

審議結果報告書

平成 30 年 8 月 7 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ベージニオ錠50 mg、同錠100 mg、同錠150 mg
[一 般 名] アベマシクリブ
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 9 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 8 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

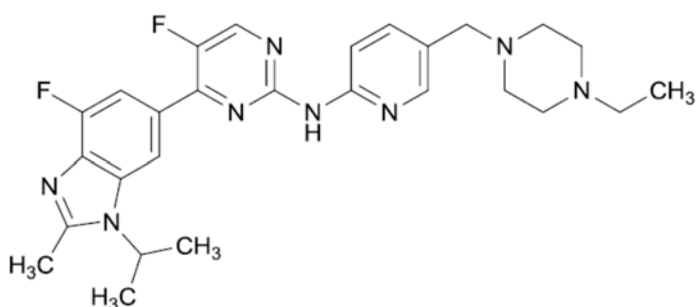
平成 30 年 7 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ベージニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg
[一 般 名] アベマシクリブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 9 月 28 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にアベマシクリブ 50、100 又は 150 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{27}H_{32}F_2N_8$

分子量： 506.59

化学名：

（日 本 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]ピリミジン-2-アミン
（英 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

[特 記 事 項] なし

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

[用法及び用量]

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。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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。

審査報告 (1)

平成 30 年 5 月 30 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	バーゼニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg
〔一 般 名〕	アベマシクリブ
〔申 請 者〕	日本イーライリリー株式会社
〔申請年月日〕	平成 29 年 9 月 28 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にアベマシクリブ 50、100 又は 150 mg を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	手術不能又は再発乳癌
〔申請時の用法・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。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	22
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	27
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	37
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	75
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	76

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

80%以上の腫瘍では、様々な遺伝的・生物学的な原因（CDK4 又はサイクリン D の発現上昇、CDK4/6 の内因性阻害遺伝子である *p16* の発現低下等）により、CDK4/6 が顕著に活性化されていること等が報告されている（Cancer Cell 2002; 2: 103-12）。

本薬は、米国 Eli Lilly 社により創製された、CDK4/6 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、Rb タンパク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、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Eli Lilly 社により、2009 年 12 月から進行がん患者を対象とした第 I 相試験（JPBA 試験）が実施された。その後、米国 Eli Lilly 社により、内分泌療法歴及び化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第 II 相試験（MONARCH 1 試験）、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国際共同第 III 相試験（MONARCH 2 試験）及び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国際共同第 III 相試験（MONARCH 3 試験）が、それぞれ 2014 年 6 月、2014 年 8 月及び 2014 年 11 月から実施された。

米国では、①MONARCH 1 試験及び MONARCH 2 試験を主要な試験成績として 2017 年 5 月、②MONARCH 3 試験を主要な試験成績として 2017 年 8 月に本薬の承認申請が行われ、①について 2017 年 9 月に「VERZENIO (abemaciclib) is indicated in combination with fulvestrant for the treatment of women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer with disease progression following endocrine therapy.」及び「VERZENIO (abemaciclib) is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer with disease progression following endocrine therapy and prior chemotherapy in the metastatic setting.」を効能・効果として、②について 2018 年 2 月に「VERZENIO (abemaciclib) is indicated in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer.」を効能・効果として承認された。EU では [REDACTED] [REDACTED] を主要な試験成績として、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月に本薬の承認申請が行われ、審査中である。

なお、2018 年 4 月時点において、本薬は、手術不能又は再発乳癌に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者及び悪性リンパ腫患者を対象とした国内第 I 相試験（JPBC 試験）が 2013 年 12 月から実施された。また、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験への患者の組入れがそれぞれ 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月及び 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月から開始された。

今般、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、「バーゼニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg」を販売名として申請されたが、医療安全上の観点から「ベージニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg」へ変更することとされた。

以上より、原薬のリテスト期間は、██████ポリエチレン袋に入れ、これをアルミ袋（遮光）に入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は少なくとも █████ 月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 50、100 又は 150 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、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、カラーミクスチャーベージュ █████（ベージニオ錠 50 mg のみ）、カラーミクスチャーホワイト █████（ベージニオ錠 100 mg のみ）及びカラーミクスチャーイエロー █████（ベージニオ錠 150 mg のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、予混合工程、LIW フィーダーからの予混合末、原薬及び添加剤の供給工程、混合工程、打錠工程、コーティング工程並びに包装・表示工程により製造される。なお、██████工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定。
- LIW フィーダーからの予混合末、原薬及び添加剤の供給工程、混合工程並びに打錠工程における連続生産技術の導入。
- 製剤均一性に対する RTRT の適用。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	██████、規格及び試験方法
純度	規格及び試験方法
含量均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（LC））、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、溶出性（紫外可視吸光度測定法）及び定量法（LC）が設定されている。

製剤均一性に対して、工程管理試験として実施される RTRT が製剤の出荷判定試験として、以下のとおり設定されている。

- 打錠機に設置した █████ により測定される █████ 中の原薬濃度を █████ ～ █████ % に管理。なお、LIW フィーダーからの予混合末、原薬及び添加剤の供給速度により混合末中の原薬濃度を管理。
- █████ の █████ の █████ ～ █████ % に対応する打錠圧の管理。

なお、[REDACTED]により製剤均一性を評価できない場合には、[REDACTED]、収去試験を実施する等の理由により製剤均一性を別途確認する必要がある場合には、規格及び試験方法に設定された含量均一性試験が実施される。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表4のとおりである。長期保存試験及び加速試験ではマトリキシング法が適用されている。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
50 mg	長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	30℃	65%RH	PTP ([REDACTED]) 及びアルミニウム箔)	12 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
100 mg	長期保存試験		30℃	65%RH		12 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
150 mg	長期保存試験		30℃	65%RH	及びアルミニウム箔)	12 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP ([REDACTED])及びアルミニウム箔)に包装して室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 連続生産における製剤の品質管理戦略について

①LIW フィーダーからの予混合末、原薬及び添加剤の供給工程、②混合工程、並びに③打錠工程において連続生産技術が導入されている。機構は、製剤の品質管理戦略について説明を求め、申請者は、上記①～③に関してそれぞれ下記の管理等により、連続生産において製剤の品質を恒常的に担保する旨を回答した。

①：

- 稼働中に生じる変動 ([REDACTED]の [REDACTED]測定及び [REDACTED]の [REDACTED]によるばらつき)に応じて、リアルタイムで個々の LIW フィーダー及び LIW フィーダー全体の統合システムにより、スクリュウの回転数を調整する。個々の LIW フィーダーがそれぞれの設定に従って供給速度を一定に管理するシステム及び原薬の LIW フィーダーの供給速度に対する原薬以外の LIW フィーダーの供給速度の比率を一定に管理するシステムを併用することで、より正確に製剤処方組成比を維持する。
- [REDACTED]に供給停止アラームを設定する。 [REDACTED]中の各 [REDACTED]の [REDACTED] ([REDACTED]の [REDACTED]から算出される理論値) が目標値の [REDACTED]～ [REDACTED]%の幅から外れた場合には、装置は即時に停止する。

②：

- 水平型連続混合機の内部に攪拌装置を組み込む。攪拌装置の軸に取り付けられている [REDACTED]の [REDACTED]及び [REDACTED]により軸が回転すると粉末が [REDACTED]及び [REDACTED]に [REDACTED]し、この [REDACTED]により回転軸に沿った粉体の

及びが生じ、からのにばらつきが生じた場合であっても、混合末の組成比を平準化することが可能である。

- 粉体が水平型連続混合機に入ると、その入った粉体の測定が連続的にモニターされ、混合機の上流又は下流におけるを検知し、限度値を超えた場合には装置の稼働を停止する。
- ののばらつきによる影響を軽減し、打錠機への混合末の供給が枯渇することを防止するため、サージホッパー¹⁾にはを付けており、サージホッパー内の混合末の充てん量を連続的にモニターする。

③：

- 打錠機内にある攪拌フィードシュューにを設置し、打錠のの中在原薬濃度を測定する。
- によるの中在原薬濃度又は（のと相関する）のいずれかが管理値から外れた場合には、打錠に設置されている自動排除機構により素錠を自動で系外に排出する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.2 原薬の CQA と規格及び試験方法との関係について

機構は、原薬の CQA（確認試験、含量、純度及び粒子径分布）と、原薬の規格及び試験方法として設定されている項目との関係について説明を求め、申請者は表 5 のとおりである旨を回答した。

表 5 原薬の CQA 並びに規格及び試験方法

CQA	規格及び試験方法
確認試験	確認試験、性状（外観）
含量	含量（定量法）、水分（含量（乾燥物換算）の算出に用いる）
純度	純度試験（不純物 A*、類縁物質 1、類縁物質 2、残留溶媒 1 及び残留溶媒 2）、強熱残分
粒子径分布	粒子径分布

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験では、本薬及び本薬（メシル酸塩）が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 CDK に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3）

サイクリンと複合体を形成し、活性化された CDK（組換えタンパク）に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識した ATP の基質への取込みを指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 6 のとおりであった。

¹⁾ 打錠前の混合末を蓄える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 6 CDK に対する本薬の阻害作用

	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
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	1,627±666
CDK2/サイクリン E	3	504±298
CDK7/サイクリン H1/MAT1	4	3,910±2,410
CDK9/サイクリン T1	4	57±42

