医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

日本標準商品分類番号	87 4291

市販直後調査
2026年10月～2027年4月

適正使用ガイド

抗エストロゲン剤/抗悪性腫瘍剤

イムルリオ®錠 200mg

イムルネストラントトシル酸塩錠

Inluriyo® Tablets

新発売

劇薬　処方箋医薬品（注意一医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準収載

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

Lilly
A MEDICINE COMPANY

略語一覧

略語	定義
AI	アロマターゼ阻害剤 (aromatase inhibitor)
AKT	セリン／スレオニンプロテインキナーゼ (Serine/threonine-specific protein kinase)
ALP	アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)
ANC	好中球絶対数 (absolute neutrophil count)
ASCO/CAP	米国臨床腫瘍学会/米国病理学会 (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)
AUC_{inf}	0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity)
CDK4/6	サイクリン依存性キナーゼ4及び6 (cyclin-dependent kinase 4 and 6)
C_{max}	最高血漿中濃度 (maximum plasma drug concentration)
CYP	シトクロムP450 (cytochrome P450)
ECG	心電図 (electrocardiogram)
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group)
eGFR	推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate)
ER	エストロゲン受容体 (estrogen receptor)
ESR1	エストロゲン受容体1 (estrogen receptor 1)
FSH	卵胞刺激ホルモン (follicular stimulating hormone)
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor)
HER2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体2型 (human epidermal growth factor receptor 2)
ILD	間質性肺疾患 (interstitial lung disease)
MedDRA	ICH 国際医薬用語集 (medical dictionary for regulatory activities)
mTOR	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mammalian target of rapamycin)
NCI-CTCAE	米国国立癌研究所有害事象共通用語規準 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
PARP	ポリADPリボースポリメラーゼ (poly ADP-ribose polymerase)

略語	定義
PI3K	ホスホイノシチド3-キナーゼ (phosphoinositide 3-kinase)
PS	患者の一般状態を表す指標 (performance status)
PT	基本語 (Preferred Term)
RANK	NFκB活性化受容体 (receptor activator of nuclear factor-kappaB)
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SERD	選択的エストロゲン受容体分解剤 (selective estrogen receptor degrader)
SMQ	MedDRA 標準検索式 (standard MedDRA queries)
ULN	基準範囲上限 (upper limit of normal)

適正使用のお願い

イムルリオの使用に際しましては、最新の電子添文及び
本適正使用ガイド等を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

イムルリオ（一般名：イムルネストラント）は、イーライリリー・アンド・カンパニーが開発したエストロゲン受容体（ER）を選択的に遮断して分解する経口投与の選択的エストロゲン受容体分解剤（Oral SERD）です[1)]。

乳癌は、転移・再発により根治が困難となり、一次、二次、三次と薬剤を変えて内分泌療法を続けると徐々に治療抵抗性を生じることが報告されています[2)]。内分泌療法に対する抵抗性獲得の重要なメカニズムの1つはエストロゲン受容体α（ERα）をコードするエストロゲン受容体1（*ESR1*）遺伝子の変異であるとされており[3-5)]、この変異によってERがリガンドに依存せず恒常的に活性化することで腫瘍が増殖し、さらに内分泌療法に対する感受性が低下することが示唆されています[5)]。

また、乳癌はホルモン受容体（HR）の発現の有無及びHER2（ヒト上皮増殖因子受容体2型）タンパク質の過剰発現もしくは*HER2*遺伝子増幅の有無により4つのタイプに分けられ、そのうちHR陽性（HR+）かつHER2陰性（HER2−）は乳癌患者の約70%を占める[6)]最も多いサブタイプであり、さらに内分泌療法による治療歴を有するHR+転移・再発乳癌患者では、約40〜50%が*ESR1*遺伝子変異を有していると報告されています[7,8)]。

イムルリオはOral SERDであり、非臨床試験において、乳癌細胞の*ESR1*遺伝子変異の有無に関わらず、ERαタンパク質の分解、ERαを介した遺伝子転写の阻害、細胞増殖の阻害、腫瘍の退縮等の作用がみられ、野生型及び変異型ERαに対する分解作用が認められました。そして、2019年にはエストロゲン受容体陽性（ER+）手術不能又は再発乳癌、又はER+再発・治療抵抗性もしくは転移性子宮体癌*1患者を対象とした国際共同第Ⅰa/Ⅰb相臨床試験（EMBER試験）[9)]が用量反応探索試験として開始され、その結果、「1日1回400mgの経口投与」が推奨用量となりました。2021年には内分泌療法歴のあるER+/HER2−の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（EMBER-3試験）[10,11)]が実施され、*ESR1*遺伝子変異を有するER+/HER2−の手術不能又は再発乳癌患者に対する有効性及び安全性が検討された結果、2025年12月に「内分泌療法後に増悪した*ESR1*遺伝子変異を有する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」を効能又は効果として承認されました。

＊1 子宮体癌は本邦未承認

適正使用のお願い
1. ご使用にあたって
2. 投与を開始する前に
3. 注意を要する副作用とその対策
4. 臨床試験における選択基準・除外基準
5. 適正使用のためのQ&A
6. 参考文献

本適正使用ガイドでは注意を要する副作用の発現状況等について、国際共同第Ⅲ相臨床試験（EMBER-3試験）の安全性解析対象集団における有害事象を紹介しています。

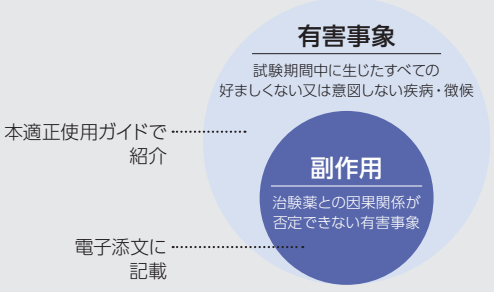
最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索ページ」https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/にてご確認ください。

本剤の適正使用情報は、下記ウェブサイトでもご確認いただけます。
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：medical.lilly.com/jp

参考 **本適正使用ガイドで紹介する「有害事象」について**

本剤の電子添文では「副作用」の集計結果を記載していますが、**本適正使用ガイドでは「有害事象」の集計結果を紹介しています。**

「有害事象」は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・徴候を意味し、かぜや外傷等も含みます。有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものが「副作用」と定義されます。



目次

適正使用のお願い …… 4

1. ご使用にあたって …… 7

(1) 適切な投与対象患者の選択 …… 7

(2) 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 9

(3) RMPにおける安全性検討事項及び有効性に関する検討事項 …… 11

2. 投与を開始する前に …… 12

(1) 患者又はその家族への説明 …… 12

(2) 投与方法 …… 12

(3) 投与中に注意が必要な検査・観察項目 …… 15

3. 注意を要する副作用とその対策 …… 16

(1) 肝機能障害 …… 16

(2) 静脈血栓塞栓症 …… 22

4. 臨床試験における選択基準・除外基準 …… 26

5. 適正使用のためのQ&A …… 30

6. 参考文献 …… 35

1. ご使用にあたって

(1) 適切な投与対象患者の選択

本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用してください。
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てください。

投与前チェックリスト

● 効能又は効果

「いいえ」がある場合は、適応外のため、他の治療をご検討ください。

内分泌療法後に増悪した*ESR1*遺伝子変異を有する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 ・十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ESR1*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器注)を用いること。 ・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。 ・臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、本剤電子添文「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。	□はい	□いいえ

(電子添文に基づき設定)

〈*ESR1*遺伝子変異診断について〉

注) 承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能です。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

● 禁忌

「はい」がある場合は、投与禁忌となるため、他の治療をご検討ください。

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者	□いいえ	□はい ➡	投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	□いいえ	□はい ➡	投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。 本剤を妊娠ラットの器官形成期に投与した試験で、母動物毒性及び胚・胎児の発生に有害な作用が認められています。 【参照】❸ 妊婦 ⇒10ページ

(電子添文に基づき設定)

● 特定の背景を有する患者に関する注意

「はい」がある場合は投与に際して注意が必要です。

中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）のある患者	□いいえ	□はい ➡	本剤の1回用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。 【参照】❶中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）のある患者⇒9ページ
生殖能を有する者	□いいえ	□はい ➡	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1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明してください。 【参照】❷生殖能を有する者⇒10ページ
妊婦	□いいえ	□はい ➡	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。 【参照】❸妊婦⇒10ページ
授乳婦	□いいえ	□はい ➡	授乳しないことが望ましいです。 【参照】❹授乳婦⇒10ページ

