奨される。

投与終了後から薬物が体内から消失するまでの期間は、一般的に消失半減期の 5 倍に相当する期間とされている²⁸⁾。

外国人癌患者に本剤 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの消失半減期は 21.3 時間(範囲: 11.6 ~63.0 時間)であり⁵⁾、安全性を考慮し最も長い消失半減期を基準に消失半減期の 5 倍に相当する期間を約 2 週間と算出した。妊娠する可能性のある女性では、さらに安全性担保のため 1 週間を加え、避妊期間の目安を約 3 週間と設定した。なお、国内第 1 相臨床試験(JPBC 試験)において日本人患者に本剤を単回経口投与したときの消失半減期及びそのばらつきは外国人と同程度であった⁹⁾。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量から催奇形性(大動脈弓欠損、肋骨の欠損等)が認められている。[9.4 参照]

(解説)

「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本剤及び活性代謝物であるN-脱エチル体(M2)はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

(解説)

本剤の乳汁生成への影響及び乳汁中への移行を検討した試験はない。本剤の乳汁への影響は不明であるため、授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等への使用経験がなく、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら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い。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。また、「年齢 60 歳以上」は薬剤性肺障害の非特異的なリスク因子に該当するため、間質性肺疾患の発現に注意して慎重に投与すること。

国際共同第 III 相試験(MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験)の探索的な解析では、年齢別の安全性を評価するため、両試験における有害事象を統合し、年齢別(65 歳未満/65 歳以上 75 歳未満/75 歳以上)の部分集団解析を実施した。

その結果、疲労及び消化器症状(悪心や食欲不振)は、65 歳未満の患者と比べ、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の患者で発現割合の高い有害事象であった。

本剤群のいずれかの年齢別集団で 25%以上に認められた有害事象^a

(MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の統合解析)

有害事象	本剤+内分泌療法剤		
	<65歳 (n=466)	65-74歳 (n=219)	≥75歳 (n=83)
下痢	396 (85.0)	183 (83.6)	71 (85.5)
疲労	162 (34.8)	106 (48.4)	43 (51.8)
悪心	181 (38.8)	114 (52.1)	39 (47.0)
好中球減少	215 (46.1)	106 (48.4)	25 (30.1)
腹痛	169 (36.3)	67 (30.6)	22 (26.5)
嘔吐	124 (26.6)	63 (28.8)	26 (31.3)
貧血	127 (27.3)	79 (36.1)	25 (30.1)
食欲不振	95 (20.4)	75 (34.2)	33 (39.8)
白血球減少	119 (25.5)	58 (26.5)	20 (24.1)
血中クレアチニン上昇	42 (9.0)	59 (26.9)	18 (21.7)

例数 (%)

a: Goetz MP, Okera M, Wildiers H, et al. Poster presented at: 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 10-14, 2019; San Antonio, TX.

<https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/562>

国際共同第 III 相試験 (monarchE 試験) の解析では、本剤+内分泌療法群の 65 歳以上の部分集団で 65 歳未満の部分集団よりも発現割合が 5%以上高かった事象は以下のとおりであった。

- ・疲労 (65 歳以上 44.0%、65 歳未満 37.4%)
- ・貧血 (65 歳以上 29.3%、65 歳未満 21.7%)
- ・血小板減少症 (65 歳以上 19.8%、65 歳未満 10.8%)
- ・食欲減退 (65 歳以上 19.1%、65 歳未満 9.7%)
- ・血中クレアチニン増加 (65 歳以上 15.3%、65 歳未満 8.9%)
- ・脱毛症 (65 歳以上 13.3%、65 歳未満 8.3%)

下痢は全グレードでは 65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団で同様の発現割合であったが、グレード 3 以上では 65 歳未満の部分集団での発現割合は 6.9%、65 歳以上の部分集団は 11.4%であり、65 歳以上の部分集団で高かった。

7. 相互作用

本剤は、主に CYP3A により代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ジルチアゼム ベラパミル等 [16.4、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
グレープフルーツ グレープフルーツジュース	本剤服用時は飲食を避けること。	
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 [16.4、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aの代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

(解説)

本剤は主に CYP3A により代謝されるため、これらの薬剤との併用により、血中濃度を上昇又は低下させるおそれがある。

「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照。

<参考>

CYP3A 阻害剤併用時に推奨される本剤の用量調節(CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合)

(企業中核データシート[Company Core Data Sheet(CCDS)]に基づき設定)

- 強い CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合には、本剤の用量を 1 回 100 mg 1 日 2 回投与に減量することを考慮する。副作用により、既に 1 回 100 mg 1 日 2 回投与に減量している場合には、本剤の用量を 1 回 50 mg 1 日 2 回投与に減量することを考慮する。
- 中等度又は弱い CYP3A 阻害剤を併用する場合には、副作用の発現に注意して患者の状態を慎重に観察する。副作用が発現した場合には、副作用に応じた適切な処置をするとともに、副作用発現時の休薬・減量・中止基準に従って、用量を調節する。(V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2 の項参照)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT 増加(8.1%)、AST 増加(7.9%)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 重度の下痢(7.5%^注)

11.1.3 骨髄抑制

好中球減少(42.2%)、白血球減少(32.0%)、貧血(19.1%)、血小板減少(11.0%)、リンパ球減少(10.6%)等があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 間質性肺疾患(1.2%)

異常が認められた場合には、休業し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[1.3、7.2、8.2.2、9.1.1 参照]

11.1.5 静脈血栓塞栓症(1.7%)

深部静脈血栓症(0.7%)、肺塞栓症(0.6%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

注)NCI-CTCAE ver. 4.0 のグレード 3 以上の副作用

(解説)

乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験(MONARCH 2 試験⁶⁾、MONARCH 3 試験^{7,8)}及び monarchE 試験¹⁰⁾において、本剤を 1 回 150 mg、1 日 2 回投与された被験者で認められた頻度に基づき算出した。

なお、本剤添付文書では「副作用」の集計結果を記載しているが、本解説においては特に断りが無い限り「有害事象」の集計結果を基に各事象の発現状況を解説した(副作用: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象、有害事象: 試験期間中に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病・徴候)。

11.1.1 MONARCH 2 試験及びMONARCH 3 試験において、ALT増加又はAST増加の発現割合はいずれもプラセボ+内分泌療法群に比べて本剤+内分泌療法群で高い割合を示した。その多くはグレード 1 又は 2 であった。また、monarchE試験においても、ALT増加又はAST増加の発現割合は内分泌療法群に比べて本剤+内分泌療法群で高い割合を示した。

本剤の臨床試験において、本剤投与と直接関連する肝機能障害による死亡、Hy's lawの基準に該当する薬物性肝障害^{a)}の報告はなかった。なお、臨床検査値の評価において、Hy's law の基準には該当しなかったが、AST又はALT増加とビリルビン値の上昇が同時に認められた患者は、MONARCH 2 試験の本剤+フルベストラント群で 2 例、MONARCH3 試験の本剤+NSAI群で 1 例であった。

薬物性肝障害(SMQ^{b)})に含まれる重篤な有害事象は MONARCH 2 試験で 7 例(1.6%) [薬物性肝障害(2 例)、肝不全(2 例)及び肝機能異常(3 例)]、MONARCH 3 試験で 2 例(0.6%) [ALT 増加/AST 増加/血中ビリルビン増加(1 例)、中毒性肝炎(1 例)]であった。

肝機能障害の発現に関するリスク因子の検討から、年齢、閉経状態、併用薬、肝転移の有無及びベースラインの ALT/AST 値は、肝機能障害の発現リスクと関係は認められなかった。

一方、日本人集団における ALT 増加又は AST 増加を含む肝機能障害に関する有害事象の発現割合は、全体集団と比較し日本人集団で高い傾向が認められた。日本人集団における ALT 増加及び AST 増加の発現例数及び割合は、MONARCH 2 試験では 63 例中、ALT 増加 22 例(34.9%)、AST 増加 19 例(30.2%)で、グレード 3 以上はそれぞれ 6 例(9.5%)、4 例(6.3%)であった。MONARCH 3 試験では 38 例中、ALT 増加 18 例(47.4%)、AST 増加 19 例(50.0%)で、グレード 3 以上はそれぞれ 9 例(23.7%)、5 例(13.2%)であった。monarchE 試験では 181 例中、ALT 増加 30 例(16.6%)、AST 増加 27 例(14.9%)で、グレード 3 以上はそれぞれ 7 例(3.9%)、5 例(2.8%)であった。

- a: Hy's law の基準に該当する薬物性肝障害:胆汁うっ滞(ALP 増加)がなく、他に原因がないにもかかわらず、AST 又は ALT が施設基準範囲上限(upper limit of normal:ULN)3 倍以上で総ビリルビン値が ULN2 倍以上の基準を満たす肝細胞障害型の肝機能障害。
- b: ICH 国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities:MedDRA)標準検索式(standard MedDRA queries:SMQ)。

ALT 増加、AST 増加の有害事象発現例数及び割合(全体集団)

投与群		MONARCH 2試験		MONARCH 3試験	
		本剤 +フルベストラント (N=441)*	プラセボ +フルベストラント (N=223)	本剤+NSAI (N=327)	プラセボ+NSAI (N=161)
ALT 増加	全グレード	59 (13.4)	12 (5.4)	51 (15.6)	11 (6.8)
	グレード3	17 (3.9)	4 (1.8)	19 (5.8)	3 (1.9)
	グレード4	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
AST 増加	全グレード	54 (12.2)	15 (6.7)	48 (14.7)	12 (7.5)
	グレード3	10 (2.3)	6 (2.7)	11 (3.4)	2 (1.2)
	グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

投与群		monarchE試験	
		本剤+内分泌療法 (N=2791)	内分泌療法 (N=2800)
ALT 増加	全グレード	265 (9.5)	119 (4.3)
	グレード3	59 (2.1)	16 (0.6)
	グレード4	5 (0.2)	0 (0.0)
AST 増加	全グレード	257 (9.2)	106 (3.8)
	グレード3	43 (1.5)	13 (0.5)
	グレード4	3 (0.1)	0 (0.0)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。例数(%)

a: 200 mg開始例(121例)を含む。

<対処方法>

本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1 の項参照)

投与開始後 2 ヶ月間は特に注意して肝機能検査(ALT、AST、ビリルビン及び ALP 等)を行うこと。

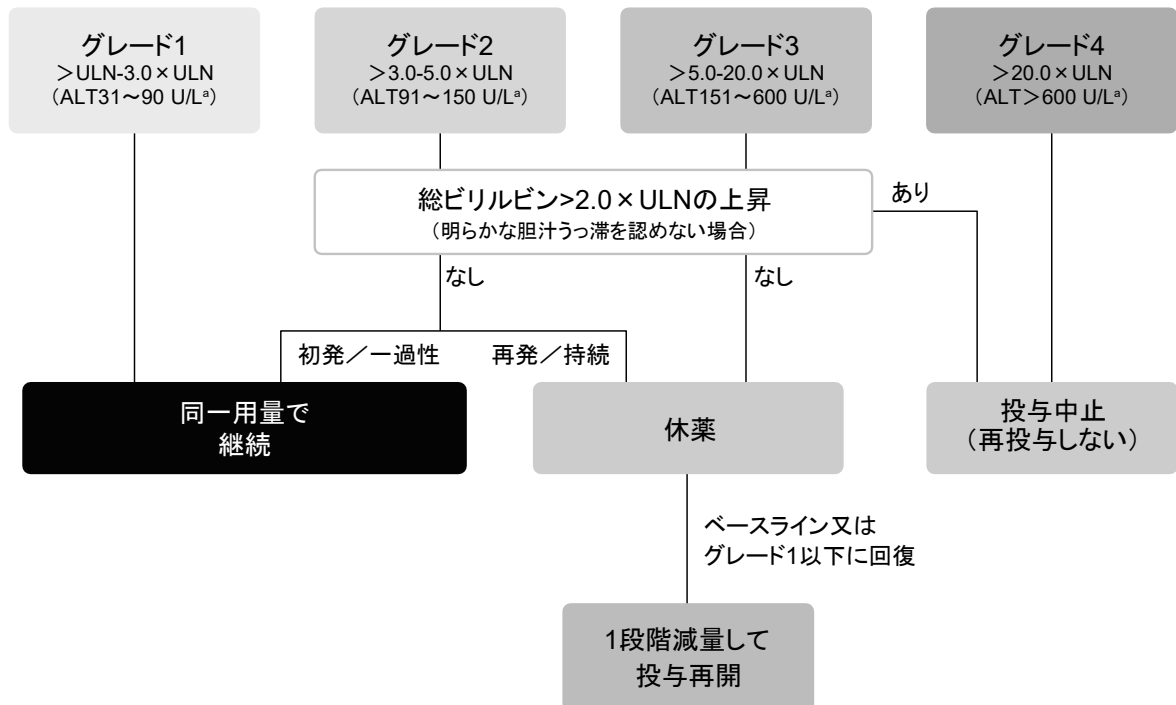
異常が認められた場合には、肝機能障害の鑑別のための精密検査を行い、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。

肝機能検査値上昇例において、本剤を休薬後に投与を再開する場合は、ベースライン又はグレード 1 以下まで回復するのを待って再投与の可否を慎重に判断すること。

<参考>

ALT 増加、AST 増加発現時に推奨される本剤の用量調節

(添付文書に基づき設定)



グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。

ULN: 施設基準範囲上限

副作用の発現により、本剤を減量する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて 1 回あたり 50 mg ずつを目安に減量を考慮する。(V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2 の項参照)

a: ALT 正常値を 30 U/L 以下とした場合の数値を参考値として例示した。

ALT 増加、AST 増加のグレード分類 (NCI-CTCAE ver. 4.0)

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
ALT増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	-
AST増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	-

ULN: 施設基準範囲上限

11.1.2 国際共同第 III 相試験 (MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験) において、下痢は最も発現割合の高い有害事象であったが、その多くが軽度 (グレード 1 又は 2) であり、グレード 4 及び 5 は認められなかった。発現頻度は高いものの、重篤な転帰に至るものはなかった。また、monarchE 試験においても、下痢は最も発現割合の高い有害事象であったが、グレード 4 は 0 例、グレード 5 は 1 例*であった。

* <参考> 治験責任医師の見解

本被験者は腸間膜虚血により死亡に至った可能性が高いが、下痢の症状を示していたと治験責任医師は報告している。

下痢の有害事象発現例数及び割合(全体集団)

投与群	MONARCH 2試験		MONARCH 3試験	
	本剤 +フルベストラント (N=441) ^a	プラセボ +フルベストラント (N=223)	本剤+NSAI (N=327)	プラセボ+NSAI (N=161)
全グレード	381 (86.4)	55 (24.7)	266 (81.3)	48 (29.8)
グレード1	182 (41.3)	43 (19.3)	146 (44.6)	35 (21.7)
グレード2	140 (31.7)	11 (4.9)	89 (27.2)	11 (6.8)
グレード3	59 (13.4)	1 (0.4)	31 (9.5)	2 (1.2)
グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