平均値±標準偏差、n=1 の場合は個別値

サイクリンと複合体を形成し、活性化された CDK（組換えタンパク）に対する本薬並びに本薬の代謝物である M2、M18、M20 及び M22 の阻害作用が、³³P 標識した ATP の基質への取込みを指標に検討された。その結果、本薬、M2、M18、M20、M22 及びパルボシクリブの IC₅₀ 値は、表 7 のとおりであった。なお、対照として CDK4/6 阻害剤であるパルボシクリブが用いられた。

表 7 CDK に対する本薬、M2、M18、M20 及び M22 の阻害作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)							
	n	CDK4/ サイクリン D1	n	CDK6/ サイクリン D1	n	CDK1/ サイクリン B1	n	CDK9/ サイクリン T1
本薬	10	1.6±0.6	5	2.0±1.8	13	925±647	7	35±29
M2	7	1.2±0.4	4	1.3±0.3	7	816±447	3	10±1.6
M18	3	1.5±0.2	4	2.7±0.8	4	706±152	3	16±1.7
M20	2	1.4、1.7	4	1.9±0.5	4	869±340	3	22±5.3
M22	3	425±91	3	557±241	4	>20,000	3	212±1112
パルボシクリブ	84	4.8±3.5	1	0.3	7	>20,000	6	630±350

平均値±標準偏差、n=1 又は 2 の場合は個別値

3.1.2 Rb タンパクに対するリン酸化阻害作用

3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、4.2.1.1.8、4.2.1.1.10、4.2.1.1.13)

ヒト NSCLC 由来 A549 細胞株及びヒト結腸・直腸癌由来 Colo205 細胞株を用いて、Rb タンパクに対する本薬、M2、M18、M20 及び M22 のリン酸化阻害作用が、Rb S780 のリン酸化を指標に、イムノブロット法により検討された。その結果、本薬、M2、M18 及び M20 により、Rb S780 のリン酸化が阻害され、IC₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表 8 Rb タンパクに対する本薬、M2、M18、M20 及び M22 のリン酸化阻害作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (μmol/L)				
	本薬	M2	M18	M20	M22
A549	0.151	0.235	2.003	0.091	>20
Colo205	0.180	0.171	0.290	0.107	>20

n=1 (個別値)

ヒト小細胞肺癌由来 DMS-53 細胞株及び当該細胞株から単離した本薬又はパルボシクリブに耐性を獲得した DMS-53 細胞株を用いて、Rb タンパクに対する本薬及びパルボシクリブのリン酸化阻害作用が、Rb S780 のリン酸化を指標に、イムノブロット法により検討された。その結果、DMS-53 細胞株において、Rb タンパクに対する本薬及びパルボシクリブのリン酸化阻害作用が認められた一方、本薬又はパルボシクリブに耐性を獲得した DMS-53 細胞株において、当該作用は認められなかった。

本薬の存在下で 8 日間培養したヒト乳癌由来 T47-D 細胞株を用いて、本薬除去後の Rb タンパクに対するリン酸化阻害作用が、Rb S807/811 のリン酸化を指標に、イムノブロット法により検討された。その結果、本薬除去 3 及び 6 日後において、Rb タンパクに対する本薬のリン酸化阻害作用が認められた。

3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.14、4.2.1.1.15、4.2.1.1.16)

ヒト乳癌由来 ZR-75-1 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス (5 例/群) に、本薬 (メシル酸塩) 50 及び 75 mg/kg が 1 日 1 回 5 日間経口投与され、最終投与 24 時間後の腫瘍内における本薬の Rb タンパクに対するリン酸化阻害作用が、Rb S780 及び Rb S807/811 のリン酸化を指標に、イムノブロット法により検討された。その結果、Rb タンパクに対する本薬のリン酸化阻害作用が認められた。

また、Colo205 細胞株及びヒトマントル細胞リンパ腫由来 JeKo-1 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス及び SCID マウスを用いて、上記と同様に Rb タンパクに対する本薬のリン酸化阻害作用が検討され、いずれのマウスにおいても当該作用が認められた。

3.1.3 細胞周期停止作用

3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3、4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.1.8、4.2.1.1.10、4.2.1.1.13)

A549 及び Colo205 細胞株を用いて、PI の取込みを指標に細胞周期の各期の相対分布が算出された。その結果、本薬により、S 期及び G₂/M 期細胞の割合の減少が認められた。

A549 及び Colo205 細胞株を用いて、本薬、M2、M18、M20 及び M22 の細胞周期停止作用が、Topo II α の発現量 (S 期のマーカー) 及びヒストン H3 S10 のリン酸化 (G₂/M 期のマーカー) を指標に、イムノブロット法により検討された。その結果、本薬、M2、M18 及び M20 により Topo II α の発現量の減少及びヒストン H3 S10 のリン酸化の阻害が認められた。

Rb 陽性 (13 種類)²⁾ 及び Rb 陰性 (3 種類)³⁾ のヒト乳癌由来細胞株を用いて、本薬の細胞周期停止作用が、細胞周期関連因子 (サイクリン A、サイクリン E1 等) の遺伝子発現量等を指標に、RT-PCR 法等により検討された。その結果、Rb 陽性細胞株において、本薬の細胞周期停止作用が認められた一方、Rb 陰性細胞株においては、当該作用は認められなかった。

DMS-53 細胞株及び当該細胞株から単離した本薬又はパルボシクリブに耐性を獲得した DMS-53 細胞株を用いて、本薬及びパルボシクリブの細胞周期停止作用が、PI の取込みを指標に細胞周期の各期の相対分布を算出することにより検討された。その結果、DMS-53 細胞株において、本薬及びパルボシクリブの細胞周期停止作用が認められた一方、本薬又はパルボシクリブに耐性を獲得した DMS-53 細胞株においては、当該作用は認められなかった。

本薬の存在下で 8 日間培養した T47-D 細胞株を用いて、本薬除去後の細胞周期停止作用が、Topo II α の発現量を指標に、イムノブロット法により検討された。その結果、本薬除去 3 及び 6 日後において、本薬の細胞周期停止作用が認められた。

MCF-7 及び T47-D 細胞株を用いて、本薬とフルベストラントの併用による細胞周期停止作用が、Topo II α の発現量等を指標に、イムノブロット法又は RT-PCR 法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても、各単独と比較して、本薬とフルベストラントの併用により細胞周期停止作用の増強が認められた。

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.14、4.2.1.1.15、4.2.1.1.16)

ZR-75-1 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス (5 例/群) に、本薬 (メシル酸塩) 50 及び 75 mg/kg が 1 日 1 回 5 日間経口投与され、最終投与 24 時間後の腫瘍内における本薬の細胞周期停止作用が、Topo

²⁾ MDA-MB-175、MDA-MB-415、MDA-MB-453、MDA-MB-231、UACC-893、UACC-812、ZR-75-1、ZR-75-30、MCF-7、Hs578T、BT-20、BT-474 及び T47-D 細胞株。

³⁾ MDA-MB-468、HCC-70 及び BT-549 細胞株。変異型 Rb 又は Rb 欠失を Rb 陰性と定義した。

II α の発現量及びヒストン H3 S10 のリン酸化を指標に、イムノブロット法により検討された。その結果、本薬の細胞周期停止作用が認められた。

また、Colo205 細胞株及び JeKo-1 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス及び SCID マウスを用いて、上記と同様に本薬の細胞周期停止作用が検討され、いずれのマウスにおいても当該作用が認められた。

3.1.4 ER α 発現に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.10、4.2.1.1.13)

ER 陽性の MCF-7 及び T47-D 細胞株を用いて、本薬 500 nmol/L の ER α タンパクの発現に対する阻害作用が、イムノブロット法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬の ER α タンパクに対する発現阻害作用が認められた。

ER 陽性の MCF-7 及び T47-D 細胞株を用いて、本薬 500 nmol/L とフルベストラント 10 nmol/L の併用による ER α の標的遺伝子の発現に対する阻害作用が、PGR 遺伝子等の発現量を指標に、RT-PCR 法により検討された。その結果、本薬単独と比較して、本薬とフルベストラントの併用により ER α の標的遺伝子の発現に対する阻害作用の増強が認められた。

3.1.5 細胞老化誘導作用 (CTD 4.2.1.1.10、4.2.1.1.11)

MCF-7、T47-D、ZR-75-1 及び MDA-MB-468 細胞株を用いて、本薬 500 nmol/L の細胞老化誘導作用が、SA- β -gal 染色を指標に検討された。その結果、Rb 陽性の MCF-7、T47-D 及び ZR-75-1 細胞株において、SA- β -gal 陽性細胞の割合はそれぞれ 47.6 ± 8.2 、 58.2 ± 5.1 及び $41.1 \pm 10.9\%$ (平均値 $\pm$ 標準誤差、 $n=5$ 又は 3) であった一方、Rb 陰性の MDA-MB-468 細胞株における当該細胞の割合は 0% ($n=1$) であった。

MCF-7 並びにヒト乳癌由来 MDA-MB-361 及び EFM-19 細胞株を用いて、本薬 500 nmol/L の細胞老化誘導作用が検討され、いずれの細胞株においても、本薬により細胞老化の特徴である細胞の肥大化及び扁平化が認められた。