（電子添文に基づき設定）

参考 臨床試験における選択基準（抜粋）［国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）］[10]

本剤の臨床試験においては、下記に該当しない患者は除外されていたため、下記に該当しない患者における有効性・安全性は確立していません。本剤投与中は十分な経過観察をしてください。

選択基準（抜粋）		
全身状態		ECOGのPSが0又は1の患者
肝臓	総ビリルビン	ULNの1.5倍以下 （総ビリルビンがULNの2.0倍以下及び直接ビリルビンが正常範囲内のジルベール症候群患者は許容）
	ALT及びAST	≦3×ULN
腎臓	血清中クレアチニン、又は クレアチニンクリアランス測定値、又は クレアチニンクリアランスの算出値	<1.5×ULN、又は ≧50mL/分
血液[a]	ANC	≧1.5×10^9/L
	血小板	≧100×10^9/L
	ヘモグロビン	≧9g/dL

a：【注意】組入れ基準を満たすために、治験薬初回投与前14日間に、患者のヘモグロビン値を増加させるための輸血を行う又はエリスロポエチン又はG-CSF治療を開始することは認められない。

（2） 特定の背景を有する患者に関する注意

❶ 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）のある患者

本剤の1回用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。

（電子添文に基づき設定）

参考 軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者を対象とした単回投与薬物動態試験[12)]

本剤400mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（9例）に対する軽度肝機能障害被験者（6例）のAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ1.23及び1.29でした。同様に中等度肝機能障害被験者（6例）では2.22及び1.51でした。重度肝機能障害被験者（6例）に本剤200mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（9例）に対する投与量補正したAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ3.06及び1.62でした（外国人データ）。

参考 臨床試験におけるALT、AST、総ビリルビン値の選択基準［国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）］[10)]

総ビリルビン	ULNの1.5倍以下 （総ビリルビンがULNの2.0倍以下及び直接ビリルビンが正常範囲内のジルベール症候群患者は許容）
ALT及びAST	≦3×ULN

参考 Child-Pugh分類[13)]

	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	1～2度	3～4度
腹水	なし	軽度	中等度以上
血清ビリルビン濃度（mg/dL）	1-2	2-3	＞3
血清アルブミン濃度（g/dL）	＞3.5	2.8-3.5	＜2.8
プロトロンビン時間（延長時間・秒）	1-4	4-6	＞6

総スコア	クラス	重症度
5～6	A	軽度
7～9	B	中等度
10～15	C	重度

❷ 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1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明してください。
本剤の作用機序及び動物試験の結果から、イムルネストラントは生殖能力に有害な影響を及ぼす可能性があります。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で雌性生殖器への器質的影響（卵巣嚢胞、子宮及び腟萎縮）が、また、ラットを用いた反復投与毒性試験で性周期停止並びに雄性生殖器への器質的影響（精巣精子滞留、並びに精巣上体上皮空胞化及び細胞残屑）が認められています[14]。

（電子添文に基づき設定）

参考 **臨床試験における選択基準（避妊期間関連抜粋）[国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）][10]**

以下の基準に該当する患者を臨床試験において対象としていました。
・女性の閉経状態が卵巣機能抑制に起因する場合、患者はベースライン時に血清妊娠検査が陰性（組入れ前14日以内）であり、治験期間中及び治験薬の最終投与後から6ヵ月間（フルベストラントを投与された患者は2年間）は、極めて有効な、医学的に承認された避妊方法を行うことに同意している。
・男性の場合、以下に同意している：
治験期間中及び治験薬の最終投与後から少なくとも6ヵ月（フルベストラントを投与された患者は2年間）又は各国の要件に定められた期間（いずれか長い方）、極めて有効な避妊法を使用すること、及び精子提供を行わないこと。

❸ 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。
本剤の作用機序及び動物試験の結果から、妊娠中の女性に本剤を投与すると、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性があります。本剤を妊娠ラットの器官形成期に投与した試験で、臨床曝露量（AUC）の約0.05倍に相当する用量で着床後胚損失率及び吸収胚数高値、AUCの約0.62倍に相当する用量で催奇形性（外表、内臓及び骨格異常）が認められました[14]。

（電子添文に基づき設定）

❹ 授乳婦

授乳しないことが望ましいです。
本剤のヒト乳汁中への移行は不明ですが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあります。

（電子添文に基づき設定）

（3） RMPにおける安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
該当なし	• 肝機能障害 • 静脈血栓塞栓症 • 胚・胎児毒性	該当なし

1.2 有効性に関する検討事項
該当なし

2. 投与を開始する前に

（1） 患者又はその家族への説明

・本剤を服用される患者又は家族の方に対して、治療開始前に必ず、本剤の効果、予想される副作用、副作用対策等について、治療上の有効性と危険性を十分に説明してください。
・本剤服用中には、血液検査等が行われます。医師の指示に従い、受診するよう指導してください。
・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1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
・男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明してください。
・本剤の投与により発現する可能性のある副作用とその対応については、具体的に説明を行い、異常を感じた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者又はその家族に指導してください。

（2） 投与方法

1）用法及び用量

通常、成人にはイムルネストラントとして1日1回400mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

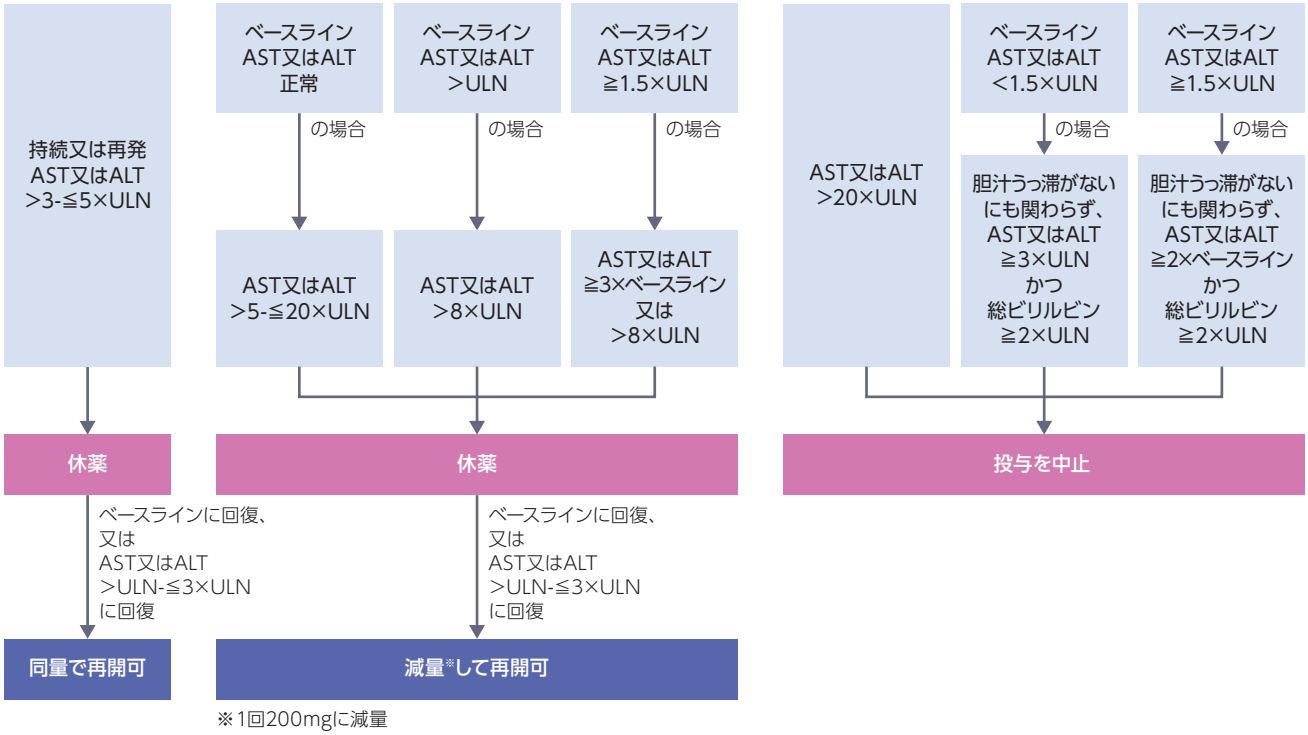
（電子添文に基づき設定）

2）用法及び用量に関連する注意

・他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していません。
・本剤は食事とともに服用すると血中濃度が上昇することがありますので、本剤服用の1時間前から服用後2時間は食事をしないでください。
・閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RHアゴニスト投与下で使用してください。
・中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）を有する患者に投与する場合は、本剤の1回用量を200mgに減量してください。
・強いCYP3A阻害剤と併用が避けられない場合には、本剤の1回用量を200mgに減量してください。
・本剤投与により副作用が発現した場合には、次ページの基準を考慮して、休薬・減量・中止してください。

