

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

添付文書改訂のお知らせ

劇薬

処方箋医薬品^{注1)}

注 1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

注 2) CDK: Cyclin-Dependent Kinase (サイクリン依存性キナーゼ)

2021年12月

日本イーライリリー株式会社

抗悪性腫瘍剤 CDK^{注2)}4 及び 6 阻害剤

ベージニオ[®]錠 50mg

ベージニオ[®]錠 100mg

ベージニオ[®]錠 150mg

Verzenio[®] Tablets
アベマシクリブ錠

この度、弊社製品「ベージニオ[®]錠 50mg、ベージニオ[®]錠 100mg、ベージニオ[®]錠 150mg、(一般名:アベマシクリブ)」(以下、本剤)の添付文書を改訂致しましたのでお知らせ致します。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

◆主な改訂内容(自主改訂)

1. 「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」の効能又は効果の追加に伴う改訂
2. 記載整備に伴う自主改訂

項目	内容	
1. 警告 4. 効能又は効果 5. 効能又は効果に関連する注意 6. 用法及び用量 7. 用法及び用量に関連する注意 8. 重要な基本的注意 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 11. 副作用 15. その他の注意 16. 薬物動態 17. 臨床成績 23. 主要文献	[追記] [変更]	改訂 1: 「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」の効能又は効果の追加に伴い、各項の記載を更新しました。 改訂 2: 記載整備を行いました。

最新の添付文書情報は「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)」に掲載しております。

◆添付文書改訂の解説

- 1. 警告
- 4. 効能又は効果
- 5. 効能又は効果に関連する注意
- 6. 用法及び用量
- 7. 用法及び用量に関連する注意
- 8. 重要な基本的注意
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 11. 副作用
- 15. その他の注意
- 16. 薬物動態
- 17. 臨床成績
- 23. 主要文献

<改訂理由>

「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」の効能又は効果の追加が承認されたため、「1. 警告」、「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」、「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「15. その他の注意」、「16. 薬物動態」の記載を更新しました。

また、承認申請に用いた臨床試験の結果を基に、「11. 副作用」、「17. 臨床成績」の記載を更新しました。

さらに、「23. 主要文献」に臨床試験等に関する新たな資料を追記するとともに、文献番号の記載整備を行いました。

[_____ : 下線部追記/変更]

改訂後	改訂前
<p>1.警告</p> <p>1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、<u>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。</u>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。</p> <p>1.2 <u>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。</u> [8.2.1、9.1.1 参照]</p> <p>1.3 <u>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]</u></p>	<p>1.警告</p> <p>1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、<u>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。</u>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。</p> <p>1.2 <u>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、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.1、11.1.4 参照]</u></p>
<p>4.効能又は効果</p> <p>○<u>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</u></p> <p>○<u>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</u></p>	<p>4.効能又は効果</p> <p>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</p>

改訂後	改訂前																																			
<p>5.効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>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。</p> <p>〈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〉</p> <p>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]</p>	<p>5.効能又は効果に関連する注意</p> <p>本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。</p> <p><該当箇所無し></p>																																			
<p>6.用法及び用量</p> <p>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150mgを1日2回経口投与する。<u>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。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>6.用法及び用量</p> <p>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150mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>																																			
<p>7.用法及び用量に関連する注意</p> <p>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]</p> <p>7.2 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、<u>休薬・減量・中止</u>すること。</p> <p><省略></p> <p>副作用発現時の用量調節基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度^{注1)}</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">肝機能障害</td> <td>持続する又は再発のグレード2のAST又はALT増加</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>グレード3のAST又はALT増加</td> <td>再開する場合には投与量を1段階減量する。</td> </tr> <tr> <td>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)}</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>グレード4のAST又はALT増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>グレード2で24時間以内に回復しない場合</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	グレード3のAST又はALT増加	再開する場合には投与量を1段階減量する。	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。	<p>7.用法及び用量に関連する注意</p> <p>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、17.1.2参照]</p> <p>7.2 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、<u>休薬又は減量</u>すること。</p> <p><省略></p> <p>副作用発現時の用量調節基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度^{注)}</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">下痢</td> <td>グレード1</td> <td>休薬又は減量は不要である。</td> </tr> <tr> <td>グレード2</td> <td>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こと。再開する場合には、減量は不要である。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>グレード1以下に回復す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。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">血液毒性</td> <td>入院を要する又はグレード3もしくは4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>グレード1又は2</td> <td>休薬又は減量は不要である。</td> </tr> <tr> <td>グレード3(初回発現)</td> <td>グレード2以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量すること。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>グレード3(2回)</td> <td>グレード2以下に回復す</td> </tr> </tbody> </table>	副作用	程度 ^{注)}	処置	下痢	グレード1	休薬又は減量は不要である。	グレード2	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こと。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こと。再開する場合には投与量を1段階減量すること。	血液毒性	入院を要する又はグレード3もしくは4		グレード1又は2	休薬又は減量は不要である。	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こと。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量すること。		グレード3(2回)	グレード2以下に回復す
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。																																		
	グレード3のAST又はALT増加	再開する場合には投与量を1段階減量する。																																		
	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。																																		
副作用	程度 ^{注)}	処置																																		
下痢	グレード1	休薬又は減量は不要である。																																		
	グレード2	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こと。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こと。再開する場合には投与量を1段階減量すること。																																		
血液毒性	入院を要する又はグレード3もしくは4																																			
	グレード1又は2	休薬又は減量は不要である。																																		
	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こと。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量すること。																																		
	グレード3(2回)	グレード2以下に回復す																																		