MCF-7 細胞株を用いて、本薬 125 及び 500 nmol/L の細胞老化誘導作用が、SA- β -gal 染色を指標に検討された。その結果、本薬の濃度及び培養時間に依存的な細胞老化誘導作用が認められた。

3.1.6 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1.11)

MCF-7 及び MDA-MB-361 細胞株を用いて、本薬 0.5 及び 2 μ mol/L のアポトーシス誘導作用が、アネキシン V 染色を指標に検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬のアポトーシス誘導作用が認められた。

MCF-7 細胞株を用いて、本薬 125 及び 500 nmol/L のアポトーシス誘導作用が、TUNEL 染色を指標に検討された。その結果、本薬の濃度及び培養時間に依存的なアポトーシス誘導作用が認められた。

3.1.7 細胞代謝阻害作用 (CTD 4.2.1.1.11)

MCF-7 細胞株を用いて、本薬 500 nmol/L の細胞代謝阻害作用が、TCA サイクルの中間代謝物の細胞内濃度を指標に検討された。その結果、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、乳酸及びコハク酸の細胞内濃度は、本薬によりそれぞれ 87、88、78、70 及び 65%減少した。

3.1.8 血管新生阻害作用 (CTD 4.2.1.1.12)

HUVEC を用いて、CAF との共培養条件下における本薬 100 nmol/L 及びラムシルマブ 10 µg/mL の血管新生阻害作用が、HUVEC の発芽長を指標に検討され、本薬及びラムシルマブにより阻害作用が認められた。また、各単独と比較して、本薬とラムシルマブの併用により当該作用の増強が認められた。

ヒト腎細胞癌由来 786-0 細胞株を用いて、内皮コロニー形成細胞及び脂肪由来幹細胞との共培養条件下における本薬 0.009～20 µmol/L の血管新生阻害作用が、毛細血管様構造の形成を指標に検討され、本薬により濃度依存的な阻害作用が認められた。

3.1.9 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.9.1 *in vitro*

3.1.9.1.1 乳癌由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.13)

8 種類のヒト乳癌由来細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、EdU の取込みを指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 9 のとおりであった。

表 9 ヒト乳癌由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
MDA-MB-175	15.4	UACC-812	44.3
MDA-MB-453	17.2	UACC-893	47.2
ZR-75-1	29.9	MCF-7	62.8
T47-D	30.9	BT-474	143.9

n=1 (個別値)

MCF-7 及び T47-D 細胞株を用いて、本薬とフルベストランとの併用による増殖抑制作用が、細胞数を計測することにより検討された。その結果、いずれの細胞株においても、各単独と比較して、本薬とフルベストランとの併用により増殖抑制作用の増強が認められた。

3.1.9.1.2 乳癌以外の悪性腫瘍由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.8)

A549 及び Colo205 細胞株を用いて、本薬、M2、M18、M20 及び M22 の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬、M2、M18、M20 及び M22 の IC₅₀ 値は、表 10 のとおりであった。

表 10 A549 及び Colo205 細胞株に対する本薬、M2、M18、M20 及び M22 の増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (µmol/L)				
	本薬	M2	M18	M20	M22
A549	0.389、0.518	1.047、1.315	3.167、3.299	0.472、0.511	8.546、8.868
Colo205	0.185、0.225	0.373、0.475	0.550、0.750	0.146、0.281	3.506、4.169

n=2 (個別値)

DMS-53 細胞株及び当該細胞株から単離した本薬又はパルボシクリブに耐性を獲得した DMS-53 細胞株を用いて、本薬及びパルボシクリブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬及びパルボシクリブの IC₅₀ 値は、表 11 のとおりであった。

表 11 本薬又はパルボシクリブに耐性を獲得した細胞株に対する本薬及びパルボシクリブの増殖抑制作用

	IC ₅₀ 値 (μmol/L)	
	本薬	パルボシクリブ
DMS-53	0.2	0.4
パルボシクリブ耐性 DMS-53	1.0	3.5
本薬耐性 DMS-53	1.3	5.0

n=1 (個別値)

3.1.9.2 *in vivo*

3.1.9.2.1 乳癌由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.16、4.2.1.1.17、4.2.1.1.18、4.2.1.1.21、4.2.1.1.23)

ZR-75-1 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 28 日目から、本薬 (メシル酸塩)⁴⁾ 50 及び 75 mg/kg が 28 日間投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (1%HEC 含有 25 mmol/L リン酸緩衝液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

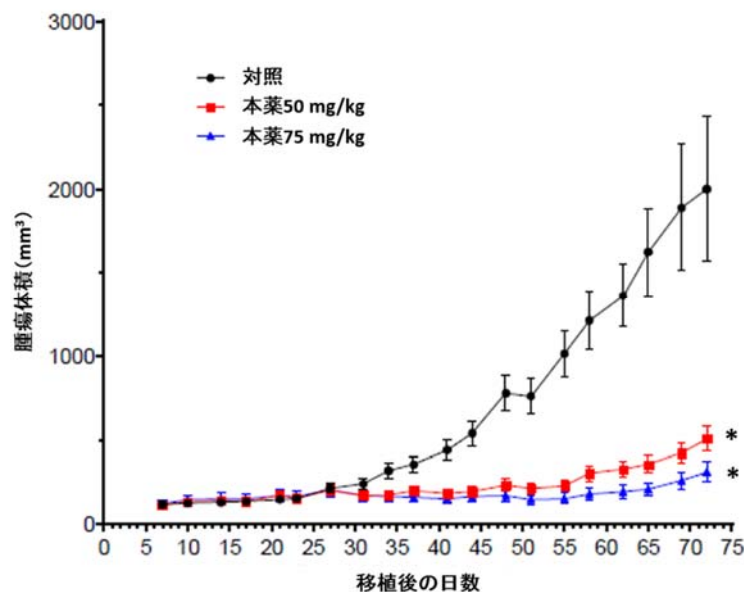


図 1 ZR-75-1 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

n=8、平均値±標準誤差、*：対照群に対して p<0.001 (二元配置反復測定分散分析)

MDA-MB-453 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス (7 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 39 日目から、本薬 (メシル酸塩)⁴⁾ 50 及び 75 mg/kg が 28 日間投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (1%HEC 含有 25 mmol/L リン酸緩衝液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.001、二元配置反復測定分散分析)。

MCF-7 細胞株を皮下移植したヌードマウス (7 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 375 mm³ に達した時点から、本薬 (メシル酸塩)⁴⁾ 50 及び 75 mg/kg が 35 日間投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (1%HEC 含有 25 mmol/L リン酸緩衝液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p≤0.001、二元配置反復測定分散分析)。

⁴⁾ 1 日 1 回連日経口投与。

T47-D 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス（7 例/群）を用いて、本薬、4-HT 又はフルベストラント単独及び本薬と 4-HT 又はフルベストラントの併用による腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 41 日目から、本薬（メシル酸塩）⁴⁾ 50 及び 75 mg/kg⁵⁾、4-HT⁶⁾ 0.1 mg 及びフルベストラント⁷⁾ 5 mg が 29 日間投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（1%HEC 含有 25 mmol/L リン酸緩衝液）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.001$ 、二元配置反復測定分散分析）。また、各単独群と比較して、本薬と 4-HT 又はフルベストラントの併用群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた（ $p < 0.001$ 、二元配置反復測定分散分析）。

ヒト乳癌患者由来 ST941/HI 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス（5 例/群）を用いて、本薬又はフルベストラント単独及び本薬とフルベストラントの併用による腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 200～250 mm³ に達した時点から、本薬（メシル酸塩）⁴⁾ 50 及び 75 mg/kg⁵⁾ 並びにフルベストラント⁷⁾ 5 mg が 28 日間投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（1%HEC 含有 25 mmol/L リン酸緩衝液）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p \leq 0.003$ 、二元配置反復測定分散分析）。また、各単独群と比較して、本薬とフルベストラントの併用群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた（ $p < 0.001$ 、二元配置反復測定分散分析）。

3.1.9.2.2 乳癌以外の悪性腫瘍由来細胞株（CTD 4.2.1.1.15、4.2.1.1.19、4.2.1.1.20、4.2.1.1.22）

以下の乳癌以外のヒト悪性腫瘍由来細胞株を移植したマウス又はラットを用いて腫瘍増殖抑制作用が検討され、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められた。

- JeKo-1 細胞株を皮下移植した SCID マウス。
- ヒト胃癌由来 GAF-152 細胞株を皮下移植したヌードマウス。
- DMS-53 細胞株を皮下移植したヌードマウス。
- ヒト膠芽腫由来 U87 MG 細胞株を脳内に移植したヌードラット。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.4）

ラット（8 例/群）に本薬 10、30 及び 50 mg/kg が単回経口投与され、一般状態及び行動に対する影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.1）

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 0.18 及び 1.65 $\mu\text{mol/L}$ によりそれぞれ 4.4 ± 1.4 及び $33.7 \pm 4.9\%$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、 $n=3$ ）の hERG カリウム電流の障害が認められ、 IC_{50} 値は $> 1.65 \mu\text{mol/L}$ と推定された。