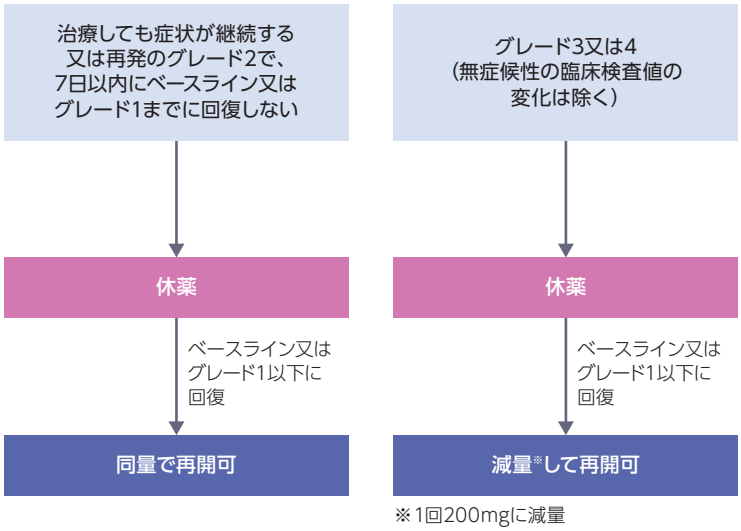
副作用に対する休薬、減量及び中止基準

肝機能障害



※1回200mgに減量

その他の副作用



※1回200mgに減量

注) グレードはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じる。

(電子添文に基づき設定)

適正使用のお願い
1. ご使用にあたって
2. 投与を開始する前に
3. 注意を要する副作用とその対策
4. 臨床試験における選択基準・除外基準
5. 適正使用のためのQ&A
6. 参考文献

3）併用に注意する薬剤等

本剤は、主にCYP3A4によって代謝され、CYP2D6、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害作用を示します。

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
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A阻害作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A阻害剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A誘導剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2D6の基質となる薬剤 デキストロメトルファン イミプラミン メトプロロール等	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2D6を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン ダビガトランエテキシラート エベロリムス等	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン サラゾスルファピリジン シンバスタチン等	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

（電子添文に基づき設定）

（3） 投与中に注意が必要な検査・観察項目

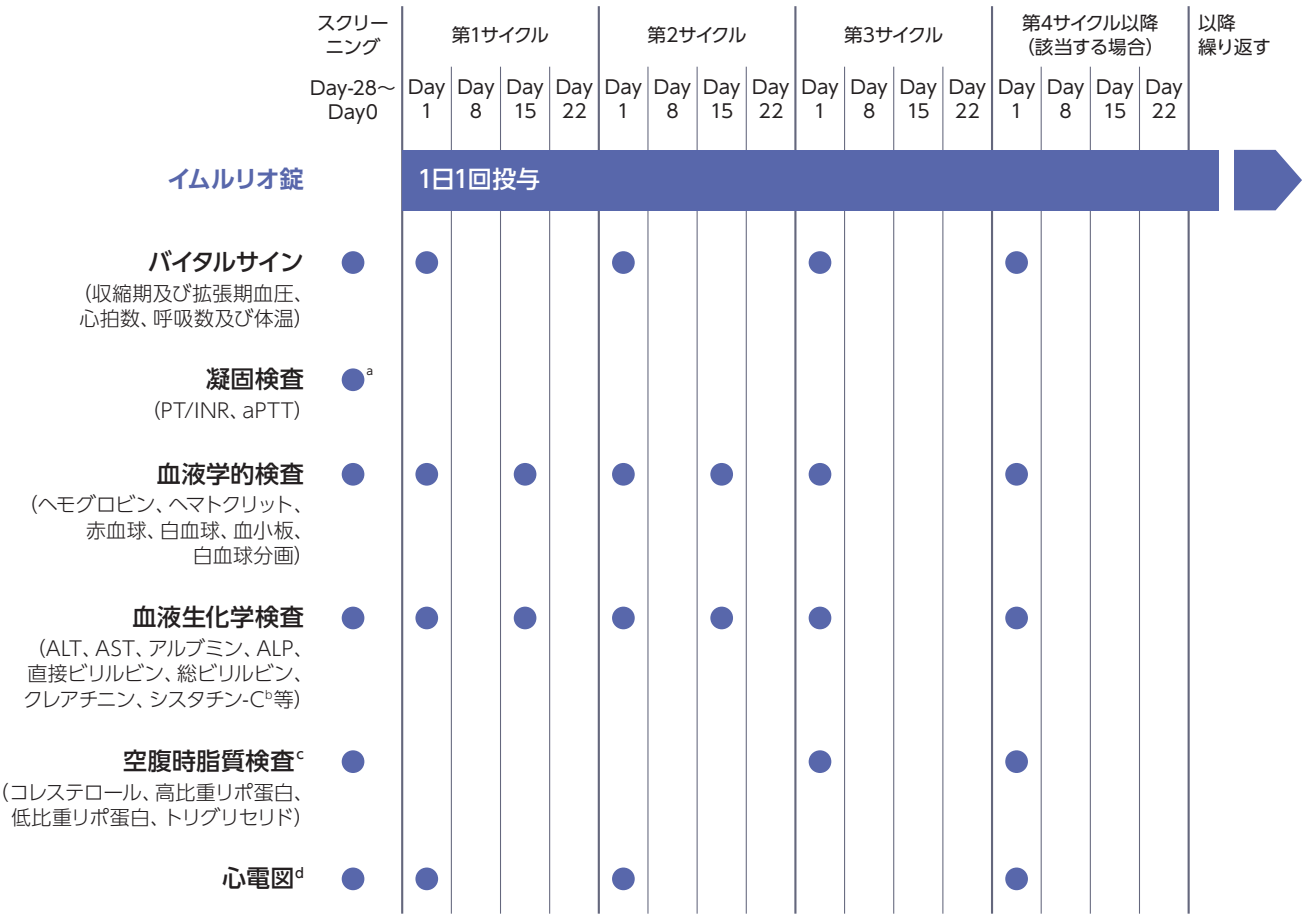
本剤の投与により、注意を要する副作用として肝機能障害、静脈血栓塞栓症等が報告されています。本剤の投与中は、患者の状態を十分に観察してください。

肝機能検査	AST、ALTの増加等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行ってください。

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

参考 臨床試験における本剤投与前及び投与中の検査・観察項目

［国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）］[10)]



投与サイクルは28日間

aPTT＝活性化部分トロンボプラスチン時間、INR＝国際標準比、PT＝プロトロンビン時間

a：ベースライン時及び臨床的に必要な場合に実施。

b：臨床的に必要な場合。治験責任医師又は治験分担医師の臨床評価により腎機能障害が疑われる場合、腎機能を確認するために、中央測定機関の生化学検査用検体を用いた血清シスタチン-Cの測定を実施することがある。

c：ベースライン時、及びその後第3サイクルDay1以降3サイクルごとに実施する。該当するサイクルのDay1から±7日以内に実施してもよい。

d：被験者はECG測定前約5～10分間は臥位をとり、臥位のまま覚醒した状態で測定。

3. 注意を要する副作用とその対策

(1) 肝機能障害

● **肝機能障害があらわれることがあります。**⇒16ページ

日本人集団及び全体集団におけるALT増加、AST増加 [国際共同第Ⅲ相試験 (EMBER-3試験)][10)]
ALT増加：日本人集団16.7% (5/30例)、全体集団10.4% (34/327例)
AST増加：日本人集団13.3% (4/30例)、全体集団12.5% (41/327例)

● **定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。**⇒15、20ページ

肝機能障害の初回発現時期 [国際共同第Ⅲ相試験 (EMBER-3試験)][10)]
・本剤単剤投与群における肝機能障害の初回発現時期の中央値は82.0日でした。⇒19ページ