投与群	monarchE試験	
	本剤+内分泌療法 (N=2791)	内分泌療法 (N=2800)
全グレード	2294 (82.2)	199 (7.1)
グレード1	1248 (44.7)	156 (5.6)
グレード2	833 (29.8)	40 (1.4)
グレード3	212 (7.6)	3 (0.1)
グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード5	1 (0.0)	0 (0.0)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。例数(%)
a: 200 mg開始例(121例)を含む。

臨床試験において、本剤投与開始早期から下痢が認められたため、特に本剤投与開始早期は観察を十分に行うこと。下痢の初回発現時期(中央値)は、MONARCH 2 試験で 6.0 日、MONARCH 3 試験で 8.0 日及び monarchE 試験で 8.0 日であった。

<対処方法>

下痢の徴候(軟便傾向)が認められた場合には、ロペラミド等の止瀉薬及び水分補給にて対処すること。適切な対症療法を行ってもグレード 2 以上の下痢が継続する場合には、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。(V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2 の項参照)
感染など本剤以外の原因が考えられる場合は、止瀉薬の投与は慎重に検討すること²⁹⁾。

また、患者に対して下痢が発現する可能性があることを説明し、症状が認められた場合の対応について、あらかじめ指導すること。

本剤投与開始前

- ・ 普段の排便状況(回数、性状等)や便秘薬の服用状況を確認すること。
- ・ 本剤服用後に下痢があらわれる可能性があること、下痢の徴候(軟便傾向等)があらわれた際の対応(止瀉薬の服用、水分補給)について、あらかじめ指導すること。
- ・ 脱水症状(めまい、頭痛、尿量減少、濃縮尿等)を認める場合は、本剤を休薬し病院へ連絡するよう指導すること。

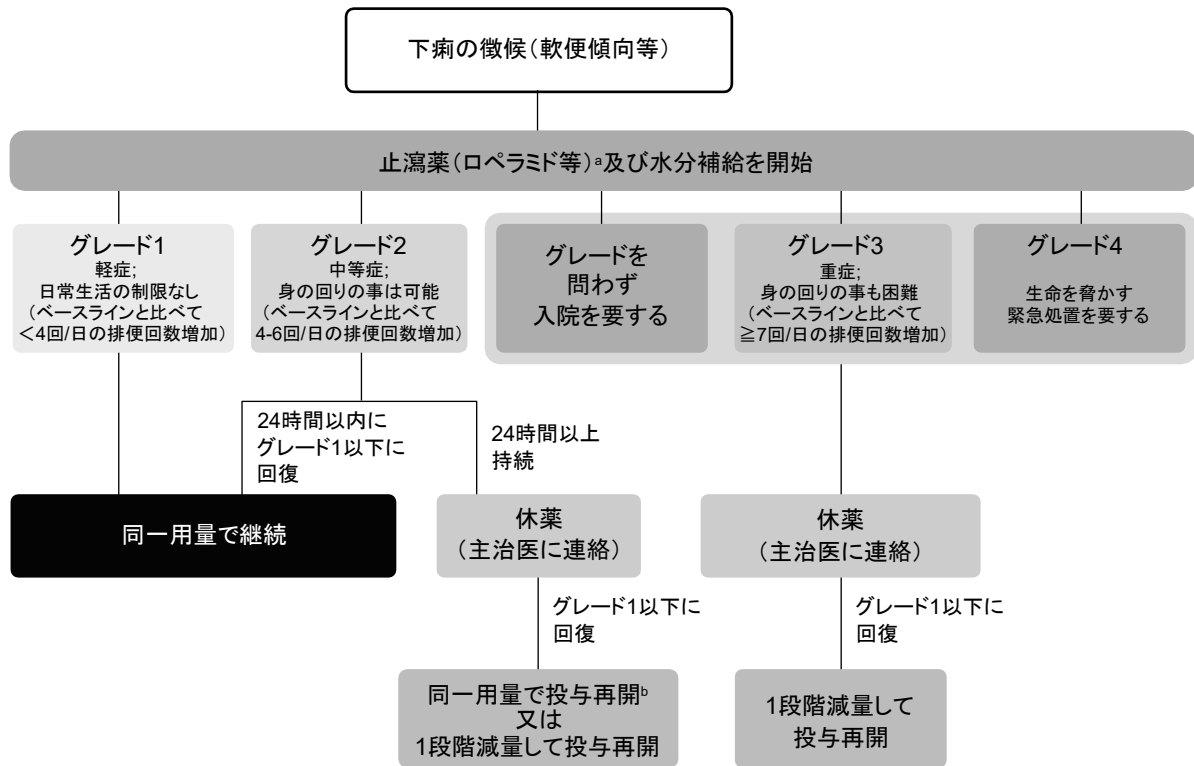
下痢の発現後

- ・ 下痢の発現パターン(回数、性状、発現タイミング)や止瀉薬の服用状況を確認し、下痢の発現パターン及び個々の患者のライフスタイルに応じた止瀉薬の服用方法を指導すること。

<参考>

下痢発現時に推奨される本剤の用量調節

(添付文書に基づき設定)



グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。

副作用の発現により、本剤を減量する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて1回あたり50mgずつを目安に減量を考慮する。(V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2 の項参照)

a: 止瀉薬の用法・用量は各薬剤の添付文書に従う。

b: 同一用量で投与再開後にグレード2の下痢が再発する場合には、グレード1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して投与再開する。

下痢及び胃腸障害、その他のグレード分類 (NCI-CTCAE ver. 4.0)

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 便失禁; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
胃腸障害、その他	症状がない、又は軽度の症状がある; 臨床所見又は検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院又は入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

11.1.3 国際共同第 III 相試験(MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験)において、グレード 3 以上の好中球減少症(統合語)^aの発現割合は、プラセボ+内分泌療法群に比べて本剤+内分泌療法群で高い割合であった。国際共同第 III 相試験(monarchE 試験)において、グレード 3 以上の好中球減少症(統合語)の発現割合は、内分泌療法群に比べて本剤+内分泌療法群で高い割合であった。

また、日本人集団における好中球減少症(統合語)^aの発現割合は、全体集団より日本人集団で高い傾向が認められた。日本人集団における好中球減少症(統合語)^aの発現例数及び割合は、MONARCH 2 試験では 63 例中 50 例(79.4%)、MONARCH 3 試験では 38 例中 26 例(68.4%)で、グレード 3 以上は MONARCH 2 試験では 28 例(44.4%)、MONARCH 3 試験では 8 例(21.1%)であった。また、monarchE 試験では、181 例中 140 例(77.3%)、グレード 3 以上は 62 例(34.3%)であった。

a: 統合語(好中球減少症、好中球数減少)

好中球減少症(統合語)、貧血(統合語)、白血球減少症(統合語)、血小板減少症(統合語)、リンパ球減少症(統合語)の有害事象発現例数及び割合(全体集団)

投与群		MONARCH 2試験		MONARCH 3試験	
		本剤 +フルベストラント (N=441) ^f	プラセボ +フルベストラント (N=223)	本剤+NSAI (N=327)	プラセボ+NSAI (N=161)
好中球 減少症 ^a	全グレード	203 (46.0)	9 (4.0)	135 (41.3)	3 (1.9)
	グレード3 以上	117 (26.5)	4 (1.83)	69 (21.1)	2 (1.2)
貧血 ^b	全グレード	128 (29.0)	8 (3.6)	93 (28.4)	8 (5.0)
	グレード3 以上	32 (7.3)	2 (0.9)	19 (5.8)	2 (1.2)
白血球 減少症 ^c	全グレード	125 (28.3)	4 (1.8)	68 (20.8)	4 (2.5)
	グレード3 以上	39 (8.8)	0 (0.0)	25 (7.6)	1 (0.6)
血小板 減少症 ^d	全グレード	69 (15.6)	6 (2.7)	34 (10.4)	3 (1.9)
	グレード3 以上	15 (3.4)	1 (0.4)	9 (2.8)	1 (0.6)
リンパ球 減少症 ^e	全グレード	32 (7.3)	1 (0.4)	23 (7.0)	4 (2.5)
	グレード3 以上	14 (3.2)	0 (0.0)	8 (2.4)	0 (0.0)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数(%)

a: 統合語(好中球減少症、好中球数減少) b: 統合語(貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少)

c: 統合語(白血球減少症、白血球数減少) d: 統合語(血小板減少症、血小板数減少)

e: 統合語(リンパ球減少症、リンパ球数減少) f: 200 mg開始例(121例)を含む。

投与群		monarchE試験			
		本剤+内分泌療法 (N=2791)		内分泌療法 (N=2800)	
好中球 減少症 ^a	全グレード	1246	(44.6)	141	(5.0)
	グレード3 以上	519	(18.6)	19	(0.7)
貧血 ^b	全グレード	638	(22.9)	90	(3.2)
	グレード3 以上	48	(1.7)	10	(0.4)
白血球 減少症 ^c	全グレード	1027	(36.8)	171	(6.1)
	グレード3 以上	305	(10.9)	10	(0.4)
血小板 減少症 ^d	全グレード	341	(12.2)	40	(1.4)
	グレード3 以上	31	(1.1)	3	(0.1)
リンパ球 減少症 ^e	全グレード	372	(13.3)	94	(3.4)
	グレード3 以上	142	(5.1)	13	(0.5)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。 例数(%)

a: 統合語(好中球減少症、好中球数減少)

b: 統合語(貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少)

c: 統合語(白血球減少症、白血球数減少)

d: 統合語(血小板減少症、血小板数減少)

e: 統合語(リンパ球減少症、リンパ球数減少)

※ MONARCH 2 試験において発熱性好中球減少症は本剤+フルベストラント群で 6 例(1.4%)、プラセボ+フルベストラント群で 0 例(0.0%)に発現した。このうち 1 例は、実際には発熱のない好中球減少症。別の 1 例は長期追跡調査期間(本剤投与中止後の後治療[パクリタキセル投与時])に発現した事象。なお、発熱性好中球減少症に関連した重症感染症は認められていない。

MONARCH 3 試験において発熱性好中球減少症は本剤+NSAI 群で 1 例(0.3%)、プラセボ+NSAI 群で 0 例(0.0%)に発現した。

なお、グレード 3 以上の好中球数減少(臨床検査値異常)の初回発現時期(中央値)は、MONARCH 2 試験では 29 日、MONARCH 3 試験で 33 日であり、本剤+内分泌療法群におけるグレード 3 以上の好中球減少症(臨床検査値異常)は最初の 2 サイクル(56 日)以内に発現する割合が高かった(MONARCH 2 試験で 71.5%、MONARCH 3 試験で 59.4%)。monarchE 試験におけるグレード 3 以上の好中球減少症の初回発現時期(中央値)は 29 日であった。また、グレード 3 以上の発現は、最初の 2 ヶ月で多く認められた。

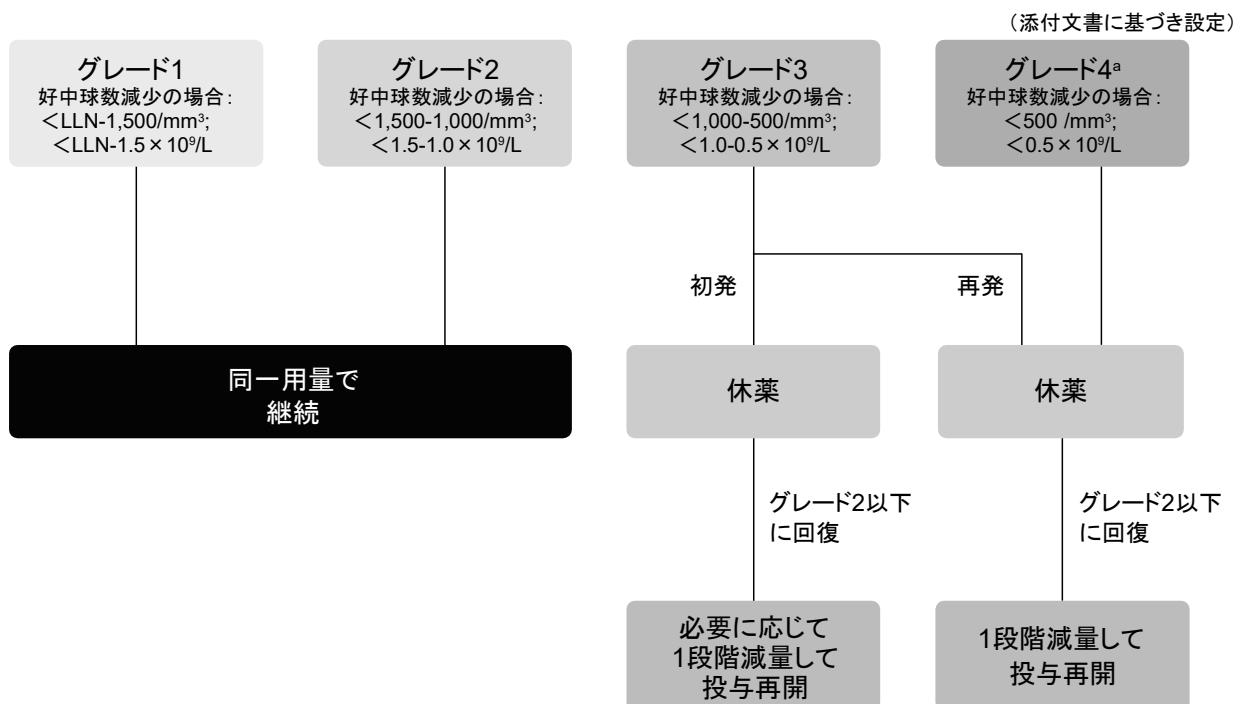
<対処方法>

本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由 8.3 の項参照)

異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。(Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2 の項参照)

<参考>

血液毒性発現時に推奨される本剤の用量調節



グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。

LLN: 施設基準範囲下限

副作用の発現により、本剤を減量する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて1回あたり50 mg ずつを目安に減量を考慮する。(V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2 の項参照)

a: G-CSF 製剤を投与した場合には、G-CSF 製剤の最終投与後少なくとも48時間以上経過し、かつグレード2以下になるまで休薬すること。再開する場合には、投与量を1段階減量すること。

好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、リンパ球数減少、貧血のグレード分類(NCI-CTCAE ver. 4.0)

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5 × 10 ⁹ /L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0 × 10 ⁹ /L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5 × 10 ⁹ /L	<500/mm ³ ; <0.5 × 10 ⁹ /L	—
白血球数減少	<LLN-3,000/mm ³ ; <LLN-3.0 × 10 ⁹ /L	<3,000-2,000/mm ³ ; <3.0-2.0 × 10 ⁹ /L	<2,000-1,000/mm ³ ; <2.0-1.0 × 10 ⁹ /L	<1,000/mm ³ ; <1.0 × 10 ⁹ /L	—
血小板数減少	<LLN-75,000/mm ³ ; <LLN-75.0 × 10 ⁹ /L	<75,000-50,000/mm ³ ; <75.0-50.0 × 10 ⁹ /L	<50,000-25,000/mm ³ ; <50.0-25.0 × 10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ ; <25.0 × 10 ⁹ /L	—
リンパ球数減少	<LLN-800 /mm ³ ; <LLN-0.8 × 10 ⁹ /L	<800-500/mm ³ ; <0.8-0.5 × 10 ⁹ /L	<500-200/mm ³ ; <0.5-0.2 × 10 ⁹ /L	<200/mm ³ ; <0.2 × 10 ⁹ /L	—
貧血	ヘモグロビン <LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン <10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