3.2.2.2 心拍数、血圧及び心電図に対する影響（CTD 4.2.1.3.3）

⁵⁾ 4-HT 又はフルベストラントと併用する場合の本薬（メシル酸塩）の用量は 50 mg/kg とされた。

⁶⁾ 5 日間腹腔内投与し 2 日間休薬。

⁷⁾ 週 1 回皮下投与。

イヌ（8例）に本薬 0.3、1.0 及び 10.0 mg/kg がラテン方格法により 7 日間以上の間隔をあけて単回経口投与され、心電図、心拍数、左心室圧及び全身血圧に対する影響が検討された。その結果、本薬 10 mg/kg 投与により、心室性不整脈及び軽度の収縮期血圧の低下が認められた。

心室性不整脈について、1 例のみで認められた所見であり、投与後 22 時間⁸⁾以降に発現していることを考慮すると、心電図電極等の挿入部位から生じる心室刺激に起因する可能性が高く、本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.5）

ラット（8 例/群）に本薬 10、30 及び 50 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、乳癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

Rb タンパクは、転写因子（E2F 及び DP）と結合し、細胞周期の進行を制御している。CDK4/6 は、サイクリン D と複合体を形成することにより活性化され、当該複合体が Rb タンパク等をリン酸化することで、E2F 及び DP が遊離し、細胞周期の G₁ 期から S 期への移行に必要な遺伝子の転写を促進する（Science 1996; 274: 1672-77 等）。

腫瘍では、様々な遺伝的・生物学的な原因（CDK4/6 又はサイクリン D の発現上昇、CDK4/6 の内因性阻害遺伝子である p16 の発現低下等）により、上記の制御機構が破綻しており、CDK4/6 が顕著に活性化されていること等が報告されている（Cancer Cell 2002; 2: 103-12 等）。

本薬は、CDK4/6 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し（3.1.1 参照）、Rb タンパクのリン酸化を阻害すること（3.1.2 参照）により、細胞周期の進行を停止させ（3.1.3 参照）、腫瘍の増殖を抑制すると考える（3.1.9 参照）。

なお、乳癌に係る効能・効果で既に本邦でも承認されている、CDK4/6 阻害作用を有するパルボシクリブと本薬との間での薬理学的特性の差異については、現時点で見出されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、本薬とパルボシクリブとの間での薬理学的特性の異同を含め、本薬の薬理学的特性に関する知見については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

⁸⁾ イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験における本薬 10 mg/kg 単回投与時の t_{max} は 5.60～6.40 h であった。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与、又は 5、15、40 及び 80 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 11）。本薬 5～80 mg/kg を経口投与した際の AUC_{last} は概ね用量に比例して増加した一方、 C_{max} は用量比を下回って増加した。当該理由について、用量の増加に伴い、消化管における本薬の吸収過程が飽和することに起因すると考える、と申請者は説明している。本薬 5 mg/kg を経口投与した際の BA は 29.9%であった。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与又は 3 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 12）。本薬を経口投与した際の BA は 83.5%であった。

表 12 本薬の PK パラメータ（各動物種、単回静脈内又は経口投与）

動物種	投与量 (投与経路)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
ラット	5 mg/kg (静脈内)	1,610 ±66.6*	—	4,620 ±675	—	3.25 ±0.07	1,090 ±150	3.56 ±0.29
	5 mg/kg (経口)	167 ±48.8	4.0 ±0	1,380 ±310	—	3.1 ±1.4	—	—
	15 mg/kg (経口)	510 ±59.7	4.0 ±0	7,040 ±995	—	5.9 ±0.2	—	—
	40 mg/kg (経口)	789 ±183	6.7 ±4.6	22,000 ±5,430	—	10.3 ±4.0	—	—
	80 mg/kg (経口)	1,020 ±15.3	10.7 ±11.5	39,300 ±2,730	—	—	—	—
イヌ	1 mg/kg (静脈内)	83.9 ±3.8*	—	363 ±82	394 ±82	8.73 ±2.83	2,560 ±420	28.3 ±3.1
	3 mg/kg (経口)	40.1 ±12.0	6.67 ±2.31	1,010 ±440	1,050 ±450	12.4 ±2.3	—	—

算術平均値±標準偏差、n=3、*：投与後 0 時間時点の血漿中濃度、—：算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに、本薬 3、10 及び 30 mg/kg を QD で 91 日間反復経口投与し、本薬及び M2 (N-脱エチル化体) の血漿中濃度が検討された（表 13）。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は概ね用量に比例して増加した一方、M2 の C_{max} 及び AUC_{24h} の曝露量は用量比を上回って増加した。当該理由について、用量の増加に伴い、M2 の代謝及び排泄が飽和することに起因すると考える、と申請者は説明している。また、M2 の PK パラメータに明確な性差は認められなかった一方、本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は、雄と比較して、雌で高値を示した。当該理由については不明である、と申請者は説明している。

表 13 本薬及び M2 の PK パラメータ* (雌雄ラット、91 日間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{24h} (ng・h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	3	本薬	59.2	102	4.00	4.00	753	1,170
		M2	—	1.42	—	4.00	—	—
	10	本薬	194	277	2.00	4.00	2,990	3,960
		M2	4.61	6.48	12.0	4.00	76.7	81.2
	30	本薬	606	711	12.0	12.0	10,500	13,000
		M2	40.4	34.7	12.0	12.0	614	541
91	3	本薬	210	280	4.00	2.00	3,020	3,760
		M2	17.0	10.5	4.00	2.00	263	131
	10	本薬	574	875	4.00	2.00	10,200	15,600
		M2	66.7	81.4	4.00	2.00	1,060	1,330
	30	本薬	1,400	1,540	2.00	12.0	30,100	32,000
		M2	177	208	8.00	0.500	3,540	4,290

* : PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬及び M2 濃度の平均値 (n=3) に基づき算出、— : 算出せず

雌雄イヌに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を QD で 91 日間反復経口投与し、本薬及び M2 の血漿中濃度が検討された (表 14)。検討された用量範囲において、本薬及び M2 の C_{max} 及び AUC_{24h} は概ね用量に比例して増加した。また、本薬及び M2 の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。

表 14 本薬及び M2 の PK パラメータ (雌雄イヌ、91 日間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{24h} (ng・h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.3	本薬	6.16±0.310	6.32±1.44	2.67±1.15	2.67±1.15	73.8±13.2	60.2±17.1
		M2	—	—	—	—	—	—
	1	本薬	24.8±1.82	21.6±5.33	4.10±0.173	4.00±0	334±39.8	236±84.5
		M2	3.03±0.732	3.64±1.87	2.77±1.33	3.33±1.15	31.2±11.0	38.5±12.8
	3	本薬	50.5±8.18	46.6±5.62	4.00±0	5.33±2.31	735±156	611±154
		M2	14.2±2.32	12.9±4.53	4.00±0	5.33±2.31	211±42.2	167±32.7
91	0.3	本薬	11.3±3.68	7.79±3.04	2.67±1.15	4.67±3.06	148±71.8	98.4±25.9
		M2	1.67、1.76*1	1.74*2	2.00、2.00*1	2.00*2	11.8、8.38*1	8.65*2
	1	本薬	49.0±9.76	38.5±16.4	4.67±3.06	3.33±1.15	743±149	488±248
		M2	5.70±0.709	5.54±0.824	3.33±1.15	3.33±1.15	78.9±6.92	70.2±18.6
	3	本薬	105±28.5	98.4±23.6	8.00±0	5.33±2.31	1,730±479	1,400±437
		M2	34.1±3.27	21.1±6.21	5.33±2.31	4.00±0	541±69.0	272±60.1

算術平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、n=3、*1 : n=2、*2 : n=1、— : 算出せず

4.1.3 in vitro における膜透過性

ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、LSN335984 (P-gp 阻害剤) 10 µmol/L 存在下における本薬 5 µmol/L の P_{app A→B} は、 4.62×10^{-6} cm/秒であった。中程度の膜透過性の薬剤であるジゴキシン⁹⁾ 10 µmol/L 及び高度の膜透過性の薬剤であるプロプラノロール 10 µmol/L の P_{app A→B}¹⁰⁾ は、それぞれ 0.589×10^{-6} 及び $15.5 \sim 20.3 \times 10^{-6}$ cm/秒と推定されたこと等を考慮すると、本薬の膜透過性は中程度であると考え、と申請者は説明している。

⁹⁾ LSN335984 (P-gp 阻害剤) 10 µmol/L 存在下における P_{app A→B} が検討された。

¹⁰⁾ プロプラノロールの P_{app A→B} については、3 回の測定における各平均値の範囲。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラット及び雌雄有色ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより、放射能の組織分布が検討された。放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において組織内放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値を示した。

雄性アルビノラットにおいて、検討されたすべての組織¹¹⁾のうち、骨、中枢神経系の組織（小脳、大脳、延髄、嗅脳及び脊髄）、眼、眼硝子体液及び血漿以外の組織における組織内放射能濃度の最大値は、血液中放射能濃度の最大値（502 ng Eq./g）と比較して高値を示した。また、眼ぶどう膜及び非有色皮膚の組織内放射能濃度の最大値は、それぞれ 1,900 及び 3,010 ng Eq./g であった。