改訂後			改訂前		
	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 入院を要する又はグレード3もしくは4	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。		目以降の発現)又は4 G-CSF 製剤を投与した場合	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。 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。
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。	上記以外の副作用	グレード1又は2	休薬又は減量は不要である。
	グレード3(2回目以降の発現)又は4 G-CSF 製剤を投与した場合	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。		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に回復するまで必要に応じて休薬すること。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量すること。
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。		グレード3又は4	ベースライン又はグレード1に回復す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。
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。			

注) グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。

改訂後		改訂前
<p>グレード 3 又は 4</p> <p>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。</p> <p>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</p>		
<p>8.重要な基本的注意</p> <p>8.1 <省略></p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>8.3 <省略></p>	<p>8.重要な基本的注意</p> <p>8.1 <省略></p> <p>8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、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、11.1.4 参照]</p> <p><該当箇所無し></p> <p>8.3 <省略></p>	
<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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</p> <p>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]</p>	<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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</p> <p>間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.4 参照]</p>	
<p>9.5 妊婦</p> <p>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]</p>	<p>9.5 妊婦</p> <p>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]</p>	
<p>11.副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 肝機能障害</p> <p>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]</p> <p>11.1.2 重度の下痢（7.5%^{注1）}</p> <p>11.1.3 骨髄抑制</p> <p>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]</p> <p>11.1.4 間質性肺疾患（1.2%）</p> <p>異常が認められた場合には、休薬し、呼吸器疾患に</p>	<p>11.副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 肝機能障害</p> <p>ALT 増加（10.7%）、AST 増加（10.4%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.1 参照]</p> <p>11.1.2 重度の下痢（9.7%^{注1）}</p> <p>11.1.3 骨髄抑制</p> <p>好中球減少（40.3%）、貧血（22.3%）、白血球減少（21.9%）、血小板減少（9.9%）、リンパ球減少（6.3%）等があらわれることがある。[8.3 参照]</p> <p>11.1.4 間質性肺疾患（2.0%）</p> <p>異常が認められた場合には、本剤を中止し、必要に</p>	