LLN: 施設基準範囲下限

11.1.4 <臨床試験での発現状況(承認時)>

国際共同第 III 相試験(MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験)において、間質性肺疾患関連事象 (SMQ^a)を検討した結果、本剤+内分泌療法群の間質性肺疾患関連事象の発現割合は、MONARCH 2 試験で 2.3%(10 例)、MONARCH 3 試験で 3.4%(11 例)であった。そのうち、グレード 3 以上はそれぞれ、3 例(うち 1 例は死亡例)、2 例(うち 1 例は死亡例)に認められた。monarchE 試験での本剤+内分泌療法群の間質性肺疾患関連事象の発現割合は、2.7%(75 例)であり、グレード 3 以上は 0.4%(10 例、うち 1 例は死亡例)であった。

a: ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) 標準検索式 (standard MedDRA queries: SMQ)。

間質性肺疾患関連事象の有害事象発現例数及び割合(全体集団)

投与群		MONARCH 2試験		MONARCH 3試験	
		本剤 +フルベストラント (N=441) ^a	プラセボ +フルベストラント (N=223)	本剤+NSAI (N=327)	プラセボ+NSAI (N=161)
肺臓炎	全グレード	9 (2.0)	1 (0.4)	7 (2.1)	1 (0.6)
	グレード3 以上	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺線維症	全グレード	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)
	グレード3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

投与群		monarchE試験	
		本剤+内分泌療法 (N=2791)	内分泌療法 (N=2800)
肺臓炎	全グレード	40 (1.4)	10 (0.4)
	グレード3 以上	6 (0.2)	0 (0.0)
放射線 肺臓炎	全グレード	24 (0.9)	13 (0.5)
	グレード3 以上	2 (0.1)	1 (0.0)
間質性 肺疾患	全グレード	4 (0.1)	1 (0.0)
	グレード3 以上	1 (0.0)	0 (0.0)
肺線維症	全グレード	4 (0.1)	3 (0.1)
	グレード3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)
器質化 肺炎	全グレード	2 (0.1)	2 (0.1)
	グレード3 以上	1 (0.0)	0 (0.0)

例数(%)

その他の間質性肺疾患関連事象 (SMQ)として、グレード3のサルコイドーシスが本剤+フルベストラント群で1例に認められた(MONARCH 2試験)。グレード1又は2の放射線肺線維症が2例、肺陰影が1例本剤+内分泌療法群に認められた(monarchE試験)。グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

a: 200 mg開始例(121例)を含む。

また、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の本剤+内分泌療法群における、間質性肺疾患関連事象の初回発現時期の中央値(範囲)は、それぞれ 141(55~671)日及び 213(87~448)日であった。monarchE 試験の本剤+内分泌療法群における、間質性肺疾患関連事象の初回発現時期の中央値(範囲)は、182.0(23~470)日であった。

なお、MONARCH 3 試験の日本人安全性解析対象集団で認められた、間質性肺疾患疑い 3 例(データカットオフ後の 1 例を含む)の概要を以下に示す。

薬剤性間質性肺疾患が疑われる日本人 3 症例の概要

MONARCH 3 試験の日本人集団で、間質性肺疾患疑い(外部専門医による間質性肺疾患評価委員会の評価)が 3 例に認められた[基本語:肺臓炎、肺感染、間質性肺炎(データカットオフ後の報告)の各 1 例]。3 例中 2 例は肺転移(癌性リンパ管症)の合併もあり因果関係の判断が困難であったが、いずれも重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

3 例とも non-DAD(Diffuse alveolar damage=びまん性肺胞障害)型の画像所見を示し、そのうち 2 例はステロイドの投与又は本剤の中止により軽快した。他の 1 例は、ステロイドの使用はなく、発現後短期間で肺転移を含む原疾患の進行により死亡した。

発現時期は投与開始後 1 ヶ月~1 年以上であり、一定の傾向は見られなかった。

<市販後の発現状況^{26,27)}>

2018 年 11 月 30 日の販売開始以降、2019 年 11 月 29 日までの間に、本剤使用の手術不能又は再発乳癌患者において間質性肺疾患関連事象が 82 例(死亡例 13 例を含む重篤 46 例、非重篤 36 例)報告され、このうち 35 例が入院に至った。(2019 年 11 月 29 日までの推定使用患者数:約 4,700 人)

82 例中、情報が得られている 70 例において、年齢の中央値[範囲]は 66.5[37~93]歳だった。

死亡に至った 13 例のうち少なくとも 10 例は、Performance Status(PS)、前治療歴等の点で臨床試験の組み入れ基準を満たしていなかった。

市販後の最新の発現状況や詳細は弊社ホームページ

(<https://www.lillymedical.jp/ja-jp/oncology/verzenio>)を参照すること。

<対処方法>

投与開始前

適切な患者選択

- ・市販後に報告された間質性肺疾患による死亡例の多くは、Performance Status(PS)、前治療歴等の点で臨床試験の組み入れ基準を満たさない患者であった。本剤投与にあたっては臨床試験の組み入れ基準を参考に適切な患者選択を行うこと。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- ・間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症など)の合併や既往歴、薬剤性肺障害の非特異的なリスク因子(年齢 60 歳以上、既存の肺病変(特に間質性肺炎)、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害の存在など)を有する患者では、間質性肺疾患の発症又は重症化のリスクが高いと考えられるため、呼吸器疾患に精通した医師と相談の上、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。

投与開始前のモニタリング

- ・ 胸部 CT(可能な場合は高分解能 CT)等の検査、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)・身体所見(SpO₂、胸部聴診)の確認及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

患者指導

- ・ 患者又はその家族に対して、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等について説明するとともに、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)が発現した場合には、本剤を休薬し、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。
症状が認められてから数日で重篤化し、死亡に至った症例も報告されているため、緊急時の連絡先を案内の上、間質性肺疾患は早期発見と早期治療が大切であることを十分に説明すること。

投与中

投与中のモニタリング

- ・ 臨床症状(呼吸状態、咳、発熱等の有無)及び身体所見(SpO₂、胸部聴診)を確認すること。症状として、呼吸困難が労作時のみであったり、呼吸器症状を訴えず、微熱や倦怠感のみなど、わかりにくい場合があるので、注意深く観察すること。
- ・ 必要に応じ、胸部 X 線及び胸部 CT(可能な場合は高分解能 CT)検査、血液検査(KL-6 等の血清マーカー)を実施すること。乳がん治療の効果判定のための画像検査で胸部(肺野)の状態を観察することを推奨する。
- ・ 疑わしい所見があれば、速やかに胸部 CT(可能な場合は高分解能 CT)検査を実施する。胸部 CT 等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。

患者指導

- ・ 初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)が発現した場合には、本剤を休薬し、速やかに医療機関を受診するよう改めて説明すること。

異常が認められた場合

本剤休薬

- ・ 異常が認められた場合には、速やかに本剤を休薬すること。

鑑別診断

- ・ 呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、臨床症状、身体所見、検査所見、画像検査所見(胸部 CT(可能な場合は高分解能 CT)等)、病理検査所見から、間質性肺疾患の鑑別診断を行うこと。
- ・ 鑑別診断のため、必要に応じて以下の検査を実施すること。
 - ・ 感染症に対する検査(喀痰検査(一般細菌、抗酸菌、ニューモシスチス等)、尿中抗原(レジオネラ等)、β-D-グルカン、サイトメガロアンチゲネミア等)
 - ・ 血液検査(血算、白血球分画、CRP、KL-6、SP-D、BNP 等)
 - ・ 気管支鏡検査(気管支肺胞洗浄(BAL)、経気管支肺生検(TBLB))

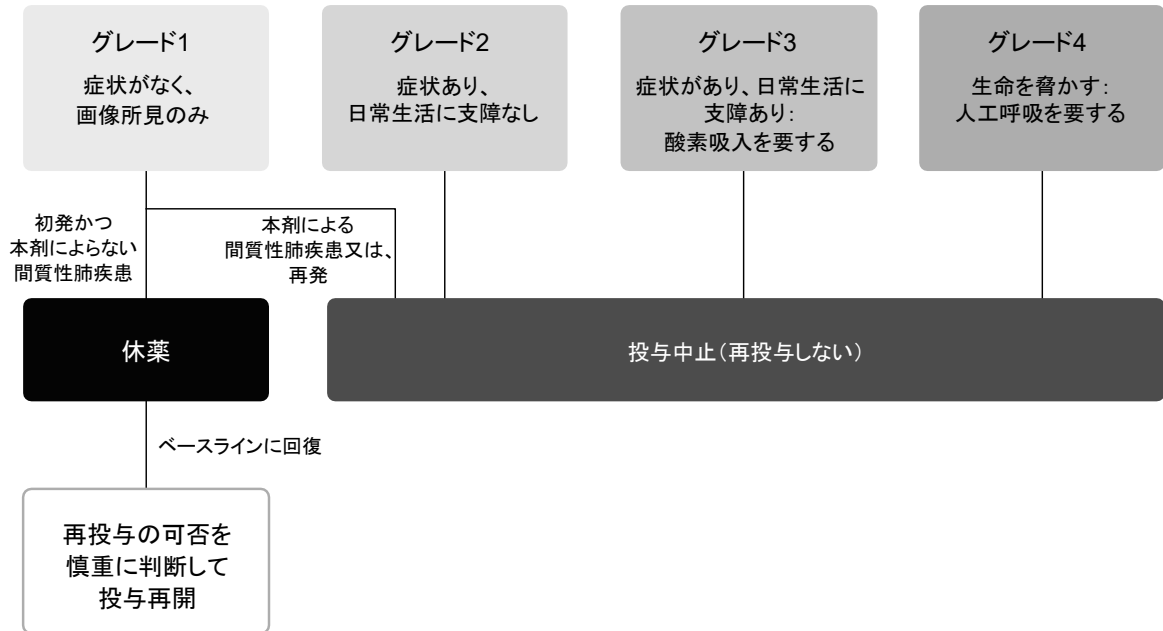
治療

- ・ 呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、適切な処置を考慮すること。

<参考>

間質性肺疾患発現時に推奨される本剤の用量調節

(添付文書、臨床試験結果及び企業中核データシート[Company Core Data Sheet(CCDS)]に基づき設定)



グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。

- ・ 症状がなく、画像所見のみの場合でも本剤を一旦休薬すること。
- ・ グレード 2 以上の間質性肺疾患を発現した症例では本剤の投与を中止し、再投与しない。
- ・ グレード 1 の場合であっても、間質性肺疾患が明らかに本剤による薬剤性のものと判断した場合は再投与しない。

肺臓炎、肺線維症のグレード分類 (NCI-CTCAE ver. 4.0)

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
肺臓炎	症状がない； 臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	症状がある； 内科的治療を要する； 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある； 身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する (例：気管切開/挿管)	死亡
肺線維症	軽度の低酸素血症； 画像所見上の線維化が総肺容積の<25%	中等度の低酸素血症； 肺高血圧症；画像所見上の線維化が25-50%	高度の低酸素血症； 右心不全；画像所見上の線維化が>50-75%	生命を脅かす(例：循環動態/肺合併症)； 人工呼吸を要する； 画像所見上の線維化が>75%であり、高度な蜂巣状変化を伴う	死亡

異常が認められた場合には、必要に応じて以下のガイドライン等を参考にしてください。

- ・ 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き【短縮版】
<http://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/photos/1049.pdf> (2020年2月アクセス)
- ・ 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 平成18年11月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf (2020年2月アクセス)

※間質性肺疾患の発現状況、対処方法や患者への指導については、以下の資料を参照すること。

・医療従事者向け RMP 資料^a

『医療関係者の方へのお願い ベージニオ[®]錠の注意を要する副作用とその対策 ー間質性肺疾患ー』

https://www.lillymedical.jp/assets/ja-jp/documents/ABE_ILD_ONEGAI.pdf

・患者向け RMP 資料^a

『ベージニオ[®]錠を服用されている患者さんへ:間質性肺疾患』

https://www.lillymedical.jp/assets/ja-jp/documents/ABE_KANJA_ABE-N004.pdf

a: 医薬品リスク管理計画書(RMP; Risk Management Plan)の追加のリスク最小化活動の一環として作成される資料。

なお、本剤の適正使用情報は、以下のウェブサイト公表されている。

日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト:

<https://www.lillymedical.jp/ja-jp/oncology/verzenio>

11.1.5 <臨床試験での発現状況(承認時)>

国際共同第 III 相試験(MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験)において、静脈血栓塞栓症関連事象を検討した結果、本剤+内分泌療法群の静脈血栓塞栓症関連事象の発現割合は、MONARCH 2 試験で 4.8% (21 例)、MONARCH 3 試験で 4.9%(16 例)であった。そのうち、グレード 3 以上はそれぞれ、9 例、10 例に認められた。monarchE 試験での本剤+内分泌療法群の静脈血栓塞栓症関連事象の発現割合は、2.3%(63 例)であり、グレード 3 以上は 33 例であった。

静脈血栓塞栓症^a関連事象の有害事象発現例数及び割合(全体集団)

投与群	MONARCH 2試験		MONARCH 3試験	
	本剤 +フルベストラント (N=441) ^b	プラセボ +フルベストラント (N=223)	本剤+NSAI (N=327)	プラセボ+NSAI (N=161)
全グレード	21 ^c (4.8)	2 (0.9)	16 ^d (4.9)	1 (0.6)
グレード3	8 (1.8)	1 (0.4)	5 (1.5)	0 (0.0)
グレード4	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.6)
グレード5	0 (0.0)	0 (0.0)	3 ^e (0.9)	0 (0.0)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数(%)

a: NCI-CTCAE ver. 4.0「塞栓症」に分類された事象を抽出し、動脈血栓症又は表在性血栓症、もしくは血栓性静脈炎又は静脈炎に該当する事象は除外した。さらに、「塞栓症」に分類されていなかったが、医師報告用語から静脈血栓塞栓症に関連すると判断した事象も含めた。 b: 200 mg 開始例(121例)を含む。 c: 深部静脈血栓症が10例(6例: 下肢、2例: 腋窩又は腕、1例: 脳静脈洞血栓症、1例: 下大静脈)、肺塞栓症が11例。 d: 深部静脈血栓症8例、肺塞栓症10例、うち3例は深部静脈血栓症と肺塞栓症の両方を発現。残り1例は、血栓塞栓症(詳細不明)。 e: 1例は肺塞栓症(医師報告用語: 呼吸不全)、1例は深部静脈血栓症と肺塞栓症の両方を発現、残り1例は血栓塞栓症(詳細不明)。