雄性有色ラットにおいて検討されたすべての組織¹¹⁾のうち、骨、中枢神経系の組織（小脳、大脳、延髄、嗅脳及び脊髄）、眼水晶体及び血漿以外の組織における組織内放射能濃度の最大値は、血液中放射能濃度の最大値（674 ng Eq./g）と比較して高値を示した。また、眼ぶどう膜、非有色皮膚及び有色皮膚の組織内放射能濃度の最大値は、それぞれ 202,000、1,760 及び 4,660 ng Eq./g であった。放射能の組織分布に明確な性差は認められなかった。以上より、本薬又は本薬の代謝物のメラニンへの親和性は高いと考える、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬（0.3、1.0、3.0 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおける血漿タンパク結合率は、いずれにおいても検討された濃度範囲で濃度依存性は認められず、それぞれ 98.29～99.06、94.86～96.80 及び 95.70～97.71% であった。

ラット、イヌ及びヒトの血漿と M2、M18（M2 の水酸化体）及び M20（水酸化体）（1.0 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 4.5 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて M2、M18 及び M20 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、①M2、②M18 及び③M20 の血漿タンパク結合率は、ラット、イヌ及びヒトにおいて、それぞれ①92.4、82.8 及び 89.3%、②81.6、68.9 及び 91.2%、並びに③93.2、75.5 及び 93.6% であった。

ヒト血清アルブミン（40 mg/mL）及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（0.5 及び 2.0 mg/mL）と本薬（0.1、1.0 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及び $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、本薬の①ヒト血清アルブミン、② $\alpha 1$ -酸性糖タンパク 0.5 mg/mL 及び③ $\alpha 1$ -酸性糖タンパク 2.0 mg/mL への結合率は、検討された濃度範囲でそれぞれ①53.26～81.67%、②52.40～78.84%及び③66.81～73.43%であった。以上より、本薬は血漿中において血清アルブミンと $\alpha 1$ -酸性糖タンパクに同程度結合すると考える、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血球移行性が検討された。その結果、血液/血漿中放射能濃度比は 0.944～1.24 であった。

¹¹⁾ 副腎、副腎皮質、副腎髄質、動脈壁、血液、骨、骨髓、小脳、大脳、脈絡叢、延髄、嗅脳、盲腸、横隔膜、食道、眼窩外涙腺、眼、眼水晶体、眼ぶどう膜、眼硝子体液、腹部脂肪、褐色脂肪、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎臓、腎臓皮質、腎臓髄質、大腸、肝臓、肺、リンパ節、髄膜、筋肉、心筋、鼻甲介、卵巣、睪丸、耳下腺、下垂体、血漿、包皮腺、唾液腺、皮膚（非有色及び有色）、小腸、脊髄、脾臓（脾臓全体、赤色及び白色）、胃、胃粘膜、胃壁、胸腺、甲状腺、膀胱及び子宮。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は 3 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血球移行性が検討された。その結果、血液/血漿中放射能濃度比は、投与 12 時間後においてそれぞれ 2.36 及び 2.28 であった。

ヒトの血液と ^{14}C 標識体 (1 及び 3 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 6 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、 ^{14}C 標識体 1 及び 3 $\mu\text{mol/L}$ における血液/血漿中放射能濃度比は、それぞれ 0.80 及び 0.87 であった。

以上より、ラット及びヒトにおいて、本薬は血球へ選択的に移行せず、イヌにおいて本薬は血球へ選択的に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。しかしながら、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児の内臓及び骨格の形態異常等の毒性が認められていること (5.5 参照) から、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞及び肝ミクロソームと本薬 (メシル酸塩、2 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C でインキュベート¹²⁾ し、本薬の代謝物が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおいて、M1 (N-脱アルキル化及び酸化体)、M2、M20 等が検出された。

本薬 (30 及び 300 nmol/L)¹³⁾、M2 (30 及び 60 nmol/L)、M18 (30 及び 60 nmol/L) 及び M20 (30 及び 60 nmol/L) を遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4 及び 3A5) と 37°C でインキュベート¹⁴⁾ し、各 CYP 分子種の本薬及び代謝物の代謝における寄与率が検討された。その結果、本薬及び代謝物の代謝における CYP3A4 の寄与率は 99% 以上であり、ヒトにおける本薬及び代謝物の代謝には、主に CYP3A4 が関与すると考える、と申請者は説明している。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入及び挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞又は胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 12 時間後までの血漿中には主に未変化体、M2 及び M13 (酸化体) が検出され、投与後 12 時間時点での血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 74.4、8.62 及び 9.90% であった。
 - 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの尿中には主に未変化体、M2 及び M13 が検出され、投与放射能に対する割合は、それぞれ 0.28、0.35 及び 1.46% であった。
- また、ヒトにおいて検出された主な代謝物 (M18 及び M20) も検出された。

¹²⁾ 肝細胞は 4 時間、肝ミクロソームは 30 分間インキュベートした。

¹³⁾ CYP3A4 は 150 nmol/L、CYP2E1、2J2 及び 3A5 は 60 nmol/L の本薬濃度についても検討された。

¹⁴⁾ 本薬は 5 分間及び 30 分間 (CYP2E1、3A4 及び 3A5 については 2.5 及び 10 分間、CYP2J2 については 45 分間のインキュベート時についても検討)、M2、M18 及び M20 は 120 分間インキュベートした。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には主に未変化体及び M2 が検出され、投与放射能に対する割合は、それぞれ 35.91 及び 37.90%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には主に M2、M3 (M1 の酸化体)、M7 (M2 の酸化体) 及び M8 (M1 のグルクロン酸抱合体) が検出され、投与放射能に対する割合は、それぞれ 11.96、3.20、5.08 及び 4.19%であった。また、未変化体も検出された。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿又は糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 雄性イヌから採取された投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体及び M2 が検出され、投与後 24 時間時点での血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 98.88%及び定量下限未満であった。
- 雄性イヌから採取された投与 24 時間後までの尿中には主に未変化体が検出され、投与放射能に対する割合は、0.83%であった。また、ヒトにおいて検出された主な代謝物 (M2 及び M20) も検出された。
- 雄性イヌから採取された投与 72 時間後までの糞中には主に未変化体及び M2 が検出され、投与放射能に対する割合は、それぞれ 11.11 及び 45.54%であった。また、ヒトにおいて検出された主な代謝物 (M18 及び M20) も検出された。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄

申請者は、以下の検討結果に基づき、本薬及び代謝物は主に糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 2.74 及び 90.9%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 6.60、34.9 及び 51.6%であった。
- 雄性イヌに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 2.17 及び 86.4%であった。
- 雄性イヌに ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 3.04 及び 85.6%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。本薬が低分子化合物であり、中程度の膜透過性を有すること (4.1.3 参照) を考慮すると、乳汁中に移行する可能性はあると考える、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果、本薬 200 mg を BID で反復経口投与した際の定常状態における M20 の C_{max} (0.507 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.1.1 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬、M2 及び M20 による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- 本薬 (0.051~12.5 $\mu\text{mol/L}$)、M2 (0.02~20 $\mu\text{mol/L}$) 又は M20 (0.0729~100 $\mu\text{mol/L}$)、及び NADPH 存在下で、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁵⁾ をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、各分子種に対する本薬、M2 及び M20 の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び M2 はいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても明確な阻害作用を示さなかった。M20 は①CYP1A2、②CYP2C9 及び③CYP2C19 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値及び K_i 値はそれぞれ① 83.3 及び 37.3 $\mu\text{mol/L}$ 、② 54.5 及び 64.3 $\mu\text{mol/L}$ 、並びに③ 7.13 及び 16.6 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、M20 は CYP3A に対しても阻害作用を示し、テストステロンにおける IC_{50} 値は 32.2 $\mu\text{mol/L}$ 、ミダゾラムにおける IC_{50} 値及び K_i 値は 44.7 及び 86.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方で、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、M20 は明確な阻害作用を示さなかった。
- 本薬 (0.051~12.5 $\mu\text{mol/L}$)、M2 (0.02~20 $\mu\text{mol/L}$) 又は M20 (0.0729~100 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下又は非存在下でヒト肝ミクロソームとプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁵⁾ とインキュベートし、各分子種に対する本薬、M2 及び M20 の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬、M2 及び M20 はいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞を本薬 (0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$)、M2 (0.05~25 $\mu\text{mol/L}$) 又は M20 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) の存在下で 24 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A) の mRNA 発現量が検討された。その結果、検討された濃度範囲において、いずれの CYP 分子種に関しても、本薬、M2 又は M20 による mRNA 発現量の明確な増加は認められなかった。以上より、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬及び代謝物によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、本薬、M2 及び M20 は OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT1 の基質ではなく、本薬及び M2 は P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。しかしながら、本薬は主に代謝によって消失し、未変化体の糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は 6.76% であり、血漿中総放射能に対する M2 の

¹⁵⁾ 本薬、M2 及び M20 の①CYP1A2、②2C9、③2C19 及び④3A の基質として、それぞれ①フェナセチン、②ジクロフェナク、③S-メフェニトイン並びに④テストステロン及びミダゾラムが用いられた。本薬及び M2 の①CYP2C8 及び②2D6 の基質として、①パクリタキセル及び②デキストロメトर्फアンが用いられた。本薬の CYP2B6 の基質として、プロピオンが用いられた。M2 及び M20 の CYP2B6 の基質として、エファビレンツが用いられた。M20 の CYP2C8 及び 2D6 の基質として、アモジアキン及び R-ブフラロールが用いられた。