● **異常が認められた場合には休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。**⇒20ページ

発現状況

肝機能障害関連事象の発現状況[15)]

[国際共同第Ⅲ相試験 (EMBER-3試験)、安全性解析対象集団]

項目	本剤単剤投与群 (N=327)	標準内分泌療法群[a] (N=324)
肝機能障害関連事象[b]	65 (19.9)	66 (20.4)
グレード3以上	8 (2.4)	10 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[c]	41 (12.5)	41 (12.7)
グレード3以上	3 (0.9)	3 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加[c]	34 (10.4)	33 (10.2)
グレード3以上	1 (0.3)	2 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加[c]	18 (5.5)	23 (7.1)
グレード3以上	3 (0.9)	2 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加[c]	14 (4.3)	17 (5.2)
グレード3以上	5 (1.5)	6 (1.9)
低アルブミン血症[c]	4 (1.2)	6 (1.9)
グレード3以上	0	0
血中ビリルビン増加[c]	3 (0.9)	7 (2.2)
グレード3以上	1 (0.3)	2 (0.6)
抱合ビリルビン増加[c]	2 (0.6)	3 (0.9)
グレード3以上	0	0
肝毒性[c]	2 (0.6)	0
グレード3以上	1 (0.3)	0

項目	本剤単剤投与群 (N=327)	標準内分泌療法群[a] (N=324)
血中非抱合ビリルビン増加[c] グレード3以上	1 (0.3) 0	0 0
肝線維症[c] グレード3以上	1 (0.3) 0	0 0
肝臓痛[c] グレード3以上	1 (0.3) 0	1 (0.3) 0
脂肪肝[c] グレード3以上	1 (0.3) 0	2 (0.6) 0
肝腫大[c] グレード3以上	1 (0.3) 0	0 0
高ビリルビン血症[c] グレード3以上	1 (0.3) 0	0 0
高トランスアミナーゼ血症[c] グレード3以上	1 (0.3) 0	0 0
腹水[c] グレード3以上	0 0	3 (0.9) 1 (0.3)
胆汁うっ滞[c] グレード3以上	0 0	2 (0.6) 0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常[c] グレード3以上	0 0	1 (0.3) 0
肝硬変[c] グレード3以上	0 0	1 (0.3) 0
肝細胞融解[c] グレード3以上	0 0	1 (0.3) 0
肝酵素上昇[c] グレード3以上	0 0	2 (0.6) 0
トランスアミナーゼ上昇[c] グレード3以上	0 0	1 (0.3) 0

グレードはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。　　例数 (%)
MedDRA ver.27.0
a：治験担当医師が選択した内分泌療法であるフルベストラント又はエキセメスタン単剤投与。なお、エキセメスタンには、国内承認外の症例が含まれる。エキセメスタンの効能又は効果は「閉経後乳癌」である。
b：SMQ「薬剤に関連する肝障害」(広域)
c：基本語 (PT)

解析対象集団の定義

安全性解析対象集団：無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けたすべての被験者。実際の投与に従って被験者を解析した。

本剤単剤投与群	イムルネストラント：28日間を1サイクルとして、400mgを1日1回経口投与。
標準内分泌療法群	フルベストラント：500mgを単剤で初回、2週後、4週後、その後4週に1回筋肉内投与。 又は エキセメスタン[d]：28日間を1サイクルとして、25mgを単剤で1日1回経口投与。

d：エキセメスタンには、国内承認外の症例が含まれる。エキセメスタンの効能又は効果は「閉経後乳癌」である。

・本剤単剤投与群で1例に見られた肝毒性は重篤と判断されました。当該被験者はベースライン時に肝転移を有していました。
・本剤単剤投与群で治験薬投与開始後に認められた肝機能障害の大部分はグレード1又は2でした。
・本剤単剤投与群で治験依頼者の評価では、Hy's law[e]を満たす被験者は確認されませんでした。

e：Hy's lawの基準に該当する薬剤性肝障害：胆汁うっ滞がなく、他に原因がないにもかかわらず、AST又はALTがULN3倍以上で総ビリルビン値がULN2倍以上の基準を満たし、ALP増加がULN2倍未満の肝細胞障害型の肝機能障害。

発現時期

肝機能障害関連事象の初回発現時期別の発現状況[16)]

[国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）、安全性解析対象集団]

項目	本剤単剤投与群 (N=327)	標準内分泌療法群[a] (N=324)
発現例数[b]、例数（%） グレード3以上	65（19.9） 8（2.4）	66（20.4） 10（3.1）
初回発現時期 中央値（最小値～最大値）	82.0日 (1-521日)	29.5日 (1-476日)
初回発現時期別の発現例数、例数（%）		
1ヵ月以内	20（6.1）	34（10.5）
1ヵ月超～2ヵ月以内	12（3.7）	8（2.5）
2ヵ月超～3ヵ月以内	5（1.5）	7（2.2）
3ヵ月超	28（8.6）	17（5.2）

a：治験担当医師が選択した内分泌療法であるフルベストラント又はエキセメスタン単剤投与。なお、エキセメスタンには、国内承認外の症例が含まれる。エキセメスタンの効能又は効果は「閉経後乳癌」である。
b：SMQ「薬剤に関連する肝障害」（広域）

対処方法

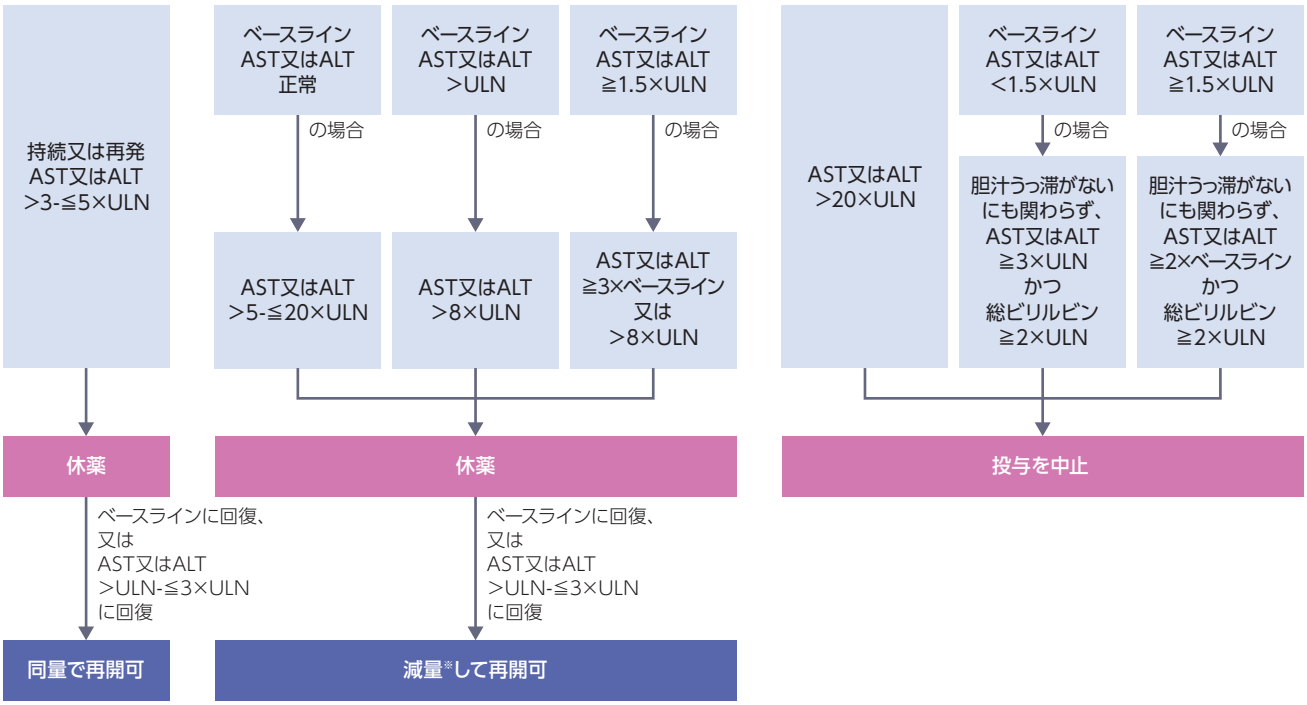
● 推奨される肝機能モニタリング

定期的に検査を行うなど観察を十分に行ってください。

【参照】臨床試験における本剤投与前及び投与中の検査・観察項目［国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）］⇒15ページ