投与群	monarchE試験	
	本剤+内分泌療法 (N=2791)	内分泌療法 (N=2800)
全グレード	63 ^b (2.3)	14 ^c (0.5)
グレード3	27 (1.0)	4 (0.1)
グレード4	6 (0.2)	0 (0.0)
グレード5	0 (0.0)	1 (0.0)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数(%)

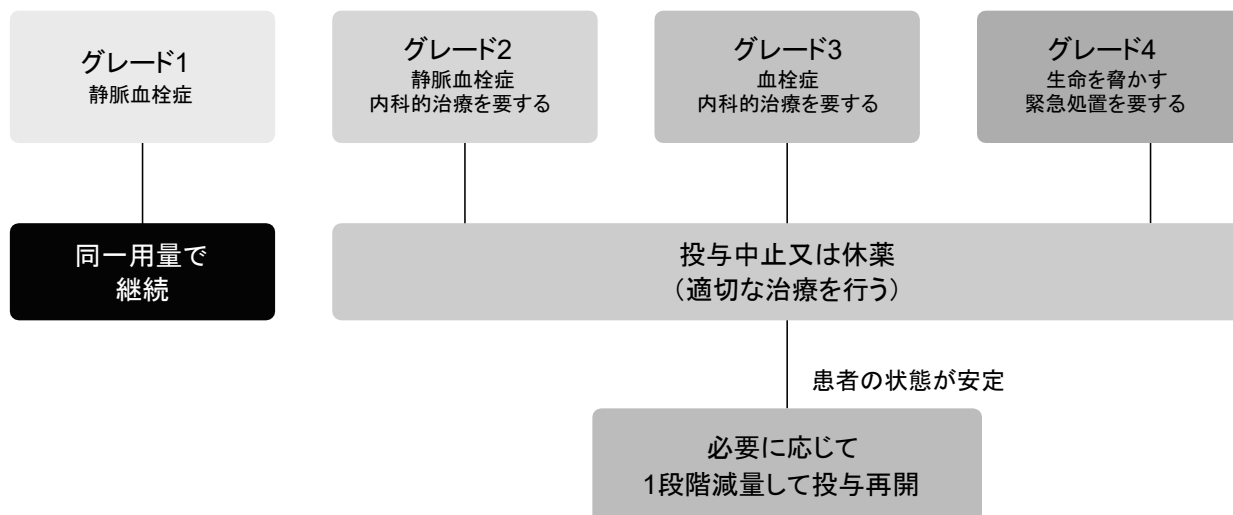
a: ICH国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA)標準検索式(standard MedDRA queries: SMQ)の「静脈の塞栓及び血栓」「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓及び血栓」で選択されたすべての有害事象を医学的に評価し、血栓性静脈炎、脳虚血、血栓性痔核に該当する事象は、静脈血栓塞栓症の評価から除外した。 b: 深部静脈血栓症が42例、肺塞栓症が26例。 c: 深部静脈血栓症が11例、肺塞栓症が3例。

<参考>

静脈血栓塞栓症発現時に推奨される本剤の用量調節^a

(ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法の場合)

(添付文書に基づき設定)



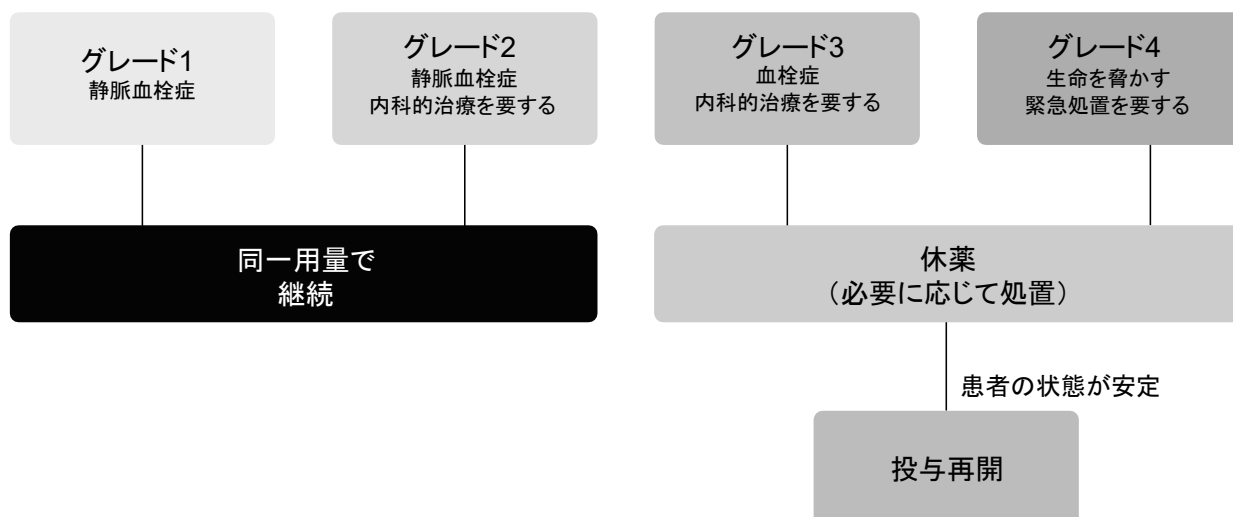
グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。

a: 治験実施計画書に基づき作成。monarchE 試験については、治験から得られた情報を踏まえ、実臨床で処方医が副作用をより適切に管理可能となるような記載としている。

副作用の発現により、本剤を減量する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて 1 回あたり 50 mg ずつを目安に減量を考慮する(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2」の項参照)。

(ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の場合)

(臨床試験結果及び企業中核データシート[Company Core Data Sheet (CCDS)]に基づき設定)



グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。

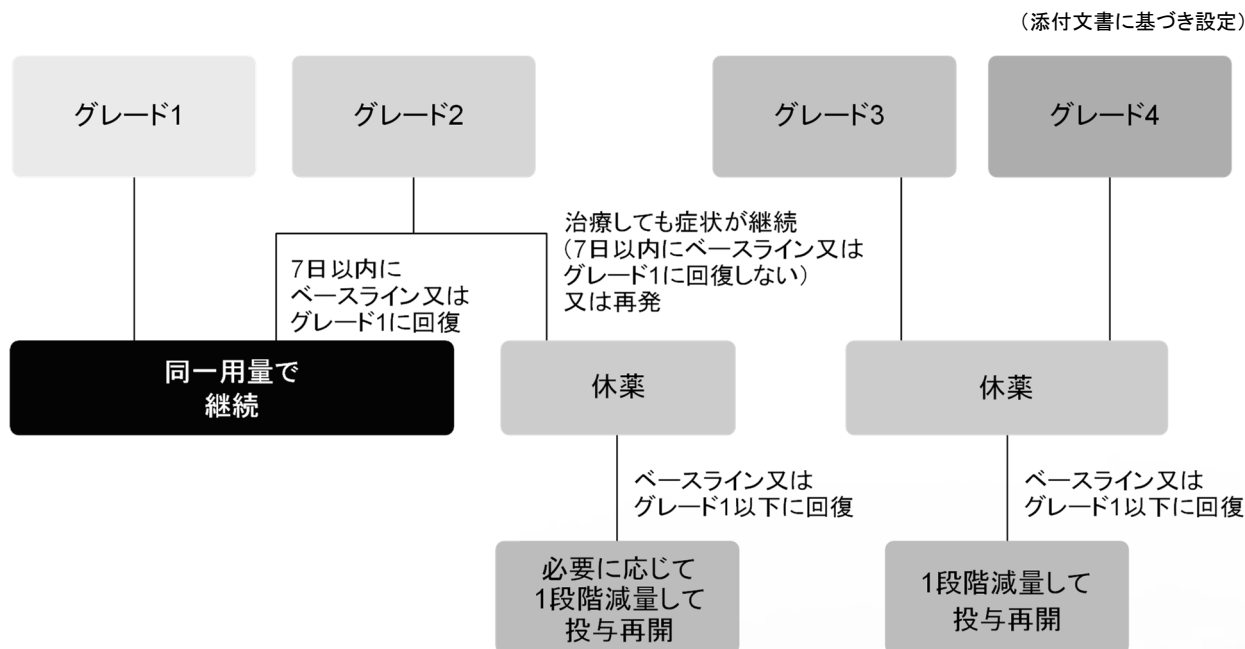
(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
消化器	下痢、腹痛、悪心	嘔吐、食欲減退、口内炎	消化不良、便秘、胃炎
呼吸器			咳嗽、呼吸困難
循環器			高血圧
感染			上気道感染、尿路感染、肺感染、上咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、膣感染、咽頭炎、敗血症
皮膚		脱毛症、発疹	そう痒症、皮膚乾燥、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎
精神神経系			浮動性めまい、味覚異常、うつ病
臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	低カリウム血症、 γ -GTP増加、高カリウム血症、低カルシウム血症
その他	疲労	ほてり、頭痛	流涙増加、体重減少、倦怠感、発熱、四肢痛、末梢性浮腫、眼乾燥、脱水、筋力低下、インフルエンザ様疾患、悪寒

(解説)

<参考>

その他の副作用発現時に推奨される本剤の用量調節 (ALT/AST 増加、下痢、血液毒性、間質性肺疾患、静脈血栓塞栓症以外)



グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。

副作用の発現により、本剤を減量する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて 1 回あたり 50 mg ずつを目安に減量を考慮する。(V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2 の項参照)

◆副作用発現頻度一覧表等

- ・ ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 (MONARCH 2 試験 (M2) 及び MONARCH 3 試験 (M3))
 - ・ ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法 (monarchE 試験 (mE))
- 国際共同第 III 相試験における副作用発現例数及び割合 (承認時)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
全副作用	609 (94.1)	309 (47.8)	2640 (94.6)	1040 (37.3)	3249 (94.5)	1349 (39.2)
感染症および寄生虫症	55 (8.5)	8 (1.2)	264 (9.5)	31 (1.1)	319 (9.3)	39 (1.1)
上気道感染	3 (0.5)	0 (0.0)	60 (2.1)	3 (0.1)	63 (1.8)	3 (0.1)
尿路感染	8 (1.2)	1 (0.2)	47 (1.7)	1 (0.0)	55 (1.6)	2 (0.1)
肺炎	9 (1.4)	4 (0.6)	24 (0.9)	8 (0.3)	33 (1.0)	12 (0.3)
上咽頭炎	5 (0.8)	0 (0.0)	18 (0.6)	0 (0.0)	23 (0.7)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	5 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	14 (0.4)	0 (0.0)
結膜炎	5 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	10 (0.3)	0 (0.0)
爪囲炎	2 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.3)	1 (0.0)	10 (0.3)	1 (0.0)
気管支炎	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
外陰部腔カンジダ症 ^{※b}	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)	1 (0.0)	8 (0.2)	1 (0.0)
歯肉炎	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)
膿疱性皮膚疹	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)	1 (0.0)	8 (0.2)	1 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
腔感染 ^{※b}	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
丹毒	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	4 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)
下気道感染	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)
リンパ管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.1)
咽頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィ シレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
毛包炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
乳腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
爪感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)

*a: 男性特異的な事象に対する分母: mE試験 (N=21)、M2+M3+mE試験 (N=21)

*b: 女性特異的な事象に対する分母: M2+M3試験 (N=647)、mE試験 (N=2770)、M2+M3+mE試験 (N=3417)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
歯冠周囲炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
術後創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
敗血症性ショック	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
細菌性膣症 ^{*b}	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
子宮頸管炎 ^{*b}	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
アスペルギルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
乳房膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
熱性感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
細菌性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム菌性 胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
消化器カンジダ症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
陰部単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
口唇感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
粘膜感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
鼻ヘルペス	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肺真菌症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
尿道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (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)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肝臓血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

*a: 男性特異的な事象に対する分母: mE試験(N=21)、M2+M3+mE試験(N=21)