割合が 13.3%であったこと（6.2.2.2 参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬と P-gp 又は BCRP の阻害剤を併用した際に、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬（5 $\mu\text{mol/L}$ ）及び M2（5 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、本薬及び M2 の $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ に対する $P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}$ の比は、それぞれ 7.04 及び 265¹⁶⁾ であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬（5 $\mu\text{mol/L}$ ）及び M2（5 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、本薬及び M2 の $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ に対する $P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}$ の比は、それぞれ 5.80 及び 122 であった。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬、M2 及び M20（0.5 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT1 について、本薬、M2 又は M20 存在下で 10 分間インキュベートした場合の、非発現 HEK293 細胞株に対する発現 HEK293 細胞株における本薬、M2 又は M20 の取込み量の比は、それぞれ 2 倍未満であった。

また、下記の検討結果、本薬 200 mg を BID で反復経口投与した際の定常状態における本薬、M2 及び M20 の C_{max} はそれぞれ 0.588、0.403 及び 0.507 $\mu\text{mol/L}$ （6.2.1.1 参照）であったこと等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による OATP1B1 若しくは 1B3、OCT1、又は OAT1 若しくは 3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による P-gp、BCRP、OCT2 又は MATE1 若しくは 2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト P-gp を発現させた HEK293 細胞株から調整した膜小胞を用いて、P-gp を介した ^3H 標識したビンブラスチン（0.1 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬（0～20 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp 基質の輸送に対する阻害作用を示した（ IC_{50} 値：0.57 $\mu\text{mol/L}$ ）。
- ヒト BCRP を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BCRP を介した ^3H 標識したロスバスタチン（0.2 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬（0.039～10 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP 基質の輸送に対する阻害作用を示した（ IC_{50} 値：0.32 $\mu\text{mol/L}$ ）。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3、OCT1 若しくは 2、又は OAT1 若しくは 3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 若しくは 1B3、OCT1 若しくは 2、又は OAT1 若しくは 3 を介した各トランスポーターの基質¹⁷⁾ の輸送に対する本薬、M2 及び M20（0.00038～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 若しくは 1B3、又は OCT1 若しくは 2 基質の輸送に対する阻害作用を示した（ IC_{50} 値：82.3、8.6、1.0 及び 1.5 $\mu\text{mol/L}$ ）。また、M2 は OATP1B1 若しくは 1B3、又は OCT1 若しくは 2 基質の輸送に対する阻害作用を示した（ IC_{50} 値：50.5、14.5、1.0 及び 3.8 $\mu\text{mol/L}$ ）。さらに、M20 は OATP1B1 若しくは 1B3、又は OCT1 若しくは 2 基質の輸送に対する阻害作用を示した（ IC_{50} 値：58.1、16.2、0.5 及び 1.1 $\mu\text{mol/L}$ ）。一方で、本薬、M2 及び M20 は OAT1 又は 3 基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト MATE1 又は 2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、MATE1 又は 2-K を介した ^{14}C 標識したメトホルミン（2 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬、M2 及び M20（0～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が

¹⁶⁾ P-gp について、M2 における $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ に対する $P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}$ の比は 2 回測定され、それぞれ 265 及び 96.9 であった。

¹⁷⁾ ①OATP1B1 及び 1B3、並びに②OAT1 及び 3 の基質として、それぞれ① ^3H 標識したプラバスタチン（0.5 又は 1 $\mu\text{mol/L}$ ）及び ^3H 標識したコレシストキニン-8（0.005 又は 1 $\mu\text{mol/L}$ ）、並びに② ^{14}C 標識した *p*-アミノ馬尿酸（2.2 $\mu\text{mol/L}$ ）及び ^3H 標識したエストロン-3-硫酸（0.1 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。また、OCT1 及び 2 の基質として ^{14}C 標識したメトホルミン（10 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。

検討された。その結果、本薬、M2 及び M20 は MATE1 基質の輸送に対する阻害作用を示した (IC₅₀ 値 : 0.52、0.40 及び 0.46 µmol/L)。また、本薬、M2 及び M20 は MATE2-K 基質の輸送に対する阻害作用も示した (IC₅₀ 値 : 0.75、2.40 及び 0.65 µmol/L)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されていること (4.2.1 参照) から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラットを用いた 28 及び 91 日間反復経口投与毒性試験、並びにイヌを用いた 28 及び 91 日間反復経口投与毒性試験において、本薬投与による皮膚、眼等のメラニン含有組織における毒性所見は認められなかったこと (5.2 参照) に加えて、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における下記の点等を考慮すると、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

- 認められた眼障害並びに発疹以外の皮膚及び皮下障害の多くは非重篤であり、当該事象による本薬の減量、休薬又は中止が認められなかった。
- 重篤な発疹が 2 例 (各 1 例) 認められたものの、本薬との因果関係は否定された。
- 本薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った発疹が認められたものの、発現例数が 3 例 (それぞれ 2 例及び 1 例) と少数であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、非臨床試験において、本薬がメラニンとの親和性が高いこと、並びに本薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った発疹が認められていることから、本薬の臨床使用時にはメラニン含有組織への分布との関連が示唆される有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬は P-gp 及び BCRP を阻害すること (4.5.3 参照) が示唆されたものの、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、P-gp 及び BCRP の基質との併用例と非併用例との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったことを考慮すると、本薬の臨床使用時において、P-gp 及び BCRP の基質との併用に起因すると考えられる安全性上の懸念は示唆されていないと考える旨を説明している。なお、本薬は OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害することも示唆されている (4.5.3 参照) が、当該内容については「6.2.4.3 メトホルミンとの相互作用試験」の項に記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、P-gp 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、公表論文等を含め、引き続き情報収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

in vivo 試験において、特記しない限り、溶媒としては 1% HEC、0.25%ポリソルベート 80 及び 0.05% シメチコンを含む水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないものの、ラットを用いた小核試験及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験における初回投与後の結果に基づき本薬の急性毒性が評価され、概略の致死量はラットで 300 mg/kg 超、イヌで 30 mg/kg 超と判断された（表 15）。

表 15 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄 ラット (SD)	経口	75、150、 300	急性毒性について小核試験 ^{a)} にて評価 異常便、被毛湿潤	>300	4.2.3.3.2.1
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	1、10、30 (QD)	急性毒性について 7 日間反復投与毒性試験にて評価 体重減少、摂餌量減少、消瘦、嘔吐、異常便等	>30	参考 4.2.3.2.6

a) 24 時間間隔で 2 回投与。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 28 及び 91 日間反復経口投与毒性試験が実施された（表 16）。ラット及びイヌともに主な毒性学的標的は、骨髄、消化管、リンパ系組織及び雄性生殖器であった。無毒性量又は最小毒性量¹⁸⁾（ラット：10 mg/kg/日、イヌ：雄雌でそれぞれ 0.3 mg/kg/日及び 1 mg/kg/日）における本薬の曝露量¹⁹⁾（AUC_{24h}）は、ラットで 12,900 ng·h/mL、イヌの雄雌でそれぞれ 148 及び 488 ng·h/mL であり、臨床曝露量²⁰⁾と比較して、ラットで 2.7 倍、イヌで等倍未満であった。

¹⁸⁾ イヌを用いた 91 日間反復経口投与毒性試験の雄における無毒性量は 0.3 mg/kg/日未満であった。

¹⁹⁾ 投与 91 日目における本薬の曝露量。

²⁰⁾ JPBA 試験において進行固形癌患者に本薬 150 mg を BID で 28 日間経口投与した際の推定 AUC_{24h} (4,760 ng·h/mL) (6.2.2.1 項参照)。

表 16 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	28 日間 (QD) ＋ 休薬 28 日	0、10、30、50	≥10：体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球系パラメータへの影響（赤血球数の減少、ヘマトクリットの低値等）、好酸球数の減少、血清中コレステロールの高値、血清中総タンパク・アルブミン・ALP の低値、雄性生殖器への影響（精巣上体・前立腺の重量減少、精巣上体管内の細胞残屑、前立腺・精囊の萎縮、精巣の胚細胞変性・枯渇・精子細胞滞留等）、骨髄の造血細胞減少、リンパ系組織への影響（リンパ節の濾胞・胚中心の減少、胸腺の重量減少・皮質細胞減少・萎縮・髓質細胞増加等）、乳腺の萎縮^{a)} ≥30：流涎、被毛湿潤、薄毛、脱毛、皮膚の乾燥・発赤等、消瘦、血清中尿素窒素の増加、平均血小板容積の増加、血清中クレアチンキナーゼ・カルシウムの低値、消化管への影響（陰窩過形成、小腸における絨毛の変性・萎縮・炎症）、肺への影響（蒼白巣、マクロファージの集簇^{b)}、気管支肺胞性炎症等）、脾臓のマクロファージ空胞化、腎臓の尿細管変性・空胞化、骨格筋の変性・萎縮、脾臓の腺房細胞空胞化 50：好中球数の増加 回復性：雄性生殖器への影響^{c)}（精巣・精巣上体の重量減少、精巣上体管内の細胞残屑、精巣の胚細胞変性・枯渇）を除いて、回復又は回復傾向あり	<10	4.2.3.2.1
雌雄 ラット (SD)	経口	91 日間 (QD)	0、3、10、 30	≥10：体重増加抑制、赤血球系パラメータへの影響（赤血球数の減少、ヘマトクリット値の低下等）、好酸球数の減少、胸腺の重量減少・小型化・細胞減少、肺の蒼白巣・マクロファージの集簇、十二指腸の陰窩過形成 30：摂餌量減少、単球数の減少、血清中総タンパク・アルブミン・グロブリンの低値、血清中尿素窒素の高値、骨髄の造血細胞数減少、リンパ節・腸管関連リンパ組織の細胞減少、腎臓への影響（蒼白化、髓質壊死、尿細管の変性・再生・空胞化等）、肺の隆起巣・肺泡間質性炎症	10 ^{d)}	4.2.3.2.2
雌雄 イヌ (ビー グル)	経口	28 日間 (QD) ＋ 休薬 28 日	0、1、3、10 ^{e)}	瀕死屠殺：10（雌雄各 1/5 例） ≥1：摂餌量減少、軟便、液状便、赤血球系パラメータへの影響（赤血球数の減少、ヘマトクリットの低値等）、血清中コレステロールの高値、骨髄の造血細胞減少 ≥3：白血球系パラメータへの影響（白血球数・好中球数・単球数の減少等）、リンパ系組織への影響（胸腺の重量減少、胸腺・腸管関連リンパ組織の細胞数減少等）、雄性生殖器への影響（精巣の精子低形成・無形成・精細管上皮の変性、精巣上体の精子減少・無精子） 10：一般状態への影響（活動性低下、振戦、衰弱、流涎、嘔吐等）、体重減少、血小板数の減少、副腎の重量増加、消化管への影響（暗色化、陰窩過形成・壊死、亜急性炎症、出血、小腸絨毛・粘膜の萎縮）	<1	4.2.3.2.3