● 肝機能障害発現時に推奨される本剤の用量調節

異常が認められた場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。



※1回200mgに減量

（電子添文に基づき設定）

● 臨床試験での処置状況[16)]

肝機能障害関連事象による中止、減量、休薬の例数及び割合

［国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）、安全性解析対象集団］

	本剤単剤投与群 (N=327)	標準内分泌療法群[a] (N=324)
治験薬の中止	4（1.2）	0
治験薬の減量	2（0.6）	0
治験薬の休薬	5（1.5）	0

a：治験担当医師が選択した内分泌療法であるフルベストラント又はエキセメスタン単剤投与。なお、エキセメスタンには、国内承認外の症例が含まれる。エキセメスタンの効能又は効果は「閉経後乳癌」である。

例数（%）

参考

薬物性肝障害の診断、対処方法

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

・日本肝臓学会　薬物性肝障害診断基準
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/medicalinfo/dil05.pdf（2025年12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　薬物性肝障害　平成20年4月（令和元年9月改定）
https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf（2025年12月アクセス）

ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加のグレード分類（NCI-CTCAE ver.5.0）

	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	ベースラインが正常の場合 ＞ULN-3.0×ULN ベースラインが異常の場合 1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが正常の場合 ＞3.0-5.0×ULN ベースラインが異常の場合 ＞3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが正常の場合 ＞5.0-20.0×ULN ベースラインが異常の場合 ＞5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが正常の場合 ＞20.0×ULN ベースラインが異常の場合 ＞20.0×ベースライン	―
AST増加	ベースラインが正常の場合 ＞ULN-3.0×ULN ベースラインが異常の場合 1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが正常の場合 ＞3.0-5.0×ULN ベースラインが異常の場合 ＞3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが正常の場合 ＞5.0-20.0×ULN ベースラインが異常の場合 ＞5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが正常の場合 ＞20.0×ULN ベースラインが異常の場合 ＞20.0×ベースライン	―
血中ビリルビン増加	ベースラインが正常の場合 ＞ULN-1.5×ULN ベースラインが異常の場合 ＞1.0-1.5×ベースライン	ベースラインが正常の場合 ＞1.5-3.0×ULN ベースラインが異常の場合 ＞1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが正常の場合 ＞3.0-10.0×ULN ベースラインが異常の場合 ＞3.0-10.0×ベースライン	ベースラインが正常の場合 ＞10.0×ULN ベースラインが異常の場合 ＞10.0×ベースライン	―

発現機序

本剤による肝機能障害の発現機序は不明です。

（2） 静脈血栓塞栓症

- **深部静脈血栓症、肺塞栓症等の静脈血栓塞栓症関連事象があらわれることがあります。⇒22ページ**
- **投与中は、臨床症状［手足（主に下肢）の腫脹・疼痛、息切れ、胸苦しさ］の確認等、患者の状態を十分に観察してください。**
- **一般的に以下の患者で静脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症等）の発症リスクが高いといわれています[17]。**
  - ・長期臥床、脱水、多血症、肥満、妊娠、下肢骨折、下肢麻痺、癌、心不全、ネフローゼ症候群、静脈血栓症の既往等を有する患者
  - ・先天性血栓性素因として静脈血栓症をきたしやすいことが知られている先天性アンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症の患者
  - ・動脈と静脈いずれの血栓症もきたしやすいといわれている抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、β2GPI依存性抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント等）陽性の患者、高リポ蛋白a（Lp（a））血症、高ホモシステイン血症の患者
- **異常が認められた場合には休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。⇒23ページ**

発現状況

静脈血栓塞栓症関連事象の発現状況[10)]

［国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）、安全性解析対象集団］

項目	本剤単剤投与群 (N＝327)	標準内分泌療法群[a] (N＝324)
静脈血栓塞栓症関連事象[b]	4（1.2）	3（0.9）
グレード3以上	0	0
肺塞栓症[c]	3（0.9）	1（0.3）
グレード3以上	0	0
深部静脈血栓症[c]	1（0.3）	0
グレード3以上	0	0
中心静脈カテーテル留置[c]	0	1（0.3）
グレード3以上	0	0
門脈血栓症[c]	0	1（0.3）
グレード3以上	0	0

グレードはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。　例数（%）
MedDRA ver.27.0
a：治験担当医師が選択した内分泌療法であるフルベストラント又はエキセメスタン単剤投与。なお、エキセメスタンには、国内承認外の症例が含まれる。エキセメスタンの効能又は効果は「閉経後乳癌」である。
b：SMQ「静脈の塞栓および血栓」（狭域）
c：基本語（PT）

・本剤単剤投与群で見られた肺塞栓症2例は重篤と判断されました。
・本剤単剤投与群ではグレード3以上の静脈血栓塞栓症関連事象は認められませんでした。

発現時期

静脈血栓塞栓症関連事象の初回発現時期別の発現状況[10)]

[国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）、安全性解析対象集団]

項目	本剤単剤投与群 (N=327)	標準内分泌療法群[a] (N=324)
発現例数[b]、例数（%） グレード3以上	4（1.2） 0	3（0.9） 0
初回発現時期 中央値（最小値～最大値）	214.5日 （10～279日）	54.0日 （12～114日）
初回発現時期別の発現例数、例数（%）		
1ヵ月以内	1（0.3）	1（0.3）
1ヵ月超～2ヵ月以内	0	1（0.3）
2ヵ月超～3ヵ月以内	0	0
3ヵ月超	3（0.9）	1（0.3）

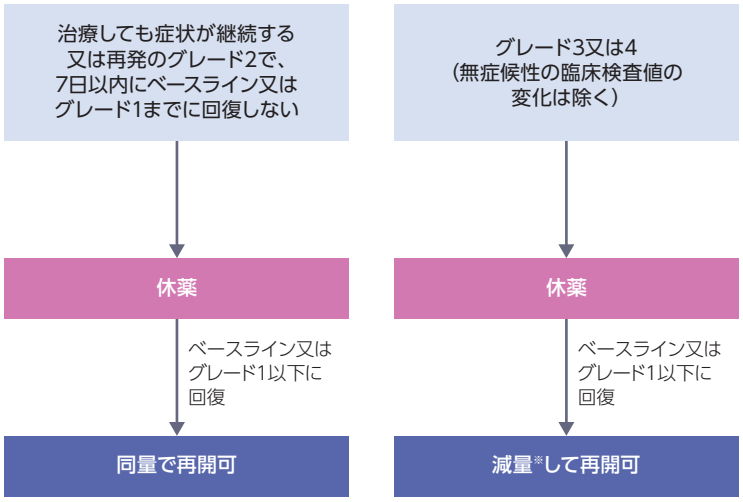
a：治験担当医師が選択した内分泌療法であるフルベストラント又はエキセメスタン単剤投与。なお、エキセメスタンには、国内承認外の症例が含まれる。エキセメスタンの効能又は効果は「閉経後乳癌」である。
b：SMQ「静脈の塞栓および血栓」（狭域）

対処方法

・投与中は、臨床症状［手足（主に下肢）の腫脹・疼痛、息切れ、胸苦しさ］の確認等、患者の状態を十分に観察してください。
・異常が認められた場合は、投与を中止する、又は必要に応じて抗凝固剤治療等の適切な治療を行い、状態が安定するまで休薬してください。

● 推奨される本剤の用量調節（その他の副作用）

異常が認められた場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。



※1回200mgに減量

注）グレードはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じる。

（電子添文に基づき設定）

参考 血栓塞栓症のグレード分類（NCI-CTCAE ver.5.0）

	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
血栓塞栓症	内科的治療を要さない（例：表在性血栓症）	内科的治療を要する	緊急の内科的治療を要する（例：肺塞栓症または心臓内血栓）	循環動態が不安定または神経学的に不安定で生命を脅かす	死亡

● 臨床試験での処置状況[10)]

静脈血栓塞栓症関連事象による中止、減量、休薬の例数及び割合

[国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）、安全性解析対象集団]

	本剤単剤投与群 (N＝327)	標準内分泌療法群[a] (N＝324)
治験薬の中止	0	0
治験薬の減量	0	0
治験薬の休薬	1（0.3）	0

a：治験担当医師が選択した内分泌療法であるフルベストラント又はエキセメスタン単剤投与。なお、エキセメスタンには、国内承認外の症例が含まれる。エキセメスタンの効能又は効果は「閉経後乳癌」である。