*b: 女性特異的な事象に対する分母: M2+M3試験(N=647)、mE試験(N=2770)、M2+M3+mE試験(N=3417)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	329 (50.9)	180 (27.8)	1500 (53.7)	679 (24.3)	1829 (53.2)	859 (25.0)
好中球減少症	261 (40.3)	141 (21.8)	1190 (42.6)	502 (18.0)	1451 (42.2)	643 (18.7)
白血球減少症	142 (21.9)	52 (8.0)	959 (34.4)	298 (10.7)	1101 (32.0)	350 (10.2)
貧血	143 (22.1)	28 (4.3)	514 (18.4)	29 (1.0)	657 (19.1)	57 (1.7)
血小板減少症	65 (10.0)	14 (2.2)	314 (11.3)	29 (1.0)	379 (11.0)	43 (1.3)
リンパ球減少症	40 (6.2)	15 (2.3)	326 (11.7)	120 (4.3)	366 (10.6)	135 (3.9)
発熱性好中球減少症	3 (0.5)	3 (0.5)	5 (0.2)	4 (0.1)	8 (0.2)	7 (0.2)
単球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)
大球性貧血	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
血液毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
無顆粒球症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
二血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
骨髄機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
骨髄浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
好中球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	163 (25.2)	28 (4.3)	408 (14.6)	41 (1.5)	571 (16.6)	69 (2.0)
食欲減退	124 (19.2)	6 (0.9)	248 (8.9)	10 (0.4)	372 (10.8)	16 (0.5)
低カリウム血症	21 (3.2)	11 (1.7)	52 (1.9)	12 (0.4)	73 (2.1)	23 (0.7)
脱水	14 (2.2)	7 (1.1)	19 (0.7)	5 (0.2)	33 (1.0)	12 (0.3)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0 (0.0)	29 (1.0)	6 (0.2)	30 (0.9)	6 (0.2)
高コレステロール血症	3 (0.5)	0 (0.0)	17 (0.6)	0 (0.0)	20 (0.6)	0 (0.0)
高カルシウム血症	2 (0.3)	0 (0.0)	17 (0.6)	0 (0.0)	19 (0.6)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.2)	0 (0.0)	17 (0.6)	1 (0.0)	18 (0.5)	1 (0.0)
低ナトリウム血症	9 (1.4)	5 (0.8)	9 (0.3)	6 (0.2)	18 (0.5)	11 (0.3)
低アルブミン血症	7 (1.1)	0 (0.0)	9 (0.3)	1 (0.0)	16 (0.5)	1 (0.0)
高血糖	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	10 (0.3)	0 (0.0)
高カリウム血症	4 (0.6)	2 (0.3)	6 (0.2)	1 (0.0)	10 (0.3)	3 (0.1)
低マグネシウム血症	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
低リン酸血症	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.1)
低カルシウム血症	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
高リン酸塩血症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
低血糖	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
アシドーシス	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
食欲障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
細胞死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
体液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
葉酸欠乏	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
低クロール血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
代謝症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
多飲症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	16 (2.5)	1 (0.2)	157 (5.6)	5 (0.2)	173 (5.0)	6 (0.2)
不眠症	6 (0.9)	0 (0.0)	78 (2.8)	0 (0.0)	84 (2.4)	0 (0.0)
うつ病	3 (0.5)	0 (0.0)	31 (1.1)	1 (0.0)	34 (1.0)	1 (0.0)
リビドー減退	1 (0.2)	0 (0.0)	12 (0.4)	2 (0.1)	13 (0.4)	2 (0.1)
不安	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.3)	1 (0.0)	10 (0.3)	1 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
感情不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
睡眠障害	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
情動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
感情障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
錯乱状態	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.0)
神経過敏	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
注意欠如・多動性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
気分変化	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
怒り	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
不快気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
感情的苦悩	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
気力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
中期不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
涙ぐむ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	154 (23.8)	5 (0.8)	481 (17.2)	14 (0.5)	635 (18.5)	19 (0.6)
頭痛	48 (7.4)	1 (0.2)	186 (6.7)	3 (0.1)	234 (6.8)	4 (0.1)
浮動性めまい	38 (5.9)	1 (0.2)	127 (4.6)	2 (0.1)	165 (4.8)	3 (0.1)
味覚不全	60 (9.3)	0 (0.0)	91 (3.3)	0 (0.0)	151 (4.4)	0 (0.0)
ニューロパチー	21 (3.2)	0 (0.0)	53 (1.9)	2 (0.1)	74 (2.2)	2 (0.1)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
味覚障害	16 (2.5)	0 (0.0)	25 (0.9)	0 (0.0)	41 (1.2)	0 (0.0)
嗜眠	4 (0.6)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)	12 (0.3)	0 (0.0)
記憶障害	2 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.3)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
健忘	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
失神	3 (0.5)	2 (0.3)	4 (0.1)	2 (0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)
認知障害	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
振戦	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパ チー	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
知覚過敏	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
脳虚血	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
大脳静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
錐体外路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
神経毒性	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
末梢性麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
無嗅覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
大脳障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
脳血管発作	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
本態性振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
不全片麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
味覚減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
嗅覚減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
単麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
筋痙直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
嗅神経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
会話障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
三叉神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
迷走神経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	47 (7.3)	1 (0.2)	151 (5.4)	1 (0.0)	198 (5.8)	2 (0.1)
流涙増加	22 (3.4)	1 (0.2)	88 (3.2)	1 (0.0)	110 (3.2)	2 (0.1)
ドライアイ	13 (2.0)	0 (0.0)	33 (1.2)	0 (0.0)	46 (1.3)	0 (0.0)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
霧視	5 (0.8)	0 (0.0)	12 (0.4)	0 (0.0)	17 (0.5)	0 (0.0)
角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
眼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
涙液分泌低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
光視症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
点状角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
視力障害	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
網脈絡膜症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
後天性涙道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
老視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
閃輝暗点	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍性角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
硝子体剥離	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼球乾燥症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	4 (0.6)	0 (0.0)	36 (1.3)	3 (0.1)	40 (1.2)	3 (0.1)
回転性めまい	4 (0.6)	0 (0.0)	28 (1.0)	1 (0.0)	32 (0.9)	1 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
感音性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
外耳の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	15 (2.3)	4 (0.6)	34 (1.2)	5 (0.2)	49 (1.4)	9 (0.3)
動悸	5 (0.8)	0 (0.0)	12 (0.4)	0 (0.0)	17 (0.5)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)
心房細動	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)
洞性頻脈	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.1)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
心室性不整脈	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
第二度房室ブロック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
心障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心血管系デコンディショニング	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	60 (9.3)	3 (0.5)	338 (12.1)	20 (0.7)	398 (11.6)	23 (0.7)
ほてり	44 (6.8)	0 (0.0)	257 (9.2)	2 (0.1)	301 (8.8)	2 (0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	24 (0.9)	9 (0.3)	25 (0.7)	9 (0.3)
高血圧	2 (0.3)	0 (0.0)	20 (0.7)	6 (0.2)	22 (0.6)	6 (0.2)
リンパ浮腫	2 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.4)	0 (0.0)	13 (0.4)	0 (0.0)
低血圧	4 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.3)	1 (0.0)	11 (0.3)	1 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)	1 (0.0)	9 (0.3)	1 (0.0)
塞栓症	4 (0.6)	3 (0.5)	1 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)
血腫	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
循環虚脱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
蒼白	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
末梢冷感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
鎖骨下静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
頸静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
レイノー現象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
静脈血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61 (9.4)	10 (1.5)	191 (6.8)	26 (0.9)	252 (7.3)	36 (1.0)
咳嗽	11 (1.7)	0 (0.0)	55 (2.0)	0 (0.0)	66 (1.9)	0 (0.0)
呼吸困難	15 (2.3)	3 (0.5)	34 (1.2)	1 (0.0)	49 (1.4)	4 (0.1)
肺臓炎	9 (1.4)	2 (0.3)	22 (0.8)	5 (0.2)	31 (0.9)	7 (0.2)
鼻出血	6 (0.9)	0 (0.0)	18 (0.6)	0 (0.0)	24 (0.7)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	4 (0.6)	0 (0.0)	18 (0.6)	0 (0.0)	22 (0.6)	0 (0.0)
肺塞栓症	2 (0.3)	1 (0.2)	19 (0.7)	19 (0.7)	21 (0.6)	20 (0.6)
鼻乾燥	5 (0.8)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	11 (0.3)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.3)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
発声障害	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
喉頭痛	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
胸水	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.1)
鼻漏	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
鼻の炎症	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
器質化肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)	2 (0.1)
肺線維症	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.0)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
低酸素症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
呼吸不全	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
くしゃみ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
喉頭肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
喉頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
呼吸時疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
咽頭の炎症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
気胸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肺うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肺腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
扁桃の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
気管痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	554 (85.6)	81 (12.5)	2361 (84.6)	228 (8.2)	2915 (84.8)	309 (9.0)
下痢	514 (79.4)	63 (9.7)	2209 (79.1)	196 (7.0)	2723 (79.2)	259 (7.5)
腹痛	153 (23.6)	6 (0.9)	769 (27.6)	29 (1.0)	922 (26.8)	35 (1.0)
悪心	209 (32.3)	7 (1.1)	633 (22.7)	10 (0.4)	842 (24.5)	17 (0.5)
嘔吐	104 (16.1)	6 (0.9)	289 (10.4)	6 (0.2)	393 (11.4)	12 (0.3)
口内炎	47 (7.3)	1 (0.2)	116 (4.2)	2 (0.1)	163 (4.7)	3 (0.1)
消化不良	25 (3.9)	0 (0.0)	122 (4.4)	0 (0.0)	147 (4.3)	0 (0.0)
便秘	20 (3.1)	1 (0.2)	91 (3.3)	1 (0.0)	111 (3.2)	2 (0.1)
口内乾燥	22 (3.4)	0 (0.0)	63 (2.3)	0 (0.0)	85 (2.5)	0 (0.0)
鼓腸	7 (1.1)	0 (0.0)	62 (2.2)	0 (0.0)	69 (2.0)	0 (0.0)
腹部膨満	10 (1.5)	0 (0.0)	45 (1.6)	0 (0.0)	55 (1.6)	0 (0.0)
胃炎	11 (1.7)	1 (0.2)	34 (1.2)	1 (0.0)	45 (1.3)	2 (0.1)
胃食道逆流性疾患	10 (1.5)	1 (0.2)	28 (1.0)	0 (0.0)	38 (1.1)	1 (0.0)
口腔内潰瘍形成	2 (0.3)	0 (0.0)	27 (1.0)	0 (0.0)	29 (0.8)	0 (0.0)
痔核	2 (0.3)	0 (0.0)	13 (0.5)	0 (0.0)	15 (0.4)	0 (0.0)
大腸炎	3 (0.5)	0 (0.0)	10 (0.4)	2 (0.1)	13 (0.4)	2 (0.1)
直腸出血	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	10 (0.3)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	10 (0.3)	0 (0.0)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
おくび	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)
裂肛	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	1 (0.0)	7 (0.2)	1 (0.0)
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
嚥下障害	3 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
口腔内痛	3 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
舌潰瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
肛門失禁	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
肛門出血	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
歯肉痛	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
口角口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
齦歯	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
直腸しぶり	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
痔瘻	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肛門の炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肛門そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
便意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
胃拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
消化管運動過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
胃酸過多	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
胃排出不全	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
口唇痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
口腔知覚不全	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
消化性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
歯周病	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
レッチング	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
異常便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
空気嚥下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肛門ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
呼気臭	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
排便困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
白色便	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃腸毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
歯肉不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腸梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
口唇潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
下部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
口腔内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
非感染性歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
食道不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
食道痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
口腔血性水泡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
口腔内不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
膵脂肪変性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
唾液変性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
舌変色	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
舌不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
変色歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	6 (0.9)	5 (0.8)	34 (1.2)	6 (0.2)	40 (1.2)	11 (0.3)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.4)	0 (0.0)	10 (0.3)	0 (0.0)
肝機能異常	4 (0.6)	3 (0.5)	5 (0.2)	2 (0.1)	9 (0.3)	5 (0.1)
薬物性肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.1)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
肝腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肝硬変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
肝臓痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
中毒性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
肝損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
門脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
脂肪性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	241 (37.2)	5 (0.8)	577 (20.7)	9 (0.3)	818 (23.8)	14 (0.4)
脱毛症	108 (16.7)	0 (0.0)	202 (7.2)	0 (0.0)	310 (9.0)	0 (0.0)
発疹	60 (9.3)	5 (0.8)	143 (5.1)	6 (0.2)	203 (5.9)	11 (0.3)
そう痒症	45 (7.0)	0 (0.0)	116 (4.2)	2 (0.1)	161 (4.7)	2 (0.1)
皮膚乾燥	34 (5.3)	0 (0.0)	53 (1.9)	0 (0.0)	87 (2.5)	0 (0.0)
爪破損	9 (1.4)	0 (0.0)	29 (1.0)	0 (0.0)	38 (1.1)	0 (0.0)
爪の障害	13 (2.0)	0 (0.0)	24 (0.9)	0 (0.0)	37 (1.1)	0 (0.0)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
寝汗	4 (0.6)	0 (0.0)	27 (1.0)	0 (0.0)	31 (0.9)	0 (0.0)
爪線状隆起	18 (2.8)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	23 (0.7)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	8 (1.2)	0 (0.0)	11 (0.4)	0 (0.0)	19 (0.6)	0 (0.0)
湿疹	6 (0.9)	0 (0.0)	10 (0.4)	0 (0.0)	16 (0.5)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚 不全症候群	9 (1.4)	0 (0.0)	7 (0.3)	0 (0.0)	16 (0.5)	0 (0.0)
多汗症	3 (0.5)	0 (0.0)	12 (0.4)	1 (0.0)	15 (0.4)	1 (0.0)
皮膚色素過剰	5 (0.8)	0 (0.0)	10 (0.4)	0 (0.0)	15 (0.4)	0 (0.0)
睫毛眉毛脱落症	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.5)	0 (0.0)	14 (0.4)	0 (0.0)
蕁麻疹	7 (1.1)	0 (0.0)	7 (0.3)	0 (0.0)	14 (0.4)	0 (0.0)
皮膚炎	2 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.4)	1 (0.0)	13 (0.4)	1 (0.0)
紅斑	3 (0.5)	0 (0.0)	10 (0.4)	0 (0.0)	13 (0.4)	0 (0.0)
爪甲脱落症	7 (1.1)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	13 (0.4)	0 (0.0)
皮膚疼痛	2 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.3)	0 (0.0)
爪甲剥離症	2 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
皮膚剥脱	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
爪変色	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
接触皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
乾癬	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
毛質異常	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
手皮膚炎	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
爪毒性	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
神経皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
色素沈着障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
痒疹	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
紫斑	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肌のきめ異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
乾皮症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
男性型多毛症 ^{*a}	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
黒色表皮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
結節性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
毛髪成長速度異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
間擦疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
毛孔性扁平苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

*a: 男性特異的な事象に対する分母: mE試験(N=21)、M2+M3+mE試験(N=21)

*b: 女性特異的な事象に対する分母: M2+M3試験(N=647)、mE試験(N=2770)、M2+M3+mE試験(N=3417)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
爪床障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
爪痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
掌蹠膿疱症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
脂肪織炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
敏感肌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚硬結	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚臭異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合 組織障害	71 (11.0)	2 (0.3)	532 (19.1)	7 (0.3)	603 (17.5)	9 (0.3)
関節痛	22 (3.4)	0 (0.0)	295 (10.6)	2 (0.1)	317 (9.2)	2 (0.1)
筋肉痛	24 (3.7)	0 (0.0)	81 (2.9)	0 (0.0)	105 (3.1)	0 (0.0)
四肢痛	8 (1.2)	0 (0.0)	47 (1.7)	1 (0.0)	55 (1.6)	1 (0.0)
筋痙縮	8 (1.2)	1 (0.2)	45 (1.6)	0 (0.0)	53 (1.5)	1 (0.0)
筋骨格痛	7 (1.1)	0 (0.0)	26 (0.9)	1 (0.0)	33 (1.0)	1 (0.0)
背部痛	3 (0.5)	0 (0.0)	29 (1.0)	0 (0.0)	32 (0.9)	0 (0.0)
骨痛	6 (0.9)	0 (0.0)	18 (0.6)	0 (0.0)	24 (0.7)	0 (0.0)
骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (0.9)	0 (0.0)	24 (0.7)	0 (0.0)
筋力低下	8 (1.2)	1 (0.2)	15 (0.5)	1 (0.0)	23 (0.7)	2 (0.1)
関節可動域低下	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.5)	0 (0.0)	14 (0.4)	0 (0.0)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.5)	0 (0.0)	14 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)
骨減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.3)	1 (0.0)	8 (0.2)	1 (0.0)
側腹部痛	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	1 (0.0)	7 (0.2)	1 (0.0)
頸部痛	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
関節炎	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
胤径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
顎痛	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
高クレアチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
筋拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
顎骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
骨膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
斜頸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
弾発指	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	25 (3.9)	5 (0.8)	48 (1.7)	11 (0.4)	73 (2.1)	16 (0.5)
急性腎障害	6 (0.9)	3 (0.5)	5 (0.2)	3 (0.1)	11 (0.3)	6 (0.2)
慢性腎臓病	5 (0.8)	1 (0.2)	6 (0.2)	4 (0.1)	11 (0.3)	5 (0.1)
腎不全	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (0.4)	2 (0.1)	11 (0.3)	3 (0.1)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.4)	2 (0.1)	10 (0.3)	2 (0.1)
排尿困難	2 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
非感染性膀胱炎	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
尿失禁	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
尿路痛	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
高窒素血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
慢性糸球体腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
尿意切迫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
多尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腎損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
尿異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
尿臭異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	10 (1.5)	0 (0.0)	88 (3.2)	2 (0.1)	98 (2.9)	2 (0.1)
勃起不全 ^a	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
外陰腔乾燥 ^b	4 (0.6)	0 (0.0)	49 (1.8)	1 (0.0)	53 (1.6)	1 (0.0)
外陰腔そう痒症 ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
性交困難	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
膣分泌物 ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
子宮内膜肥厚 ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
乳房痛	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
膣出血 ^b	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
外陰腔の炎症 ^b	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
外陰腔不快感 ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
腺筋症 ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
子宮付属器捻転 ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
生殖器萎縮 ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
閉経期症状 ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