改訂後				改訂前																																																																																					
<p>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]</p> <p>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</p>				<p>応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[1.2、8.2、9.1.1 参照]</p> <p>注) NCI-CTCAE ver. 4.0 のグレード 3 以上の副作用</p> <p><該当箇所無し></p>																																																																																					
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>20%以上</th> <th>5~20%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、腹痛、悪心</td> <td>嘔吐、食欲減退、口内炎</td> <td>消化不良、便秘、胃炎</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>咳嗽、呼吸困難</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>高血圧</td> </tr> <tr> <td>感染</td> <td></td> <td></td> <td>上気道感染、尿路感染、肺感染、<u>上咽頭炎</u>、結膜炎、副鼻腔炎、<u>膣感染</u>、咽頭炎、敗血症</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>脱毛症、発疹</td> <td>そう痒症、皮膚乾燥、爪の障害、<u>ざ瘡様皮膚炎</u></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>浮動性めまい、<u>味覚異常</u>、うつ病</td> </tr> <tr> <td>臨床検査値異常</td> <td></td> <td>血中クレアチニン増加</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労</td> <td>ほてり、頭痛</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table>				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、 <u>上咽頭炎</u> 、結膜炎、副鼻腔炎、 <u>膣感染</u> 、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、 <u>ざ瘡様皮膚炎</u>	精神神経系			浮動性めまい、 <u>味覚異常</u> 、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	<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>20%以上</th> <th>5~20%未満</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、悪心、腹痛</td> <td>嘔吐、食欲減退、口内炎</td> <td>便秘、消化不良、胃炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>咳嗽、呼吸困難</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈洞血栓症、鎖骨下静脈血栓症、腋窩静脈血栓症、下大静脈血栓症、骨盤静脈血栓症等)、高血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>感染</td> <td></td> <td></td> <td>上気道感染、尿路感染、肺感染、咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、敗血症</td> <td>膣感染</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>脱毛症、そう痒症、発疹、皮膚乾燥</td> <td>爪線状隆起、ざ瘡様皮膚炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>味覚異常、浮動性めまい</td> <td>うつ病</td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査値異常</td> <td></td> <td>血中クレアチニン増加</td> <td>低カリウム血症、γ-GTP 増加、低カルシウム血症、高カリウム血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労</td> <td>頭痛、体重減少、ほてり</td> <td>筋力低下、流涙増加、末梢性浮腫、発熱、インフルエンザ様疾患、四肢痛、悪寒、眼乾燥、脱水、倦怠感</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明	消化器	下痢、悪心、腹痛	嘔吐、食欲減退、口内炎	便秘、消化不良、胃炎		呼吸器			咳嗽、呼吸困難		循環器			静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈洞血栓症、鎖骨下静脈血栓症、腋窩静脈血栓症、下大静脈血栓症、骨盤静脈血栓症等)、高血圧		感染			上気道感染、尿路感染、肺感染、咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、敗血症	膣感染	皮膚		脱毛症、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	爪線状隆起、ざ瘡様皮膚炎		精神神経系		味覚異常、浮動性めまい	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、低カルシウム血症、高カリウム血症		その他	疲労	頭痛、体重減少、ほてり	筋力低下、流涙増加、末梢性浮腫、発熱、インフルエンザ様疾患、四肢痛、悪寒、眼乾燥、脱水、倦怠感	
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、 <u>上咽頭炎</u> 、結膜炎、副鼻腔炎、 <u>膣感染</u> 、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、 <u>ざ瘡様皮膚炎</u>																																																																																						
精神神経系			浮動性めまい、 <u>味覚異常</u> 、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																																																																																						
副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明																																																																																					
消化器	下痢、悪心、腹痛	嘔吐、食欲減退、口内炎	便秘、消化不良、胃炎																																																																																						
呼吸器			咳嗽、呼吸困難																																																																																						
循環器			静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈洞血栓症、鎖骨下静脈血栓症、腋窩静脈血栓症、下大静脈血栓症、骨盤静脈血栓症等)、高血圧																																																																																						
感染			上気道感染、尿路感染、肺感染、咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、敗血症	膣感染																																																																																					
皮膚		脱毛症、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	爪線状隆起、ざ瘡様皮膚炎																																																																																						
精神神経系		味覚異常、浮動性めまい	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、低カルシウム血症、高カリウム血症																																																																																						
その他	疲労	頭痛、体重減少、ほてり	筋力低下、流涙増加、末梢性浮腫、発熱、インフルエンザ様疾患、四肢痛、悪寒、眼乾燥、脱水、倦怠感																																																																																						
<p>15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報</p>				<p>15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報</p>																																																																																					