例数（%）

発現機序

静脈血栓塞栓症発現の機序は不明です。

4. 臨床試験における選択基準・除外基準

国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）における選択基準[10)]

本治験に組み入れられる患者は、以下のすべての基準を満たしていなければならない。

1. 患者は18歳以上とする。
2. ER+/HER2-乳癌と診断されている。
   a. ER+の乳癌の必要条件を満たすためには、ASCO/CAPのガイドラインの定義に基づき、免疫組織化学（immunohistochemistry：IHC）法によりERを発現していることが示される必要がある。
   b. HER2-の乳癌の必要条件を満たすためには、初回診断又はその後の生検で、ASCO/CAPのガイドラインの定義に基づき、IHC法又は*in-situ*ハイブリダイゼーション法のいずれかによりHER2の過剰発現がないことが示される必要がある。治験手順としては必要ではないが、新たな転移病変を有する患者は、治験への組入れ前にHER2の状態を再評価するための生検が可能か否かを、臨床上の必要性を鑑みて考慮すること。
3. 局所進行（根治的切除不能）又は転移性病変を有し、**以下の基準（3a～c）のうち一つを満たしている。**
   注1：CDK4/6阻害剤が承認・保険償還されている地域では、ガイダンスに従い適切に前治療として選択されていることが望ましい。
   注2：治験期間中、治験依頼者は、CDK4/6阻害剤による前治療を受けて**いない**患者の組入れの制限を選択する場合がある。
   a.（ネオ）アジュバントAIの単独又はCDK4/6阻害剤との併用療法で、投与中、もしくは投与完了から12ヵ月以内に増悪のエビデンスが認められて再発し、進行病変に対して治療を行っていない。
      注意：（ネオ）アジュバントタモキシフェンの単独又はCDK4/6阻害剤との併用療法で、投与中もしくは投与完了から12ヵ月以内に再発した患者は組入れ不可とする。
   b.（ネオ）アジュバント内分泌療法（内分泌療法、タモキシフェン、又はAI）完了後12ヵ月超経過してから増悪のエビデンスが認められて再発し、AIの単独又はCDK4/6阻害剤との併用療法による1種類のみ治療を実施中、もしくは治療後に増悪が認められる。
      注意1：（ネオ）アジュバント内分泌療法（タモキシフェン又はAIとの併用療法）で、投与中又は投与完了から12ヵ月以内に再発していてはならない。
      注意2：進行／転移した状態で、他の前治療歴（上記のAI単独、又はCDK4/6阻害剤との併用療法以外）がなくてもよい。
   c. 初回診断時に転移性病変を呈し、AI単独又はCDK4/6阻害剤との併用療法による1種類のみ治療を実施中、もしくは治療後に増悪が認められる。
      注意：進行／転移した状態で、他の前治療歴（上記のAI単独、又はCDK4/6阻害剤との併用療法以外）がなくてもよい。
4. 内分泌療法による治療が適切であるとみなされる。
5. 女性の場合、外科的／自然閉経又はゴセレリン又はleuprolide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（OFS）（月1回の投与で、サイクル1Day1の28日以上前に開始している）のいずれかによる閉経後状態を有する。
   注意：エストラジオールの連続評価に基づき治験責任医師又は治験分担医師が十分なOFSの効果があると判断した場合、より少ない頻度（3ヵ月など）でGnRHアゴニストの投与スケジュールが設定された患者は組入れ可能とする。
   外科的／自然閉経による閉経後は、少なくとも以下の一つを満たす。
   a. 両側卵巣摘出術を受けている。
   b. 60歳以上である。
   c. 年齢60歳未満、12ヵ月以上無月経（化学療法、タモキシフェン、トレミフェン、又は卵巣機能抑制薬を使用せずに）で、FSH及びエストラジオール値が閉経後の範囲内（各実施医療機関の閾値を使用）。

6. 女性の閉経状態が卵巣機能抑制に起因する場合、患者はベースライン時に血清妊娠検査が陰性（組入れ前14日以内）であり、治験期間中及び治験薬の最終投与後から6ヵ月間（フルベストラントを投与された患者は2年間）は、極めて有効な、医学的に承認された避妊方法を行うことに同意している。
7. 男性の場合、以下に同意している：
   a. ゴセレリン又はleuprolideなどのゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストによるホルモン抑制剤の使用（サイクル1Day1の28日以上前に開始している）。
      注意：治験責任医師又は治験分担医師が十分なホルモン抑制効果があると判断した場合、より少ない頻度（3ヵ月など）でGnRHアゴニストの投与スケジュールが設定された患者は組入れ可能とする。
   b. 治験期間中及び治験薬の最終投与後から少なくとも6ヵ月（フルベストラントを投与された患者は2年間）又は各国の要件に定められた期間（いずれか長い方）、極めて有効な避妊法を使用すること、及び精子提供を行わないこと。
8. RECIST v1.1の定義に従って以下のいずれかを有する。
   ●測定可能病変
   ●測定不能な骨病変のみの場合。測定不能な骨病変のみとは、以下のいずれかの場合を指すと考えられる：
      ⅰ. 造骨性骨病変（硬化性骨病変としても知られる）
      ⅱ. 測定可能な軟組織部分がない溶骨性骨病変
      ⅲ. 測定可能な軟組織部分がない溶骨性-造骨性混合型骨病変
9. ECOGのperformance statusが0又は1の患者。
10. 以下の表に定義するように、臓器機能が十分な患者：

器官	臨床検査値
腎臓	
血清中クレアチニン、又はクレアチニンクリアランス測定値、又はクレアチニンクリアランスの算出値	＜1.5×ULN、又は≧50mL/分
血液	
ANC	≧1.5×10^9/L
血小板	≧100×10^9/L
ヘモグロビン	≧9g/dL
注意：組入れ基準を満たすために、治験薬初回投与前14日間に、患者のヘモグロビン値を増加させるための輸血を行う又はエリスロポエチン又はG-CSF治療を開始することは認められない。	
肝臓	
総ビリルビン	ULNの1.5倍以下（総ビリルビンがULNの2.0倍以下及び直接ビリルビンが正常範囲内のジルベール症候群患者は許容）
ALT及びAST	≦3×ULN

11. 治験薬を投与する前にがんに対する前治療を中止しており、治療による急性作用がグレード1以下に回復している。ただし、後遺症の脱毛症及び末梢性ニューロパチーを除く。治験薬を投与する前に以下のウォッシュアウト期間が必要である：
   a. 骨髄抑制薬（例：CDK4/6阻害剤）：21日以上
   b. 骨髄抑制薬以外（例：内分泌療法）：7日以上又は半減期の5倍以上の期間のいずれか短い期間
   c. 治験薬：28日以上又は半減期の5倍以上の期間のいずれか短い期間
12. カプセル／錠剤を飲み込むことができる。
13. 本治験期間を通して参加する意思があり、本治験における遵守事項を守ることができる。
14. 同意説明文書（ICF）及び治験実施計画書に記載されている要件及び制限の遵守を含め、ICFに署名できる。

国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）における除外基準[10)]