*a: 男性特異的な事象に対する分母: mE試験 (N=21)、M2+M3+mE試験 (N=21)

*b: 女性特異的な事象に対する分母: M2+M3試験 (N=647)、mE試験 (N=2770)、M2+M3+mE試験 (N=3417)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
不正子宮出血 ^{a)}	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
卵巣嚢胞 ^{b)}	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
外陰腔痛 ^{b)}	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
乳房腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
乳房圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
性器不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
性器出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
骨盤底筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
会陰痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および 投与部位の状態	269 (41.6)	14 (2.2)	994 (35.6)	73 (2.6)	1263 (36.7)	87 (2.5)
疲労	216 (33.4)	14 (2.2)	814 (29.2)	66 (2.4)	1030 (30.0)	80 (2.3)
倦怠感	9 (1.4)	0 (0.0)	64 (2.3)	2 (0.1)	73 (2.1)	2 (0.1)
粘膜の炎症	12 (1.9)	0 (0.0)	58 (2.1)	1 (0.0)	70 (2.0)	1 (0.0)
発熱	9 (1.4)	0 (0.0)	49 (1.8)	1 (0.0)	58 (1.7)	1 (0.0)
末梢性浮腫	15 (2.3)	0 (0.0)	34 (1.2)	1 (0.0)	49 (1.4)	1 (0.0)
疼痛	3 (0.5)	0 (0.0)	28 (1.0)	0 (0.0)	31 (0.9)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	2 (0.3)	0 (0.0)	18 (0.6)	0 (0.0)	20 (0.6)	0 (0.0)
悪寒	4 (0.6)	0 (0.0)	14 (0.5)	0 (0.0)	18 (0.5)	0 (0.0)
注射部位反応	14 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.4)	0 (0.0)
浮腫	5 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.3)	1 (0.0)	14 (0.4)	1 (0.0)
顔面浮腫	5 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)	13 (0.4)	0 (0.0)
末梢腫脹	2 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.4)	0 (0.0)	13 (0.4)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	2 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
粘膜乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)
全身健康状態悪化	2 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.2)	1 (0.0)	7 (0.2)	1 (0.0)
胸部不快感	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
医療機器関連血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
治癒不良	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.0)
限局性浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
腋窩痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
乾燥症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
投与部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
医薬品副作用	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
高体温症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
温度変化不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

*a: 男性特異的な事象に対する分母: mE試験 (N=21)、M2+M3+mE試験 (N=21)

*b: 女性特異的な事象に対する分母: M2+M3試験 (N=647)、mE試験 (N=2770)、M2+M3+mE試験 (N=3417)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
臨床検査	163 (25.2)	48 (7.4)	534 (19.1)	77 (2.8)	697 (20.3)	125 (3.6)
血中クレアチニン増加	68 (10.5)	6 (0.9)	222 (8.0)	0 (0.0)	290 (8.4)	6 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	67 (10.4)	29 (4.5)	211 (7.6)	53 (1.9)	278 (8.1)	82 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	67 (10.4)	14 (2.2)	205 (7.3)	34 (1.2)	272 (7.9)	48 (1.4)
体重減少	36 (5.6)	2 (0.3)	47 (1.7)	3 (0.1)	83 (2.4)	5 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	18 (2.8)	4 (0.6)	51 (1.8)	2 (0.1)	69 (2.0)	6 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (2.8)	11 (1.7)	48 (1.7)	15 (0.5)	66 (1.9)	26 (0.8)
血中ビリルビン増加	4 (0.6)	1 (0.2)	14 (0.5)	1 (0.0)	18 (0.5)	2 (0.1)
体重増加	2 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.4)	1 (0.0)	13 (0.4)	1 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.4)	1 (0.0)	10 (0.3)	1 (0.0)
シスタチンC増加	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
シスタチンC異常	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	3 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)
単球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)
血中クレアチン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.0)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
好酸球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
ヒト上皮成長因子受容体減少	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
好中球数	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
補正カルシウム	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
アルブミン・グロブリン比減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中25-ヒドロキシコレカルシフェロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中重炭酸塩減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 統合後/基本語	M2+M3 (N=647)		mE (N=2791)		M2+M3+mE (N=3438)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
尿中血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
骨密度減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心電図QT延長	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心電図QT短縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心電図ST-T変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃内pH低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
顆粒球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心拍数不整	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腹腔内圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
リポ蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
低比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
単核球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
単核球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
エストラジオール増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血小板分布幅増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腎機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肺活量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ビタミンD減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置 合併症	5 (0.8)	0 (0.0)	25 (0.9)	1 (0.0)	30 (0.9)	1 (0.0)
挫傷	2 (0.3)	0 (0.0)	13 (0.5)	0 (0.0)	15 (0.4)	0 (0.0)
転倒	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
漿液腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
創離開	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
乳房損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胸椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
外傷性肺損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
人工乳房除去	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心血管障害予防	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
涙囊鼻腔吻合	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
創部ドレナージ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 23.0

*a: 男性特異的な事象に対する分母:mE試験(N=21)、M2+M3+mE試験(N=21)

*b: 女性特異的な事象に対する分母:M2+M3試験(N=647)、mE試験(N=2770)、M2+M3+mE試験(N=3417)

◆患者背景別の有害事象発現頻度

1) 人種別有害事象発現割合

国際共同第 III 相試験(MONARCH 2 試験⁶⁾、MONARCH 3 試験^{7,8)}の人種別(白人/アジア人/その他)の部分集団解析において、本剤投与時のグレード3以上の好中球減少症(統合語)、好中球数減少(臨床検査値異常)及び肝機能検査値異常の有害事象発現割合は、アジア人以外の患者と比較し、アジア人で高かった[MONARCH 3 試験による好中球減少症(統合語)を除く。MONARCH 2 試験によるアジア人及びアジア人以外での発現割合:それぞれ好中球減少症(統合語)44.6%及び 17.6%、好中球数減少(臨床検査値異常)50.4%及び 24.3%、有害事象としての ALT 増加 6.8%及び 2.7%、同 AST 増加 4.7%及び 1.1%、臨床検査値異常としての ALT 増加 7.6%及び 2.7%、同 AST 増加 6.9%及び 1.9%。MONARCH 3 試験によるアジア人、白人及びその他の人種での発現割合:それぞれ好中球減少症(統合語)27.2%、16.8%及び 27.3%、好中球数減少(臨床検査値異常)31.0%、18.3%及び 20.0%、有害事象としての ALT 増加 12.6%、3.2%及び 0%、同 AST 増加 7.8%、1.6%及び 0%、臨床検査値異常としての ALT 増加 14.9%、2.9%及び 0%、同 AST 増加 9.9%、1.1%及び 0%]。

monarchE 試験の人種別(白人/アジア人/その他)の部分集団解析において、本剤投与時のグレード3以上の好中球減少症の有害事象発現割合は、アジア人以外の患者と比較し、アジア人で高かった[アジア人、白人及びその他の人種での発現割合:28.2%、15.1%及び 24.1%]。

国際共同第 III 相試験(MONARCH 2 試験)における人種別の有害事象発現例数及び割合(承認時)

	白人		アジア人		その他	
	本剤+フルベストラント群 ^a	プラセボ+フルベストラント群	本剤+フルベストラント群 ^a	プラセボ+フルベストラント群	本剤+フルベストラント群 ^a	プラセボ+フルベストラント群
有害事象	N=234	N=136	N=148	N=65	N=28	N=13
全グレード	231(98.7)	120(88.2)	146(98.6)	60(92.3)	28(100.0)	11(84.6)
グレード3以上	138(59.0)	34(25.0)	100(67.6)	14(21.5)	17(60.7)	2(15.4)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数(%)

a: 200 mg開始例を含む

国際共同第 III 相試験(MONARCH 3 試験)における人種別の有害事象発現例数及び割合(承認時)

	白人		アジア人		その他	
	本剤+NSAI群	プラセボ+NSAI群	本剤+NSAI群	プラセボ+NSAI群	本剤+NSAI群	プラセボ+NSAI群
有害事象	N=185	N=100	N=103	N=45	N=11	N=5
全グレード	181(97.8)	90(90.0)	103(100.0)	42(93.3)	10(90.9)	3(60.0)
グレード3以上	105(56.8)	23(23.0)	59(57.3)	11(24.4)	5(45.5)	1(20.0)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数(%)

国際共同第 III 相試験(monarchE 試験)における人種別の有害事象発現例数及び割合

	白人		アジア人		その他	
	本剤+内分泌療法	内分泌療法	本剤+内分泌療法	内分泌療法	本剤+内分泌療法	内分泌療法
有害事象	N=1933	N=1960	N=673	N=658	N=145	N=141
全グレード	1887(97.6)	1689(86.2)	661(98.2)	556(84.5)	143(98.6)	128(90.8)
グレード3以上	864(44.7)	270(13.8)	330(49.0)	51(7.8)	73(50.3)	32(22.7)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数(%)

2) 閉経状態別有害事象発現割合⁶⁾

国際共同第 III 相試験 (MONARCH 2 試験) の閉経状態別の部分集団解析において、本剤投与時の有害事象のプロファイルはそれぞれの集団間で大きな違いは認められなかった。

本剤+フルベストラント群の閉経前集団で認められた有害事象の上位 5 つは、下痢 62 例 (87.3%)、好中球減少症 (統合語) 42 例 (59.2%)、白血球減少症 (統合語) 31 例 (43.7%)、腹痛 (統合語) 25 例 (35.2%)、貧血 (統合語) 及び頭痛が各 24 例 (33.8%) であった。

一方、閉経後集団で認められた有害事象の上位 5 つは、下痢 319 例 (86.2%)、悪心 179 例 (48.4%)、疲労 (統合語) 167 例 (45.1%)、好中球減少症 (統合語) 161 例 (43.5%) 及び腹痛 (統合語) 131 例 (35.4%) であった。

国際共同第 III 相試験 (MONARCH 2 試験) における閉経状態別の有害事象発現例数及び割合 (承認時)

	閉経前			閉経後		
	本剤150 mg 開始+フルベ ストラント群	本剤200 mg ^{注)} 開始+フルベ ストラント群	プラセボ+ フルベス トラント群	本剤150 mg 開始+フルベ ストラント群	本剤200 mg ^{注)} 開始+フルベ ストラント群	プラセボ+ フルベス トラント群
有害事象	N=51	N=20	N=42	N=269	N=101	N=180
全グレード	50 (98.0)	20 (100.0)	40 (95.2)	265 (98.5)	100 (99.0)	158 (87.8)
グレード3以上	32 (62.7)	13 (65.0)	7 (16.7)	158 (58.7)	73 (72.3)	46 (25.6)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数 (%)

注) 本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、糸球体機能に影響を与えないものの、腎尿細管のトランスポーターを阻害し、血清クレアチニン濃度を増加させることがある。[16.7.3 参照]

(解説)

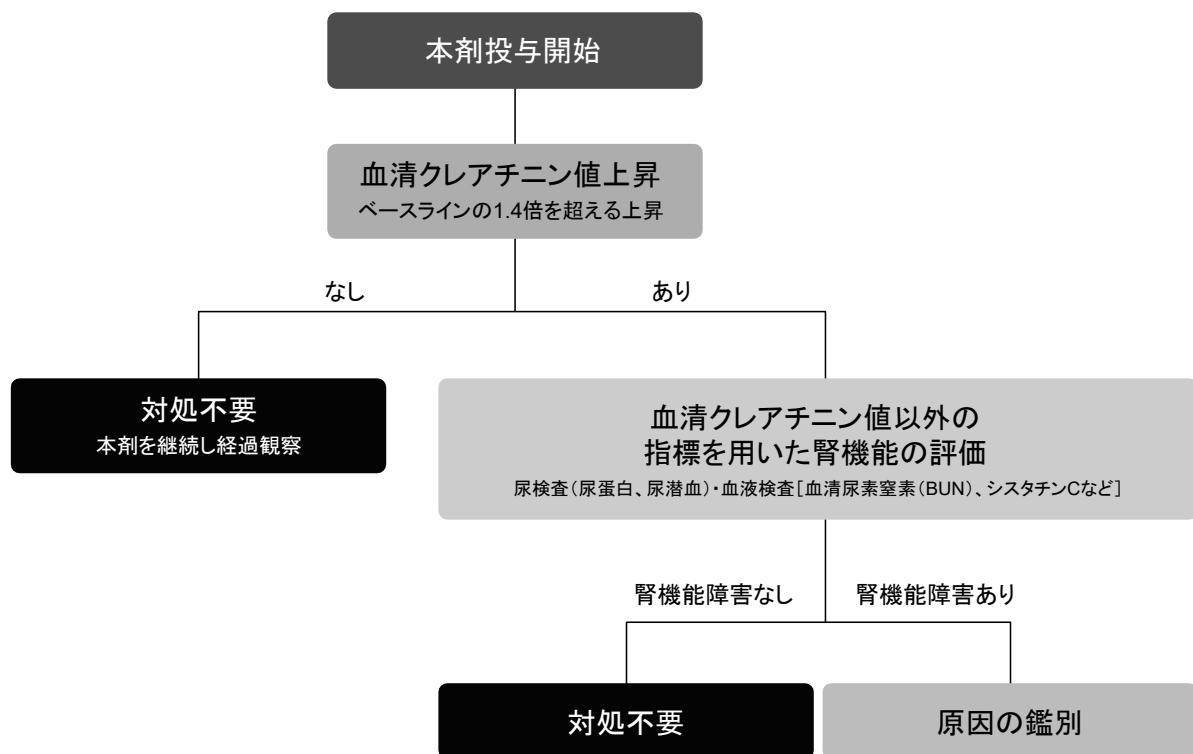
本剤は、腎尿細管における血中から尿中へのクレアチニンの分泌を低下させるため、投与中は血清クレアチニン値が上昇する。したがって、本剤投与中に見られる血清クレアチニン値の上昇は、必ずしも糸球体機能の障害を反映するものではないと考えられる³⁰⁻³²⁾。

本剤投与開始後、本剤の血中濃度の上昇とともに血清クレアチニン値が上昇し、多くの場合、ベースラインから15~40%上昇した値で推移する。副作用等により本剤を休薬すると、血清クレアチニン値はベースラインの値に戻り、投与を再開すると再び上昇する^{30,32)}。

<対処方法>

本剤投与に伴う想定範囲(ベースラインの 1.4 倍程度まで)の血清クレアチニン値の上昇については、通常対処は必要ないが、想定(ベースラインの 1.4 倍程度まで)を超える血清クレアチニン値の上昇が認められた場合は、血清クレアチニン値以外の指標(血清尿素窒素やシスタチン C 等)を用いて腎機能を評価すること。腎機能障害を併発している可能性がある。

腎機能障害が疑われる場合には、原因を鑑別し適切な対処を行うとともに、必要に応じて腎臓専門医に相談すること。



※シスタチン C は全身の有核細胞で産生される血清蛋白質のひとつで、糸球体で濾過されたのち、近位尿細管で再吸収されアミノ酸に分解される³³⁾。シスタチン C はクレアチニンより GFR の標準測定値と高い相関を示すことが示されている³⁴⁾。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14.1 「PTP の誤飲対策について」(日薬連発第 240 号 1996 年 3 月 27 日、304 号 1996 年 4 月 18 日)に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、臨床曝露量に相当する又は下回る用量から精巣間細胞の過形成及び良性腺腫が認められた。