改訂後	改訂前
<p>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巢間細胞の過形成及び良性腺腫が認められた。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p><該当箇所無し></p>
<p>16.薬物動態 16.1~16.7.3 (1) <省略></p> <p>(2)メトホルミン 健康成人 36 例に本剤 400mg^{注7)} 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）1000mg を単回経口投与したとき、メトホルミンの AUC_{0-∞} は非併用例と比較して 37%増加した¹¹⁾（外国人データ）。 [12.参照] 注7)本剤の承認された用量は 1 回 150mg である。</p>	<p>16.薬物動態 16.1~16.7.3 (1) <省略></p> <p>(2)メトホルミン 健康成人 36 例に本剤 400mg^{注7)} 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）1000mg を単回経口投与したとき、メトホルミンの AUC_{0-∞} は非併用例と比較して 37%増加した¹¹⁾（外国人データ）。[12.参照] 注7) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 150mg である。</p>
<p>17.臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 <u><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></u></p> <p>17.1.1 国際共同第 III 相無作為化比較試験（MONARCH2 試験） ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者 669 例を対象に、本剤+フルベストラントとプラセボ+フルベストラントを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相国際共同試験を実施した。 本剤 150mg^{注1)} 又はプラセボ（1 日 2 回）とフルベストラント 500mg（1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの 1 及び 15 日目並びに第 2 サイクル以降の 1 日目）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。 <u>主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間について、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延長が認められた¹²⁾。</u>[7.1 参照] 注1) 試験開始時には本剤の用量は 200mg 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 200mg で投与されている患者に対して、本剤を 150mg で投与することに変更された。本剤の承認された用量は 1 回 150mg で</p>	<p>17.臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国際共同第 III 相無作為化比較試験（MONARCH2 試験） ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者 669 例を対象に、本剤+フルベストラントとプラセボ+フルベストラントを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相国際共同試験を実施した。 本剤 150mg^{注)} 又はプラセボ（1 日 2 回）とフルベストラント 500mg（1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの 1 及び 15 日目並びに第 2 サイクル以降の 1 日目）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。 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の延長が認められた¹²⁾。 [7.1 参照] 注) 試験開始時には本剤の用量は 200mg 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 200mg で投与されている患者に対して、本剤を 150mg で投与することに変更された。本剤の承認された用法・用量は 1 回 150mg である。</p> <p><以下、省略></p>

改訂後	改訂前
<p>ある。</p> <p><以下、省略></p> <p>17.1.2 国際共同第 III 相無作為化比較試験 (MONARCH3 試験)</p> <p>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 493 例を対象に、本剤+非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤 (nonsteroidal aromatase inhibitor: NSAI、レトロゾール又はアナストロゾール) とプラセボ+NSAI を比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相国際共同試験を実施した。本剤 150mg 又はプラセボ (1 日 2 回) とレトロゾール 2.5mg 又はアナストロゾール 1mg (1 日 1 回) を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。</p> <p><u>主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間について、本剤+NSAI 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延長が認められた¹³⁾。[7.1 参照]</u></p> <p><以下、省略></p> <p><u><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></u></p> <p>17.1.3 国際共同第 III 相無作為化比較試験 (monarchE 試験)</p> <p><u>ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の乳癌の術後患者^{注2)} 5637 例を対象に、本剤+内分泌療法と内分泌療法を比較する無作為化非盲検第 III 相国際共同試験を実施した。</u></p> <p><u>本剤 150mg (1 日 2 回) は病態の悪化等が認められるまで最長 24 ヶ月間投与し、医師選択の標準的な内分泌療法剤 (タモキシフェン、アロマトラーゼ阻害剤等の単独投与、又は LH-RH アゴニストとの併用投与) は 5~10 年間投与することとされ、再発又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。</u></p> <p><u>主要評価項目である治験責任医師判定による浸潤性疾患のない生存期間について、本剤+内分泌療法の併用投与 (2808 例、うち日本人 181 例) により、内分泌療法 (2829 例、うち日本人 196 例) と比較して統計学的に有意な延長が認められた (ハザード比 (95%信頼区間) :0.747 (0.598-0.932)、$p=0.00957$ (層別ログランク検定)、有意水準 (両側) 0.0264)¹⁴⁾。(2020 年 3 月 16 日データカットオフ)</u></p> <p><u>再発高リスク^{注3)}の術後乳癌患者における浸潤性疾患のない生存期間は下表のとおりであった¹⁵⁾。</u></p> <p><u>[5.2、7.1 参照]</u></p>	<p>17.1.2 国際共同第 III 相無作為化比較試験 (MONARCH3 試験)</p> <p>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 493 例を対象に、本剤+非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤 (nonsteroidal aromatase inhibitor: NSAI、レトロゾール又はアナストロゾール) とプラセボ+NSAI を比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相国際共同試験を実施した。</p> <p>本剤 150mg 又はプラセボ (1 日 2 回) とレトロゾール 2.5mg 又はアナストロゾール 1mg (1 日 1 回) を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。</p> <p>本剤+NSAI 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無増悪生存期間の延長が認められた¹³⁾。[7.1 参照]</p> <p><以下、省略></p> <p><該当箇所無し></p>