以下の基準のいずれかに該当する患者は、本治験から除外する：

1. 化学療法（ネオアジュバント／アジュバント化学療法を除く）、フルベストラント、治験薬としてのER標的療法薬（SERD及びSERD以外を含む）、PI3K阻害薬、mTOR阻害薬、又はAKT阻害薬による前治療歴がある。エキセメスタンによる前治療中に増悪した患者は、対照群に無作為割付された場合、エキセメスタンの投与を受けてはならない。
2. 治験で治験薬の投与を現在受けている、もしくは、科学的又は医学的に本治験と同時に参加することが適切でないと判断される他の医学研究に現在組み入れられている。
3. 炎症性乳癌を有する。
4. PARP阻害薬が承認されていて、利用可能な地域において、病因性の生殖細胞変異を有しており、PARP阻害薬による治療が適切である患者は本治験の組入れに適格としない。
5. 重篤な臓器転移、肺の癌性リンパ管症、又は軟膜・髄膜疾患のエビデンスが認められる。重篤な臓器転移とは単に臓器転移の存在ではなく、症状及び徴候、臨床検査、並びに疾患の急速な増悪により評価される重度の臓器機能不全を意味する。
6. 症候性の、又は未治療の脳転移を有する。前治療歴のある脳転移を有する患者は、治験薬初回投与の28日以上前に前治療（放射線照射及び／又は手術）を完了しており、治験薬の初回投与前14日間以上コルチコステロイド及び／又は抗痙攣薬の投与を受けておらず、無症候性で、画像検査の再検査（画像検査の再検査は治験スクリーニング期間に実施する）によって無作為割付前に少なくとも28日間放射線画像上安定している患者は本治験への組入れに適格である。
7. 無作為割付前28日以内に大手術歴がある。
8. 無作為割付前4週間以内に広範囲放射線療法歴がある（骨髄の25%以上と定義）、又は無作為割付前1週間以内に緩和目的で限定された領域の照射歴がある。また、このような治療に関連する副作用がグレード1以下に回復していなければならない（脱毛症は除く）。
9. 以下のような重篤な心臓の状態を有する：
   a. うっ血性心不全
   b. ニューヨーク心臓協会クラスⅢ/Ⅳ心臓病
   c. 不安定狭心症
   d. 直近3ヵ月以内の心筋梗塞
   e. 重度、中等度又は臨床的に重要と考えられる弁膜症
   f. 症候性又は治療を要する不整脈（心拍数がコントロールされている心房細動は含まない）
   g. 直近3ヵ月以内の脳血管発作（脳卒中）
   h. 連続数日間の評価において、スクリーニング時のECGでのFridericia式で補正したQT間隔の平均値が470ms以上の患者
   i. 連続数日間の評価において、安静時心拍数が毎分60回未満のベースラインの徐脈

10. 治験開始時に治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加を妨げると判断する重篤な病状を合併している［重度の腎機能障害（例：推定されるクレアチニンクリアランスが30mL/min未満）、組入れ前のILD／肺臓炎、安静時の重度の呼吸困難又は酸素療法を必要とする呼吸困難、胃又は小腸の広範囲な切除を受けたことがある、又はクローン病や潰瘍性大腸炎の合併もしくは慢性的病態のために臨床的に重要な下痢があるなど］患者。
11. その他のがん（非黒色腫性皮膚癌又は子宮頚部上皮内癌を除く）の既往を有する患者。ただし、治療を受けずに3年以上、完全寛解が維持されている場合を除く。
12. 自家幹細胞移植又は同種幹細胞移植を受けたことがある。
13. 活動性の細菌又は真菌感染、又は検出可能なウイルス感染［例：ヒト免疫不全ウイルス（HIV）又はウイルス肝炎］を有する。組入れのためのスクリーニング検査は必要としない。
14. スクリーニング来院から治験薬最終投与後180日までの予定治験期間中に、妊娠、授乳又はパートナーの妊娠を予定している。
15. 無作為割付前7日未満の時点でビスホスホネート又は承認されているRANKリガンド（RANK-L）を標的とする薬剤（例：デノスマブ）の使用を開始している。
16. 治験薬の成分のいずれかに対してアレルギー反応を有する。

5. 適正使用のためのQ&A

Q1 *ESR1*遺伝子変異のない乳癌患者にも使用できますか？
Q2 本剤を飲み忘れた場合はどうすればよいですか？
Q3 本剤は肝機能障害のある患者に投与できますか？
Q4 本剤は腎機能障害のある患者に投与できますか？
Q5 日本人で特に注意すべき有害事象はありますか？
Q6 他の抗悪性腫瘍剤と併用できますか？
Q7 光線過敏症の発現状況を教えてください。
Q8 イムルリオ（イムルネストラント）錠を粉砕又は分割してもよいですか？

Q1 *ESR1*遺伝子変異のない乳癌患者にも使用できますか？

A

本剤の効能又は効果は「内分泌療法後に増悪した*ESR1*遺伝子変異を有する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」であり、*ESR1*変異のない乳癌に対しては承認されていません。
本剤は、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ESR1*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与してください。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]を用いてください。

〈*ESR1*遺伝子変異診断について〉

注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能です。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

Q2 本剤を飲み忘れた場合はどうすればよいですか？

A

服用を忘れた場合は、服用予定時刻から6時間以内に空腹時に服用してください。服用予定時刻から6時間以上経過した場合は服用せず、次の服用予定時刻から服用を再開してください。

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

Q3 本剤は肝機能障害のある患者に投与できますか？

A

軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）のある患者には、投与量を調整する必要はありません。ただし、中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）のある患者では、1回用量を200mgに減量してください。

肝機能障害被験者を対象とした本剤の薬物動態試験において、本剤400mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（9例）に対する軽度肝機能障害被験者（6例）のAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ1.23及び1.29でした。同様に中等度肝機能障害被験者（6例）では2.22及び1.51でした。重度肝機能障害被験者（6例）に本剤200mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（9例）に対する投与量補正したAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ3.06及び1.62でした（外国人データ）[12]。
これらの結果から、軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）のある患者には、投与量を調整する必要はありません。ただし、中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）のある患者では、本剤の曝露が高くなる可能性があるので、1回用量を200mgに減量してください。患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。

【参照】（2）特定の背景を有する患者に関する注意 ❶中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）のある患者 ⇒9ページ
【参照】●肝機能障害発現時に推奨される本剤の用量調節⇒20ページ

Q4 本剤は腎機能障害のある患者に投与できますか？

A

本剤の尿中排泄は無視できる程度であることから、腎機能障害は本剤の薬物動態に影響を及ぼさず、eGFRはクリアランスに影響を及ぼさないと予測されました。また、母集団薬物動態解析より、軽度又は中等度腎機能障害は薬物動態に影響を及ぼさないことが示されています。これより、軽度又は中等度腎機能障害に基づく投与量の調整は必要としません。

健康被験者8例（評価可能症例5例）に、[^{14}C]-イムルネストラント400mgを単回経口投与したとき、尿中の放射能の回収率の平均値は0.278%、糞便中の放射能の回収率の平均値は97.3%でした（外国人データ）[18]。
国際共同第Ⅰ相試験（EMBER試験）、海外第Ⅰ相試験（EMBER-2試験及びJZLD試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）の4試験の被験者を対象とした母集団薬物動態解析[19]において、ベースライン時の腎機能［腎機能が正常な被験者448例（eGFRが90mL/min以上）、軽度腎機能障害を有する被験者482例（eGFRが60mL/min以上90mL/min未満）、中等度腎機能障害を有する被験者108例（eGFRが30mL/min以上60mL/min未満）、重度腎機能障害を有する被験者2例（eGFRが15mL/min以上30mL/min未満）］が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果、軽度及び中等度の腎機能障害は、本剤の見かけのクリアランスに統計学的に有意な影響を及ぼしませんでした。重度腎機能障害を有する被験者数は少ないため、母集団薬物動態モデルではこれらの被験者集団での見かけのクリアランスの変化を、信頼性高く評価することはできませんでした（日本人／外国人データ）。

Q5 日本人で特に注意すべき有害事象はありますか？

A

国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）において、日本人集団の被験者数は限られているものの、総じて、日本人集団で認められた有害事象、重篤な有害事象、及び死亡に至った有害事象の発現状況、並びに有害事象の種類及びその重症度は、全体集団と比べて大きな違いはなく、個々の有害事象についても日本人集団で特に注意が必要なものはありませんでした[10]。

日本人被験者に認められた主な有害事象（いずれかの投与集団で5%以上の被験者に発現した有害事象及びすべてのグレード3以上の有害事象）

［国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）、日本人安全性解析対象集団］

	本剤単剤投与群（N=30）		標準内分泌療法群[a]（N=24）	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
有害事象発現例	27（90.0）	3（10.0）	19（79.2）	3（12.5）
下痢	8（26.7）	0	3（12.5）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5（16.7）	0	1（4.2）	0
悪心	4（13.3）	0	1（4.2）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4（13.3）	0	1（4.2）	0
背部痛	4（13.3）	0	2（8.3）	0
関節痛	3（10.0）	0	2（8.3）	0
咳嗽[b]	3（10.0）	0	2（8.3）	0
便秘	3（10.0）	0	1（4.2）	0
食欲減退	3（10.0）	0	0	0
疲労[c]	3（10.0）	0	0	0
癌疼痛	3（10.0）	2（6.7）	0	0
口内炎	2（6.7）	0	3（12.5）	0
発熱	2（6.7）	0	2（8.3）	0
上咽頭炎	2（6.7）	0	2（8.3）	0
COVID－19[d]	2（6.7）	0	2（8.3）	0
膀胱炎	2（6.7）	0	2（8.3）	0
腹痛[e]	2（6.7）	0	1（4.2）	0
歯周炎	2（6.7）	0	1（4.2）	0
嘔吐	2（6.7）	0	0	0
胃腸炎	2（6.7）	0	0	0
挫傷	1（3.3）	0	2（8.3）	0
骨折[f]	1（3.3）	0	2（8.3）	1（4.2）
胸痛	1（3.3）	0	2（8.3）	0