15.2.2 マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量を下回る用量から雄性生殖器への影響(精細管上皮の変性、精巣上体における精子減少等)が認められ、4 週間の休薬で回復性は認められなかった。ラットを用いた試験において、雄授胎能への影響は認められなかった。

15.2.3 マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験において、それぞれ臨床曝露量の約 14 倍及び 7 倍に相当する用量で網膜変性及び網膜萎縮が認められた。

(解説)

非臨床試験において、精巣間細胞腺腫が認められた。「IX. 2. (4) がん原性試験」の項参照。

がん原性試験における精巣間細胞腺腫の発現について(ラット)³⁵⁾

雌雄 Sprague Dawley ラットにアベマシクリブを 0.3、1 又は 3 mg/kg の用量で、雄には 94 週間、雌には 99 週間、1 日 1 回強制経口投与したとき、3 mg/kg 群の雄で精巣間細胞(ライディッヒ細胞)腺腫の発現頻度が増加し、それに関連した精巣間細胞過形成が検討したすべての用量で認められた。一般に、ラット精巣における間細胞過形成から間細胞腫瘍に至る変化と、ヒトにおけるリスクとの関連性は低いと考えられている。ラットでは、黄体形成ホルモン(LH)の持続的な高値により間細胞腫瘍を生じる薬剤について、ヒトで同様の腫瘍は報告されていない。しかしながら、ラットにアベマシクリブを投与したときの血中 LH 濃度は測定していないため、現時点においてラットがん原性試験で認められた精巣の間細胞腺腫のメカニズムは不明であり、精巣の間細胞腫瘍のヒトへの外挿性は不明である。

非臨床試験において、男性の生殖機能への影響が示唆された。「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照。

反復投与毒性試験における雄生殖器への影響(ラット、イヌ)

10~11 週齢の Sprague Dawley 系ラットにアベマシクリブを 28 日間 1 日 1 回経口投与(用量:10、30、50 mg/kg、各群 10 例)し、その後 28 日間の休薬期間を設け回復性を評価したところ、10 mg/kg 以上で前立腺及び精巣の萎縮、精巣上体管内細胞残屑並びに精巣の精子細胞残留を伴う胚細胞の変性/枯渇が認められた。用量の増加に伴い器官重量減少及び肉眼的な器官の小型化を伴う場合もあった。

8~9 ヶ月齢のビーグル犬にアベマシクリブを 91 日間 1 日 1 回経口投与(用量:0.3、1、3 mg/kg、各群 3 例)したところ、0.3 mg/kg 以上で精巣の精細管変性/壊死並びに精巣上体の精子減少/無精子及び細胞残屑が認められ、精巣の重量減少及び肉眼的な小型化が認められた。

ラット及びイヌとも精巣及び精巣上体における毒性変化については、28 日の休薬期間では回復性を確認できなかった。イヌでは臨床曝露量よりも低い曝露量で雄生殖器の傷害が生じたことから、本剤を男性患者に投与した場合、生殖器へ有害な影響を及ぼす可能性及びその影響が回復しない可能性が考えられる。

なお、精液を介して本剤が女性パートナーに移行する量は少量であり、また遺伝毒性が陰性であることから、本剤治療中の男性患者に対し、避妊法の使用についての注意喚起はしていない。

反復投与毒性試験における網膜への影響(マウス、ラット)

雌雄 CD-1 マウスにアベマシクリブを 3 ヶ月間 1 日 1 回経口投与(用量:5、30、150 mg/kg、各群 10 例/性)したときの毒性を評価したところ、網膜変性/萎縮が 150 mg/kg 群の雌 3 例のみに認められた。

雌雄 Sprague Dawley ラットにアベマシクリブを 6 ヶ月間 1 日 1 回経口投与(用量:10、30 mg/kg、各群 15 例/性)したときの毒性を評価したところ、30 mg/kg の雌雄に網膜萎縮が認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に対するアベマシクリブの作用を評価した。アベマシクリブ並びに代謝物 M2、M18 及び M20 の hERG チャンネル電流阻害作用を *in vitro* 試験で評価したところ、検討した最高用量(アベマシクリブ: 1.65 μ M、代謝物: 10 μ M)で 50%を上回る hERG チャンネル電流の阻害は認められなかった。イヌを用いた心血管系安全性薬理試験(0、0.3、1、10 mg/kg)並びにラットを用いた中枢神経系及び呼吸器系安全性薬理試験(0、10、30、50 mg/kg)において、臨床上問題となる懸念は示されなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

アベマシクリブの単回投与毒性試験は実施していない。

アベマシクリブ 300 mg/kg をラットに約 24 時間間隔で 2 回経口投与した結果、死亡例はなく、2 回目投与後 24 時間までに便異常が認められたが、重篤な急性毒性は認められなかった。また、アベマシクリブ 0、1、10、30 mg/kg をイヌに 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、投与期間を通して、最高用量である 30 mg/kg まで死亡例は認められなかった。ラット及びイヌに対する初回投与後の結果に基づくと、ラット及びイヌにおける概略の致死量はそれぞれ > 300 mg/kg 及び > 30 mg/kg と推定された。

単回投与毒性(経口)

動物種	概略の致死量(mg/kg)
ラット	> 300 ^a
イヌ	> 30 ^b

a: 小核試験投与初日の成績から推定

b: 7日間反復投与毒性予備試験投与初日の成績から推定

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性(1日1回、経口)

動物種	期間	用量 (mg/kg)	動物数/ 群	試験成績	無毒性量 (mg/kg)
ラット	28日間	0 ^a 、10、 30、50	主試験 10/性 回復性 ^b 5/性 TK試験 ^c 9/性	死亡/途中屠殺各1例[TK群(50 mg/kg)雄2例] 骨髓:末梢血の汎血球減少を伴う造血細胞減少 (10 mg/kg以上) 胸腺:重量減少、小型化、皮質の細胞減少/萎縮、髄質 の細胞数増加(主に30 mg/kg以上) リンパ系組織:下顎リンパ節濾胞及び胚中心の減少(主 に30 mg/kg以上) リンパ節の腫大及び細胞数増加(10 mg/kg以上) 雄生殖器:重量減少[前立腺、精巣及び精巣上体]、小型 化[精巣上体及び前立腺]、精子低形成、萎縮 (10 mg/kg以上) 消化管:陰窩過形成、上皮の変性/萎縮、好中球性炎症 (30 mg/kg以上) 肺:蒼白化、気管支肺炎(30 mg/kg以上) マクロファージ集簇(10 mg/kg以上) 回復性:雄生殖器を除き、すべての器官で完全又は部分 的な回復	<10
	91日間	0 ^a 、3、10、 30	主試験 10/性 TK試験 ^c 9/性	死亡[TK群(30 mg/kg)雄1例] 骨髓:末梢血の汎血球減少を伴う造血細胞減少 (30 mg/kg) 十二指腸:陰窩過形成(10 mg/kg以上) リンパ系組織:細胞数減少(10 mg/kg以上) 胸腺:小型化、重量減少、細胞数減少(10 mg/kg以上) 肺:蒼白化巣及び隆起巣、肺泡マクロファージ集簇、間質 /肺泡の炎症(10 mg/kg以上)	10 [2.8倍] ^f
イヌ	28日間	0 ^a 、1、3、 10 ^d	主試験 3/性 回復性 ^e 2/性	途中屠殺[雌雄各1例(10 mg/kg)] 便異常、嘔吐(1 mg/kg以上) 骨髓:末梢血の汎血球減少を伴う造血細胞減少(1 mg/kg 以上) リンパ系組織:細胞数減少(3 mg/kg以上) 胸腺:重量減少、細胞数減少(3 mg/kg以上) 雄生殖器:精細管変性、精子低形成(3 mg/kg) 消化管:暗色化、絨毛/粘膜の萎縮、陰窩過形成/壊 死、亜急性炎症及び出血(10 mg/kg) 回復性:雄1例の雄生殖器を除き、すべての器官で完全 又は部分的な回復	<1
	91日間	0 ^a 、0.3、1、 3	3/性	骨髓:末梢血の汎血球減少を伴う造血細胞減少 (3 mg/kg) 雄生殖器:小型化[精巣]、重量減少[精巣]、精細管変性 /壊死、精子低形成(0.3 mg/kg以上)	雄:<0.3 雌:1 [0.13倍] ^f

TK:トキシコキネティクス

a: 溶媒対照:1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25%ポリソルベート 80、0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US水溶液

b: 30、50 mg/kgのみ28日間休薬後の回復性を評価した。

c: 0 mg/kgは3/性

d: 投与12日目まで投与、投与13日目から15日目まで休薬。投与12日及び15日に各1例を途中屠殺し、投与16日目に他の動物を安楽殺した。

e: 10 mg/kg群のみ28日間休薬後の回復性を評価した。

f: 臨床用量(150 mg、1日2回投与)における曝露量と比較した曝露量比。

追加申請時の反復投与毒性(1日1回、経口)

動物種	期間	用量 (mg/kg)	動物数/ 群	試験成績	無毒性量 (mg/kg)
マウス	2週間	0 ^a 、10、 50、150	5/性	↓赤血球数、↓ヘモグロビン、↓ヘマトクリット、↑AST、 ↑ALT、↑ALP、↑リン、↓グルコース、↓総タンパク、 ↓アルブミン、↓グロブリン、↑A/G比、↑コレステロール ※病理組織学的検査は実施しなかったため、忍容性から 最大耐量のみを決定した。	最大耐量 150
	3か月間	0 ^a 、5、30、 150 ^c	主試験 10/性 TK試験 ^b 15/性	死亡/途中屠殺(対照群:雌1例、150 mg/kg群:雄4例/ 雌1例、TK 5 mg/kg群雄1例、TK 150 mg/kg群:雄4例/ 雌5例) ↓赤血球数、↓ヘマトクリット、↓ヘモグロビン、↑平均赤 血球容積、↑平均赤血球ヘモグロビン、↓平均赤血球ヘ モグロビン濃度、↑赤血球分布幅、↑網状赤血球、 ↓白血球、↓好中球(雄)↓リンパ球、↓単球(雄)、↓好 酸球、 ↑尿素窒素、↑リン、↑AST、↑ALT、↑ALP、↑クレアチ ンキナーゼ、↑総ビリルビン(雄)、↓総タンパク(雄)、 ↓アルブミン(雄)、↓グロブリン(雄) 骨髓:造血細胞減少 胸腺:↓重量(雌)、リンパ球数減少 腸間膜リンパ節:リンパ球数減少(雄) 脾臓:↓重量(雌)、リンパ球数減少(雌)、造血亢進 眼:眼底蒼白、眼底反射性亢進、角膜混濁、網膜変性/ 萎縮(雌) 腎臓:蒼白、腫大、糸球体/尿細管の好塩基性顆粒及び 好塩基性変化、髓質尿細管空胞化 膵臓:膵臓の暗色化(雌)、チモーゲン枯渇、膵臓の腺房 細胞空胞化/空胞変性 消化管:絨毛萎縮(回腸)、陰窩過形成(回腸、十二指腸、 空腸、盲腸)、回腸粘膜の好中球浸潤及び単細胞壊死 生殖器官:精細管萎縮、卵巣の黄体数減少、↓子宮重量 肝臓:↓重量(雌)、蒼白、クッパー細胞の肥大/過形成 及び好塩基性顆粒、肝細胞の好塩基性顆粒及び単細胞 壊死(雄) 上皮小体:上皮好塩基球顆粒 肺:蒼白化巣/隆起巣、肺胞マクロファージ集簇、混合細 胞浸潤(雌)、 複数組織の空胞化(脾臓、小腸、副腎皮質、心筋細胞、 上皮小体)	30 [雄:1.8倍、 雌7.9倍] ^d
ラット	6か月間	0 ^a 、10、30	主試験 15/性 TK試験 ^b 9/性	死亡/途中屠殺(30 mg/kg群:雄5例、TK 10 mg/kg群雄1 例、TK 30 mg/kg群:雄1例) ↓赤血球数、↓ヘモグロビン、↓ヘマトクリット、↑平均赤 血球容積、↑平均赤血球ヘモグロビン、↓好酸球、 ↑好中球(雌)、↑フィブリノゲン、↓APTT、↑グルコース (雄)、↑尿素窒素、↑リン、↑クレアチニン、↓総タンパ ク、↓アルブミン、↓グロブリン 眼:眼球混濁(雄)、眼底蒼白、角膜混濁、前部水晶体皮 質混濁、水晶体全体の混濁、網膜萎縮、水晶体線維変性 (雄)、ブドウ膜好酸性小球 肺:マクロファージ集簇、肺胞/間質性炎症、 腎臓:尿細管空胞化、尿細管変性/再生、糸球体好塩基 性顆粒、単核細胞浸潤、尿細管拡張 心臓:弁マクロファージ空胞化、弁炎症(雄) 消化管:粘膜マクロファージ空胞化(回腸、空腸)、陰窩過	< 10

動物種	期間	用量 (mg/kg)	動物数/ 群	試験成績	無毒性量 (mg/kg)
				形成(十二指腸)、粘膜炎症(回腸、雌) 胸腺:リンパ球数減少 リンパ系組織:リンパ系細胞数減少(胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、GALT)、マクロファージ空胞化(腸間膜リンパ節、下顎リンパ節)、赤血球増加(腸間膜リンパ節) 骨髄:造血細胞減少 気管:上皮空胞化、上皮好酸性小球 腺萎縮(涙腺、顎下唾液腺、精嚢腺、乳腺、睪臓)	

A/G比 = アルブミン/グロブリン比、ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP = アルカリホスファターゼ、APTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間、GALT = 腸管関連リンパ組織、TK:トキシコキネティクス

a: 溶媒対照:1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25%ポリソルベート80及び0.05%anitifoam水溶液

b: 0 mg/kgはマウス3か月では4/性、ラット6か月では3/性

c: 150 mg/kg群では多数の死亡例が認められたため、投与85日目で投与を終了し剖検を行った。

d: 臨床用量(150 mg、1日2回投与)における曝露量と比較した曝露量比

(3) 遺伝毒性試験

アベマシクリブの遺伝毒性試験(ラット、*in vitro*)

アベマシクリブは、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びラットを用いる小核試験において陰性であった。

代謝物の遺伝毒性試験(ラット、*in vitro*)

ヒト血漿中曝露量が総曝露量の10%を超える主代謝物 M2 及び M20 について *in vitro* 遺伝毒性試験を実施した。M2 及び M20 のいずれも細菌を用いる復帰突然変異試験及び培養チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験において陰性であった。

M2 を雌雄 Sprague Dawley ラットに 500、1000 及び 2000 mg/kg の用量で 1 日 1 回、2 日間強制経口投与したとき、2000 mg/kg まで骨髄の小核誘導作用は認められなかった。