改訂後

改訂前

注 2) 登録された患者のうち、化学療法歴及び放射線療法歴のある患者はそれぞれ 94.4%及び 95.4%であった。

注 3) 再発高リスクの定義は、以下①又は②のいずれかの基準 (monarchE 試験コホート 1 の患者選択基準に相当) に該当することとする。

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 5cm 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 3¹⁶⁾。

表 3) 国際共同第 III 相無作為化比較試験における再発高リスクの術後乳癌患者 (monarchE 試験コホート 1) の成績

	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年無浸潤疾患生存率 (95%信頼区間)	92.1 (90.3-93.6)	88.4 (86.2-90.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.714 (0.569-0.896)	

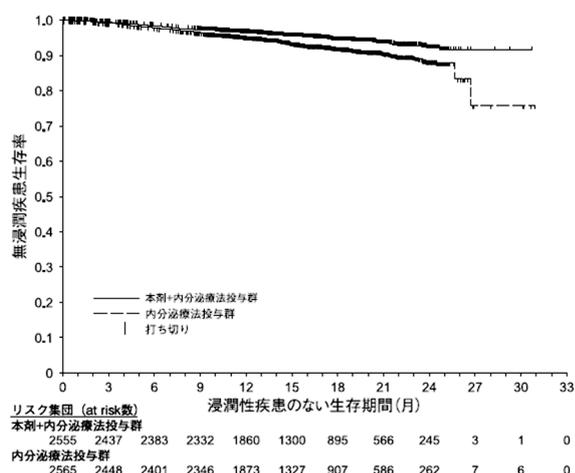


図 3) 再発高リスクの術後乳癌患者における浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (monarchE 試験コホート 1)

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%)、疲労 (29.2%)、腹痛 (27.6%) 等であった。

改訂後	改訂前
23.主要文献 1)~13) <省略> 14)Johnston SRD, et al.: J. Clin. Oncol. 2020; <u>38(34): 3987-3998</u> 15)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) 16)Elston CW, Ellis IO.: Histopathology. 1991; <u>19(5): 403-410</u> 17)Gelbert LM, et al.: Invest. New Drugs. 2014; 32(5): 825-837 18)Torres-Guzman R, et al.: Oncotarget. 2017; 8(41): 69493-69507	23.主要文献 1)~13) <省略> 14)Gelbert LM, et al.: Invest. New Drugs. 2014; 32(5): 825-837 15)Torres-Guzman R, et al.: Oncotarget. 2017; 8(41): 69493-69507

◆その他

本改訂内容は医薬品安全対策情報(Drug Safety Update)No.306号(2022年3月上旬発送)にも掲載される予定です。

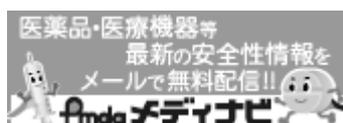
流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数が必要ですので、すでにお手元にある製品のご使用に際しては、ここにご案内申し上げます改訂内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

また、ここでお知らせした内容は弊社医薬情報ホームページ(<http://www.lillymedical.jp>)でもご覧になれます。

◆PMDA メディナビについて

PMDAによる医薬品医療機器情報配信サービス『PMDA メディナビ』にご登録いただきますと、医薬品・医療機器等の重要な安全性情報をメールにて直ちに入手いただけます。

登録・お問い合わせ先 PMDA メディナビ <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>



Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー 医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2}

※1 通話料は無料です。携帯電話からもご利用いただけます
 ※2 祝祭日及び当社休日を除きます

www.lillymedical.jp

®: 登録商標

ABE-N018(R0)

2021年12月作成

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号