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				回復性：雄性生殖器への影響（精巣の精子低形成・無形成・精細管上皮の変性、精巣上体の精子減少・無精子）を除いて、回復又は回復傾向あり		
雌雄 イヌ (ビー グル)	経口	91 日間 (QD)	0、0.3、1、3	≥0.3：体重増加抑制、血清中コレステロールの高値、雄性生殖器への影響（精巣の軟化・精細管の変性・壊死、精巣上体の細胞残屑等）、胸腺の重量減少・小型化・細胞数減少、副腎の暗色化・皮質の空胞減少 ≥1：摂餌量減少、背骨の明瞭化、赤血球系パラメータへの影響（赤血球数の減少、ヘマトクリットの低値等）、白血球系パラメータへの影響（白血球数・好酸球数の減少等）、脾臓の色素沈着 3：血小板数の減少、骨髄の造血細胞減少、胆嚢のマクロファージ集簇	<0.3（雄） 1（雌） ^{d)}	4.2.3.2.4

- a) 雄のみに認められた。
b) 軽微な所見は 10 mg/kg/日でも認められた。
c) 投与終了時に認められなかった精巣における精細管上皮の変性及び萎縮が休薬後に認められた。
d) 10 mg/kg/日群で認められた所見は毒性学的意義の低い変化であると判断された。
e) 10 mg/kg/日群では一般状態の悪化が認められたため、投与終了時評価群は投与 13～15 日目に休薬、投与 16 日目に屠殺された。回復性評価群は、投与 12 日目に投与を終了し、投与 41 日目に回復性が評価された。
f) 骨髄の造血細胞減少に伴う末梢血への影響（赤血球数、白血球数等の減少）は雄で顕著に認められたものの、雌の 1 mg/kg/日以下の群で認められた所見は、いずれも毒性学的意義の低い変化であると判断された。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いた小核試験が実施された（表 17）。いずれの試験結果も陰性であり、本薬が遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 17 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (μg/plate 又は μg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537	S9－	0、160、320、640、1,280 ^{a)} 、2,560 ^{a)}	陰性	4.2.3.3.1.1
		大腸菌 : WP2uvrA	S9－			
		ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537	S9＋	0、80、160、320、640、1,280 ^{a)} 、2,560 ^{a)}		
		大腸菌 : WP2uvrA	S9＋			
	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9－ (4 時間)	0、0.550、0.687、0.859、1.07	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9＋ (4 時間)	0、0.550、0.687、0.859		
			S9－ (21 時間)	0、1.68、2.10、2.62		
in vivo	げっ歯類を用いた小核試験	雄ラット (SD) 骨髄		0、75、150、300 (経口、QD、2 日間)	陰性	4.2.3.3.2.1

- a) 被験物質の析出あり。

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響を検討した試験は実施されていない。

申請者は、以下の理由から、本薬は雄受胎能に影響を及ぼす可能性があり、当該可能性並びにラット及びイヌにおいて雄性生殖器への影響が認められたことについて、添付文書において注意喚起する予定である旨を説明している。

- 反復投与毒性試験（5.2 参照）において、ラット及びイヌともに雄性生殖器への影響（精巣の精細管上皮変性、精巣上体の精子減少等）が認められ、回復性が認められなかったこと。
- イヌにおいて臨床曝露量を下回る曝露量で雄性生殖器への影響が認められたこと。

なお、反復投与毒性試験（5.2 参照）においてラット及びイヌともに雌性生殖器への影響は認められなかったことから、本薬が雌受胎能に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され、内臓奇形（大動脈弓欠損、鎖骨下動脈の位置異常等）、骨格奇形（肋骨の欠損・弯曲・分離）等が認められ（表 18）、胚・胎児発生に対する無毒性量（1 mg/kg/日）における妊娠 17 日目の本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）はそれぞれ 54.6 ng/mL 及び 843 ng・h/mL であり、臨床曝露量²¹⁾ 未満であった。

表 18 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生	雌 ラット (SD)	経口	妊娠 6 日 ～妊娠 17 日目 (QD)	0、1、4、15	母動物： ≥4：体重増加抑制、摂餌量 減少、妊娠子宮重量の減少 15：粗毛 胚・胎児： ≥4：胎児体重の減少、内臓 奇形・変異（大動脈弓欠損、 鎖骨下動脈の位置異常等）、 骨格変異（胸骨分節の骨化 遅延等） 15：外表異常（尾の奇形）、 骨格奇形（肋骨の欠損・弯 曲・分離）	母動物（一般毒 性）：1 胚・胎児発生：1	4.2.3.5.2.1

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

有色ラットを用いた光毒性試験が実施された（表 19）。光毒性を示唆する所見は認められず、本薬が光毒性を有する可能性は低いと判断された。

²¹⁾ JPBA 試験において進行固形癌患者に本薬 150 mg を BID で 28 日間経口投与した際の C_{max}（251 ng/mL）及び推定 AUC_{24h}（4,760 ng・h/mL）（6.2.2.1 項参照）。

表 19 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	雌 ラット (Long-Evans)	本薬 0、5 及び 40 mg/kg/日を 3 日間経口投与し、最終投与 2 時間後に約 40 分間キセノンランプを用いて紫外線を照射し、一般状態、体重、皮膚反応、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査を実施、検討。	なし	4.2.3.7.7.1

5.6.2 代謝物の遺伝毒性試験

本薬の主要な代謝物である M2 及び M20 について、遺伝毒性試験が実施された（表 20）。いずれの試験結果も陰性であり、M2 及び M20 が遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 20 代謝物の遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた M2 の 復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	陰性	4.2.3.7.5.1
		大腸菌：WP2uvrA	S9-/+		
	細菌を用いた M20 の 復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	陰性	4.2.3.7.5.2
		大腸菌：WP2uvrA	S9-/+		
	ほ乳類細胞を用いた M2 の染色体異常試験	CHO 細胞株	S9- (3 時間)	陰性	4.2.3.7.5.3
			S9- (23 時間)		
			S9+ (3 時間)		
	ほ乳類細胞を用いた M20 の染色体異常試験	CHO 細胞株	S9- (3 時間)	陰性	4.2.3.7.5.4
			S9- (23 時間)		
			S9+ (3 時間)		

a) 被験物質の析出あり。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬のラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、臨床曝露量に相当する用量で内臓奇形（大動脈弓欠損、鎖骨下動脈の位置異常等）、骨格奇形（肋骨の欠損・彎曲・分離）等が認められた。また、妊娠期間中の本薬の曝露に関する臨床試験成績は得られておらず、ヒトでの胚・胎児発生に対する本薬のリスクは不明である。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与した場合の潜在的リスクは否定できないものの、手術不能又は再発乳癌患者を対象とした本薬の使用による治療上の有益性は潜在的リスクを上回る可能性があると考ええる。