代謝物 M20 を雌雄 Sprague Dawley ラットに 500、1000 及び 2000 mg/kg の用量で 2 日間経口投与したとき、投与 2 日目に、投与に関連して 2000 mg/kg 群の雄 1 例が死亡した。2000 mg/kg まで骨髄の小核誘導作用は認められなかった。

(4) がん原性試験

雌雄 Sprague Dawley ラットにアベマシクリブを 0.3、1 又は 3 mg/kg の用量で雄には 94 週間、雌には 99 週間経口投与したとき、臨床曝露量(150 mg を 1 日 2 回投与)に相当する又は下回る用量から精巢間細胞(ライディッヒ細胞)の過形成及び良性腺腫が認められた。ヒトへの影響は不明である。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験

アベマシクリブの生殖発生毒性をラットを用いた受胎能試験及び胚・胎児発生に関する試験により評価した。

ラット胚・胎児発生試験で催奇形性が認められたことから、ICH S9 ガイドラインに準拠して、第 2 の動物種を用いた胚・胎児発生に関する試験、及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

なお、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、雄生殖器(精巣、精巣上体)への有害作用が認められたが、雌生殖器の変化は認められなかった。(「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

胚・胎児発生に関する試験(ラット、経口)

妊娠ラットの器官形成期(妊娠 6~17 日)にアベマシクリブを 1 日 1 回経口投与し、母動物及び胚・胎児への毒性を評価した(用量:0、1、4、15 mg/kg、各群 25 例)。母動物では 4 mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量の低下が、胎児では 4 mg/kg 以上の群で骨格及び心血管系の変異及び奇形の発現率増加並びに胎児体重の減少が認められた。4 mg/kg 群の母動物におけるアベマシクリブの曝露量は 3440~5250 ng·hr/mL であり、癌患者に 150 mg の用量で 1 日 2 回投与したときの曝露量と同程度であった。母動物毒性及び発生毒性の無影響量(NOEL)はともに 1 mg/kg と判断した。

雄の授胎能試験(ラット、経口)

雄 Sprague Dawley ラットにアベマシクリブ(1、10 mg/kg)を、交配前 28 日間、交配期間 2 週間及び剖検前日まで(50 回以上)、1 日 1 回強制経口投与したとき、10 mg/kg 群で摂餌量減少及び体重減少が認められた。評価した雄動物の生殖能には、アベマシクリブ関連の変化は認められず、一般毒性に関する無影響量は 1 mg/kg、雄の生殖機能、交尾能及び授胎能に関する無影響量は 10 mg/kg であった。

雌の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット、経口)

雌 Sprague Dawley ラットに、アベマシクリブ(1、4 及び 20 mg/kg)を交配前 14 日間、交配期間中及び妊娠 6 日まで 1 日 1 回強制経口投与したとき、20 mg/kg で摂餌量、体重増加量及び体重に毒性変化が認められた。生殖能及び初期胚の発生に対する有害な影響は認められなかった。本試験の母動物に関する無影響量は 4 mg/kg、受胎能及び初期胚発生に関する無影響量は 20 mg/kg であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験

Long-Evans 系有色ラット(雌 5 例/群)にアベマシクリブ(0、5、40 mg/kg)を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した後、皮膚及び眼に紫外線照射したとき、光毒性を示唆する所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

2. 有効期間

36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

本剤は処方箋医薬品に指定されている。（注意－医師等の処方箋により使用すること）

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他患者向けの資材：ページニオ錠を服用される患者さんへ：間質性肺疾患

（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材、「I. 概要」の項参照）

（日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト：www.lillymedical.jp へ掲載）

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2017 年 9 月 28 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ページニオ錠 50mg	2018年9月21日	23000AMX00808000	2018年11月20日	2018年11月30日
ページニオ錠 100mg	2018年9月21日	23000AMX00809000	2018年11月20日	2018年11月30日
ページニオ錠 150mg	2018年9月21日	23000AMX00810000	2018年11月20日	2018年11月30日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2021年12月24日

効能又は効果追加:「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」

用法及び用量追加:「ただし、術後薬物療法の場合には、投与期間は 24 ヶ月間までとする。」

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間:2018年9月21日～2026年9月20日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ページニオ錠 50mg	4291054F1026	4291054F1026	1265385010101	622653801
ページニオ錠 100mg	4291054F2022	4291054F2022	1265392010101	622653901
ページニオ錠 150mg	4291054F3029	4291054F3029	1265408010101	622654001

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能・効果は「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」及び「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」であることから、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性であることを確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

(令和3年12月24日付保医発1224第8号)

XI. 文献

1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) Neuman, E. et al.: Mol. Cell Biol., 17(9), 5338, 1997	(9271411)	(ONC50205)
2) The Cancer Genome Atlas Network.: Nature., 490(7418), 61, 2012	(23000897)	(ONC50215)
3) Gelbert, L. M. et al.: Invest. New Drugs., 32(5), 825, 2014	(24919854)	(ONC50196)
4) Torres-Guzmán, R. et al.: Oncotarget., 8(41), 69493, 2017	(29050219)	(ONC50218)
5) 社内資料: 進行癌患者を対象としたアベマシクリブの外国第 I 相試験 (JPBA 試験) CTD2.7.6.6	—	—
6) Sledge, G. W. et al.: J. Clin. Oncol., 35(25), 2875, 2017	(28580882)	(ONC50211)
7) 社内資料: ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした非ステロイド性アロマターゼ阻害剤併用による国際共同第 III 相試験 (MONARCH 3 試験) CTD2.7.6.16	—	—
8) Goetz, M. P. et al.: J. Clin. Oncol., 35(32), 3638, 2017	(28968163)	(ONC50197)
9) Fujiwara, Y. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 78(2), 281, 2016	(27312735)	(ONC50195)
10) Johnston, SRD. et al.: J. Clin. Oncol., 38(34), 3987, 2020	(32954927)	(ONC50286)
11) 社内資料: 早期乳癌患者を対象としたアベマシクリブの無作為化非盲検第 III 相国際共同試験 (monarchE 試験)	—	—
12) Sledge, G. W. et al.: JAMA Oncol 6(1), 116, 2020	(31563959)	(ONC50269)
13) Johnston, S. et al.: NPJ Breast Cancer., 5, 5, 2019	(30675515)	(ONC50244)
14) Elston, CW., Ellis IO: Histopathology., 19(5), 403, 1991	(1757079)	(ONC50323)
15) O'Brien, N. et al.: Mol. Cancer Ther., 17(5), 897, 2018	(29483214)	(ONC50206)
16) 社内資料: アベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響 CTD 2.7.6.3	—	—
17) 社内資料: アベマシクリブとクラリスロマイシンの相互作用 CTD2.7.6.10	—	—
18) 社内資料: アベマシクリブとリファンピシンの相互作用 CTD2.7.6.11	—	—
19) 社内資料: アベマシクリブとメトホルミンの相互作用 CTD2.7.6.12	—	—
20) 社内資料: アベマシクリブのマスバランス試験 CTD2.7.6.13	—	—
21) 社内資料: アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティ CTD2.7.6.2	—	—
22) 社内資料: アベマシクリブ及び代謝物のヒト血漿蛋白結合率 CTD2.6.4.4.3	—	—
23) 社内資料: <i>In vitro</i> における代謝及び薬物相互作用の検討 CTD2.7.2.2.1.4	—	—
24) 社内資料: 様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるアベマシクリブの薬物動態 CTD2.7.6.9	—	—
25) 安全性速報 2019 年 5 月 19-01 号 < http://www.pmda.go.jp/files/000229602.pdf > (2019/5/27 アクセス)	—	—
26) 日本イーライリリー株式会社: 市販後 1 年間の間質性肺疾患発現状況に関する調査結果概要のお知らせ https://www.lillymedical.jp/assets/ja-jp/documents/ABE_EPPV_OSHIRASE.pdf (2020/4/11 アクセス)	—	—

27)	Chen, Y. et al.: Breast Cancer., 28, 710, 2021	(33453015)	(ONC50324)
28)	Stewart, J. et al.: Ther. Innov. Regul. Sci., 50(2), 155, 2016	(27042398)	(ONC50235)
29)	厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「重度の下痢」: 平成 22 年 3 月引用	—	—
30)	社内資料: 腎排出トランスポーター基質に対するアベマシクリブの 影響 CTD2.7.2.3.4.2.4	—	—
31)	Dicker, MN et al.: Clin Cancer Res., 23(17), 5218, 2017	(28533223)	(ONC50194)
32)	Chappell, J. C. et al.: Clin Pharmacol Ther., 105(5), 1187-1195, 2019	(30449032)	(ONC50241)
33)	Chew, J. S. et al.: Clin. Biochem. Rev., 29(2), 47, 2008	(18787643)	(ONC50225)
34)	Inker, L. A. et al.: N. Engl. J. Med., 367(1), 20, 2012	(22762315)	(ONC50226)
35)	社内資料: アベマシクリブのがん原性試験で認められた精巣間細 胞腺腫について CTD2.6.6.1.1.3、CTD2.4.6.1.3	—	—

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

日本における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

○ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

○ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

【用法・用量】

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与期間は 24 ヶ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

2021 年 12 月現在、本剤は欧米等 6 カ国(米・英・独・仏・加・豪)を含む 75 以上の国又は地域で承認されている。乳癌における術後薬物療法(早期乳癌)に関する効能又は効果に関しては、米国、ロシア、ブラジルで承認されている。

外国における承認状況

国名	米国
販売名	VERZENIO®
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月日	2017 年 9 月 28 日 2021 年 10 月 12 日(早期乳癌及び進行又は転移性乳癌での男性効能追加)
剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
含量	VERZENIO® 50mg 錠:アベマシクリブを 50 mg 含有 VERZENIO® 100mg 錠:アベマシクリブを 100 mg 含有 VERZENIO® 150mg 錠:アベマシクリブを 150 mg 含有 VERZENIO® 200mg 錠:アベマシクリブを 200 mg 含有
効能又は効果	<u>早期乳癌</u> ・ホルモン受容体陽性(HR+)/ヒト上皮増殖因子受容体2型陰性(HER2-)、リンパ節転移陽性、再発高リスク、承認された検査方法でのKi-67値20%以上の早期乳癌の成人患者の術後薬物療法として、本剤と内分泌療法(タモキシフェン又はアロマターゼ阻害剤)との併用療法 <u>進行又は転移性乳癌</u> ・HR+/HER2-の進行又は転移性乳癌の閉経後女性患者及び男性患者に対する初回内分泌療法として、本剤とアロマターゼ阻害剤との併用療法 ・内分泌療法後に増悪したHR+、HER2-の進行又は転移性乳癌の成人患者に対するフルベストラントとの併用療法 ・転移に対する内分泌療法及び化学療法後に増悪したHR+/HER2-の進行又は転移性乳癌の成人患者に対する単独療法
用法及び用量	フルベストラント、タモキシフェン又はアロマターゼ阻害剤との併用投与時の開始用量:1 日 2 回 150 mg 経口投与 単独投与時の開始用量:1 日 2 回 200 mg 経口投与 患者の安全性及び忍容性にもとづき休薬又は減量を行うことが必要 早期乳癌では 2 年間投与の完了又は再発、受容できない毒性の発現時まで継続

国名	欧州*
販売名	Verzenios
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月日	2018年9月27日
剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
含量	Verzenios 50mg 錠: アベマシクリブを 50 mg 含有 Verzenios 100mg 錠: アベマシクリブを 100 mg 含有 Verzenios 150mg 錠: アベマシクリブを 150 mg 含有
効能又は効果	初回又は内分泌療法歴のある、ホルモン受容体陽性(HR+)、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型陰性(HER2-)の局所進行又は転移性乳癌の女性患者に対するアロマターゼ阻害剤又はフルベストラントとの併用療法。 閉経前又は閉経期の女性患者では、内分泌療法として黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)アゴニストと併用すべきである。
用法及び用量	内分泌療法と併用する場合、推奨用量は1回150mgを1日2回である。併用される内分泌療法剤の推奨される用法及び用量は各薬剤の添付文書を参照すること。 治療による臨床的利益が認められる、又は許容できない毒性が現れるまで継続して使用すること。 患者が服薬後に嘔吐したり服薬を忘れた場合、追加して服薬せずに次に予定している時刻に処方用量を服薬するよう指導すること。

*中央審査方式により承認

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦の添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA(米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量から催奇形性(大動脈弓欠損、肋骨の欠損等)が認められている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本剤及び活性代謝物である N-脱エチル体 (M2) は BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA(米国添付文書)では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類(A/B/C/D/×の表記:旧カテゴリー)の表記を終了した。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	カテゴリーD (2021年4月)

参考:分類の概要

オーストラリアの分類 Category D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

	記載内容
米国の添付文書 (2021年10月)	<p>5.6 Embryo-Fetal Toxicity Based on findings from animal studies and the mechanism of action, VERZENIO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of abemaciclib to pregnant rats during the period of organogenesis caused teratogenicity and decreased fetal weight at maternal exposures that were similar to the human clinical exposure based on area under the curve (AUC) at the maximum recommended human dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VERZENIO and for 3 weeks after the last dose [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Clinical Pharmacology (12.1)].</p> <p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings in animals and its mechanism of action, VERZENIO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Clinical Pharmacology (12.1)]. There are no available human data informing the drug-associated risk. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In animal reproduction studies, administration of abemaciclib during organogenesis was teratogenic and caused decreased fetal weight at maternal exposures that were similar to human clinical exposure based on AUC at the maximum recommended human dose (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2 to 4% and of miscarriage is 15 to 20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> In an embryo-fetal development study, pregnant rats received oral doses of abemaciclib up to 15 mg/kg/day during the period of organogenesis. Doses \geq4 mg/kg/day caused decreased fetal body weights and increased incidence of cardiovascular and skeletal malformations and variations. These findings included absent innominate artery and aortic arch, malpositioned subclavian artery, unossified sternebra, bipartite ossification of thoracic centrum, and rudimentary or nodulated ribs. At 4 mg/kg/day in rats, the maternal systemic exposures were approximately equal to the human exposure (AUC) at the recommended dose.</p>

	<p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of abemaciclib in human milk, or its effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from VERZENIO, advise lactating women not to breastfeed during VERZENIO treatment and for 3 weeks after the last dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential Based on animal studies, VERZENIO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)].</p> <p><u>Pregnancy Testing</u> Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating treatment with VERZENIO.</p> <p><u>Contraception</u> <i>Females</i> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during VERZENIO treatment and for 3 weeks after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u> <i>Males</i> Based on findings in animals, VERZENIO may impair fertility in males of reproductive potential [see Nonclinical Toxicology (13.1)].</p>
--	--

<小児等への投与に関する情報>

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

なお、米国の添付文書における小児の記載は以下のとおりである。

	記載内容
米国の添付文書 (2021年10月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of VERZENIO have not been established in pediatric patients.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト: www.lillymedical.jp

最新の添付文書、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&A や追加のリスク最小化活動として作成されている資材(医療従事者向け資材:適正使用ガイド)などを掲載