	本剤単剤投与群 (N=30)		標準内分泌療法群[a] (N=24)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
白血球減少症[g]	1 (3.3)	0	1 (4.2)	0
好中球減少症[h]	1 (3.3)	0	1 (4.2)	0
皮膚乾燥	1 (3.3)	0	1 (4.2)	0
血小板減少症[i]	1 (3.3)	0	0	0
顎骨壊死	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
ほてり[j]	0	0	3 (12.5)	0
不眠症	0	0	3 (12.5)	0
脱毛症	0	0	2 (8.3)	0
皮下出血	0	0	2 (8.3)	0
注射部位疼痛	0	0	2 (8.3)	0
注射部位反応	0	0	2 (8.3)	0
発疹[k]	0	0	1 (4.2)	0
貧血[l]	0	0	1 (4.2)	0
倦怠感	0	0	1 (4.2)	0
味覚不全[m]	0	0	1 (4.2)	0
リンパ球減少症[n]	0	0	1 (4.2)	0
そう痒症	0	0	1 (4.2)	0
眼部手術	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
水晶体摘出	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
硝子体切除	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)

グレードはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。　　例数 (%)
MedDRA ver.27.0
a：治験担当医師が選択した内分泌療法であるフルベストラント又はエキセメスタン単剤投与。なお、エキセメスタンには、国内承認外の症例が含まれる。エキセメスタンの効能又は効果は「閉経後乳癌」である。
b：統合語 (咳嗽、湿性咳嗽、上気道咳症候群)
c：統合語 (無力症、疲労)
d：統合語 (COVID－19、COVID－19肺炎、コロナウイルス感染、SARS－CoV－2検査陽性)
e：統合語 (腹痛、下腹部痛、上腹部痛、腹部圧痛、消化器痛)
f：統合語 (足関節部骨折、鎖骨骨折、大腿骨頚部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、足骨折、骨折、仙骨骨折、股関節部骨折、上腕骨骨折、腰椎骨折、橈骨骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、脛骨骨折、尺骨骨折、上肢骨折、手首関節骨折)
g：統合語 (白血球減少症、白血球数減少)
h：統合語 (好中球減少症、好中球数減少)
i：統合語 (血小板数減少、血小板減少症)
j：統合語 (潮紅、ほてり)
k：統合語 (ざ瘡様皮膚炎、薬疹、多形紅斑、膿疱性皮疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹)
l：統合語 (貧血、ヘモグロビン減少)
m：統合語 (味覚不全、味覚障害)
n：統合語 (リンパ球数減少、リンパ球減少症)

Q6 他の抗悪性腫瘍剤と併用できますか？

A 他の抗悪性腫瘍剤と本剤の併用における有効性及び安全性は確立されていません。

Q7 光線過敏症の発現状況を教えてください。

A 国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）では、本剤単独投与群において、「光毒性」※は、全Gradeにおいて発現は認められませんでした[10]。

〈参考情報①〉

国際共同第Ⅲ相試験（EMBER-3試験）の実施計画書において、本剤投与期間中、及び最終投与から少なくとも5日間、直射日光及び日焼けマシーンの使用を避ける、又は直射日光を浴びなければならない場合、日焼け止め剤、直射日光を遮る適切な衣服、及びサングラスを使用するなどの助言をするべきと記載されていました。ただし、具体的な対策の推奨や指示はされていませんでした。そのため、実際にどの程度実施されていたかは不明です。

〈参考情報②〉*in vitro*及び*in vivo*光毒性試験

1) ニュートラルレッド取込み光毒性試験（*in vitro*）[14]

イムルネストラントの*in vitro*における光毒性を、BALB/c 3T3マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験により検討したところ、イムルネストラントは光毒性を示しました［紫外線照射の存在下（UVR＋）／非存在下（UVR－）で処理、イムルネストラント処理濃度0.316～17.8μg/mL］。

2) *in vivo*光毒性試験（ラット）[14]

有色Crl:LE（Long Evans）ラット（雌5例/群）を用いて、イムルネストラント0、5、60及び1,000mg/kg/日で1日1回4日間強制経口投与し、4日目に紫外線照射（UVR）して光毒性を評価したところ、1,000mg/kg/日でUVRを行った有色皮膚及び非有色皮膚の両方に発赤（グレード1の紅斑）が認められましたが、イムルネストラントに関連した眼科学的所見及び眼の病理組織学的所見はいずれの投与量でも認められませんでした。光毒性に関する無影響量は60mg/kg/日でした。

※高位語（HLT）：光過敏及び光線性皮膚症状態として定義

Q8 イムルリオ（イムルネストラント）錠を粉砕又は分割してもよいですか？

A イムルリオ錠は割ったり押しつぶしたり噛んだりせず、必ずそのまま服用してください。

イムルリオ錠を割ったり押しつぶしたり噛んだりすることで、介護者を含む第三者及び患者が、本剤の有効成分に意図せず曝露される可能性があるため、錠剤を割ったり押しつぶしたり噛んだりせず、必ずそのまま服用してください[20]。
本剤の皮膚や肺からの吸収量は確認されていませんが、意図しない曝露により健康被害を引き起こす可能性が示唆されています[20]。

6. 参考文献

1) 社内資料：イムルネストラントの薬理試験

2) Lei JT, et al. Breast. 2019；48（Suppl1）：S26-S30.

3) Robinson DR, et al. Nat Genet. 2013；45（12）：1446-1451.

4) Toy W, et al. Nat Genet. 2013；45（12）：1439-1445.

5) Jeselsohn R, et al. Clin Cancer Res. 2014；20（7）：1757-1767.

6) Iwase H, et al. Breast Cancer. 2010；17（2）：118-124.

7) Bhave MA, et al. Breast Cancer Res Treat. 2024；207（3）：599-609.

8) Zundelevich A, et al. Breast Cancer Res. 2020；22：16.

9) 社内資料：イムルネストラントの国際共同第Ⅰa/Ⅰb相臨床試験（JZLA試験／EMBER試験）（承認時評価資料）

10) 社内資料：イムルネストラントの国際共同第Ⅲ相臨床試験（JZLC試験／EMBER-3試験）（承認時評価資料）

11) Jhaveri KL, et al. N Engl J Med. 2025；392（12）：1189-1202.

12) 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イムルネストラントの薬物動態（JZLG試験）

13) Pugh RN, et al. Br J Surg. 1973；60：646-649.

14) 社内資料：イムルネストラントの毒性試験

15) 社内資料：イムルネストラントの肝機能障害関連事象（JZLC試験／EMBER-3試験）（承認時評価資料）

16) 社内資料：イムルネストラントの肝機能障害関連事象（JZLC試験／EMBER-3試験）

17) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル
「血栓症」（血栓塞栓症、塞栓症、梗塞）平成19年6月（令和3年4月改定）
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf（2025年12月アクセス）

18) 社内資料：イムルネストラントの絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験（JZLE試験）

19) 社内資料：イムルネストラントの薬物動態プロファイル

20) 社内資料：イムルネストラントの薬剤交付時の注意（承認時評価資料）

適正使用のお願い
1. ご使用にあたって
2. 投与を開始する前に
3. 注意を要する副作用とその対策
4. 臨床試験における選択基準・除外基準
5. 適正使用のためのQ&A
6. 参考文献

最新の電子添文情報は、
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索ページ」
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/
にてご確認ください。

電子添文、適正使用ガイドは下記URLからご覧いただけます。
medical.lilly.com/jp

スマートフォンの場合はこちらを読み取ってご覧ください。

製造販売元〈文献請求先及び問い合わせ先〉
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

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。携帯電話からでもご利用いただけます。
尚、IP電話からはフリーダイヤルをご利用できない場合があります。
※2 祝祭日及び当社休日を除きます。
medical.lilly.com/jp

IML-M001（R1）
2026年10月作成