以上より、本薬の投与は妊娠の継続及び胎児に対して影響を及ぼす可能性がある旨を添付文書で注意喚起し、当該内容を患者に対して十分に説明することを前提として、本薬投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は許容されると考える。なお、添付文書においては、本薬の胚・胎児発生に関する試験成績を情報提供し、妊娠可能な女性は、本薬投与中及び最終投与後の一定期間、適切な避妊法を用いる必要がある旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤としてカプセル剤 C1、C2 及び C3、錠剤、並びに ^{14}C 標識体を含む経口液剤用粉末があり、当該製剤及び $^{13}\text{C}_8$ 標識体を含む注射剤を用いて、本薬の PK 等が検討された（表 21）。なお、市販予定製剤は 50 mg 錠、100 mg 錠及び 150 mg 錠であり、50 mg 錠及び 150 mg 錠は臨床試験で使用された 50 mg 錠及び 150 mg 錠と同一の処方である。また、市販予定製剤の 100 mg 錠と 150 mg 錠との間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 21 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
^{14}C 標識体を含む経口液剤用粉末	海外第 I 相試験（JPBD 試験）
$^{13}\text{C}_8$ 標識体を含む注射剤	海外第 I 相試験（JPBS 試験）
カプセル剤 C1（25 及び 150 mg）	国内第 I 相試験（JPBC 試験）、海外第 I 相試験（JPBA 試験及び JPBE 試験）、海外第 II 相試験（JPBB 試験）
カプセル剤 C2（50 mg）	海外第 I 相試験（JPBE 試験及び JPBG 試験）、海外第 I b 相試験（JPBH 試験）
カプセル剤 C3（50 及び 100 mg）*	海外第 I 相試験（JPBF 試験、JPBS 試験、JPBU 試験、JPBV 試験、JPCA 試験、JPCC 試験及び JPCK 試験）、海外第 II 相試験（MONARCH 1 試験）、国際共同第 III 相試験（MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験）
錠剤（50 及び 150 mg）	海外第 I 相試験（JPCC 試験）

*：JPBU 試験及び JPCA 試験では 100 mg 製剤が用いられ、その他の試験においては 50 mg 製剤が用いられた。

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬、M2（N-脱エチル化体）、M18（M2 の水酸化体）及び M20（水酸化体）の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はいずれも 1 ng/mL であった。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-1：JPBS 試験＜2015 年 1 月～2015 年 2 月＞）

健康成人 11 例（PK 解析対象は 8 例）を対象に、絶対的 BA を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 mg を単回経口投与し、経口投与 6 時間後に $^{13}\text{C}_8$ 標識体 0.4 mg を単回静脈内投与することとされた。

その結果、本薬の AUC_{inf} から算出した絶対的 BA [90%CI]（%）は 44.8 [39.5, 50.8] であった。

6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-1 : JPCC 試験パート B 及びパート C<2016 年 2 月～2016 年 10 月>)

健康成人 113 例 (PK 解析対象は 113 例) を対象に、市販予定製剤とカプセル剤 C3 との生物学的同等性 (パート B)、本薬の PK 等に及ぼす食事の影響 (パート C) 等を検討することを目的としたクロスオーバー試験²²⁾ が実施された。パート B においては、本薬の市販予定製剤 (50 mg 錠及び 150 mg 錠) 又はカプセル剤 C3 (50 mg) を用いて、本薬 150 mg を空腹時²³⁾ に単回経口投与することとされ、本薬の血漿中濃度が検討された。パート C では、市販予定製剤を用いて、本薬 150 mg を空腹時²³⁾ 又は高脂肪食 (総カロリー約 800～1,000 kcal のうち脂質約 50%) 摂取 30 分後に単回経口投与し、本薬の血漿中濃度が検討された。各投与期間の休薬期間は 16 日以上とされた。

パート B の結果、カプセル剤 C3 投与時に対する市販予定製剤①50 mg 錠及び②150 mg 錠投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.03 [0.986, 1.08] 及び 1.02 [0.986, 1.06]、並びに②1.00 [0.955, 1.05] 及び 1.02 [0.982, 1.06] であり、いずれも生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の範囲内であったことから、カプセル剤 C3 50 mg と市販予定製剤 50 mg 錠及び 150 mg 錠は生物学的に同等であることが示された、と申請者は説明している。

また、パート C の結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、1.30 [1.20, 1.40] 及び 1.13 [1.05, 1.22] であり、空腹時と比較して高脂肪食後投与で、本薬の C_{max} が増加することが示された。また、本薬の t_{max} の中央値は空腹時投与及び高脂肪食後投与のいずれも 8.0 時間であった。

申請者は、上記のパート C の結果を基に、本薬の PK に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

高脂肪食の摂取により、食事摂取により分泌された胆汁中の胆汁酸の界面活性作用により本薬の溶解性が向上したこと等から、 C_{max} の上昇が認められた可能性がある。しかしながら、本薬の C_{max} の変動の程度は、線形混合効果モデル²⁴⁾ により推定された本薬の C_{max} の個体間変動 (36.5%) の範囲内であったこと等を考慮すると、本薬の C_{max} に及ぼす食事の影響は臨床上問題となる可能性は低く、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考える。

6.1.3 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響について

以下の点等を考慮すると、低胃酸状態、PPI 等の制酸剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- 本薬の溶解度は、pH 1.0、2.0、6.0 及び 6.8 においてそれぞれ [] mg/mL であり、pH の上昇に伴い低下したものの、胃内で本薬が水 250 mL に溶解すると仮定した場合の溶解量は [] 以上であることから、予定される 1 回の最高用量である本薬 150 mg を投与した場合でも製剤中の本薬は溶解すると考えること。
- MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、PPI 等の胃内 pH を上昇させる薬剤の併用例 (それぞれ本薬群 179 及び 125 例) と非併用例 (それぞれ本薬群 267 及び 203 例) との間で、本薬の有効性に明確な差異は認められなかったこと。また、両試験において、PPI 等の胃内 pH を上昇させる

²²⁾ パート B は 3 期、パート C は 2 期のクロスオーバー試験として実施された。

²³⁾ 10 時間以上絶食後に本薬を投与し、本薬の投与後 4 時間以上絶食する。

²⁴⁾ 投与期、投与順序及び処置を固定効果、被験者を変量効果とした。

薬剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと（それぞれ本薬群 179 及び 126 例）。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とフルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン、タモキシフェン、クラリスロマイシン又はリファンピシンとの併用投与時について検討された。また、メトホルミンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：JPBC 試験＜2013 年 12 月～実施中〔データカットオフ日：2015 年 4 月 日〕＞）

進行固形癌患者 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、本薬、M2 及び M20 の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間²⁵⁾とし、第 1 サイクルの投与開始 3 日前に本薬 100、150 又は 200 mg を単回経口投与した後、本薬 100、150 又は 200 mg を第 1～28 日目²⁶⁾に BID で反復経口投与し、第 2 サイクル以降は本薬 100、150 又は 200 mg を第 1～28 日目に BID で反復経口投与することとされ、本薬、M2 及び M20 の血漿中濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。本薬の AUC は用量の増加及び反復投与に伴い増加した。本薬 200 mg を BID で反復経口投与した際の第 1 サイクル第 28 日目における M2 及び M20 の C_{max} の幾何平均値（変動係数%）は、それぞれ 193（38）及び 265（59）ng/mL であった。

表 22 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	n	測定日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _t ^{*2} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{*3} (h)	CL/F (L/h)	V _{ss} /F (L)
100	3	第 1 サイクル 第 3 日目	127 (51)	5.93 (5.92, 7.98)	3,880 (71)	6,970、 6,450 ^{*4}	27.5、24.1 ^{*4}	14.3、 15.5 ^{*4}	637、577 ^{*4}
	2	第 1 サイクル 第 28 日目	232、1,379	3.95、6.03	2,070、14,100	—	—	—	—
150	3	第 1 サイクル 第 3 日目	167 (40)	5.95 (3.95, 6.05)	3,960 (39)	4,450 (39)	21.9 (19.3, 24.6)	33.7 (39)	1,120 (41)
	2	第 1 サイクル 第 28 日目	1,381、149	3.98、3.98	15,500、1,460	—	—	—	—
200	6	第 1 サイクル 第 3 日目	214 (87)	4.97 (3.95, 5.95)	5,170 (94)	5,480 (95)	16.3 (14.2, 22.6)	36.5 (95)	947 (90)
	5	第 1 サイクル 第 28 日目	298 (64)	4.02 (2.05, 6.00)	3,020 (73)	—	—	—	—

幾何平均値（変動係数%）（n=2 の場合は個別値）、*1：中央値（範囲）、*2：第 1 サイクル第 3 日目では AUC_{last}、第 1 サイクル第 28 日目では AUC_{12h}、*3：幾何平均値（範囲）、*4：n=2、—：算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：JPBA 試験＜2009 年 12 月～実施中〔データカットオフ日：2014 年 5 月 29 日〕＞）

進行固形癌患者 225 例（PK 解析対象は 224 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本試験は、用量漸増期（パート A）と拡大期（パート B～G）から構成

²⁵⁾ 第 1 サイクルのみ 32 日間と設定された。

²⁶⁾ 第 28 日目は本薬を午前中に単回投与することとされた。

され、用量漸増期においては、用法・用量は、1 サイクルを 28 日間²⁷⁾ とし、第 1 サイクルの投与開始 3 日前に本薬 50～275 mg を単回経口投与した後、①第 1～27 日目に本薬 50～225 mg を QD で反復経口投与、又は②第 1～28 日目²⁶⁾ に本薬 75～200 mg を BID で反復経口投与し、第 2 サイクル以降は第 1～28 日目に①本薬 50～225 mg を QD で反復経口投与、又は②本薬 75～200 mg を BID で反復経口投与することとされ、本薬の血漿中濃度が検討された。拡大期においては、用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルの投与開始 3 日前に本薬 150 又は 200 mg を単回経口投与した後、第 1～28 日目に本薬 150 mg 又は 200 mg を BID で反復経口投与し、第 2 サイクル以降は第 1～28 日目に本薬 150 mg 又は 200 mg を BID で反復経口投与することとされ、本薬の血漿中濃度が検討された。なお、パート G では 28 日間を 1 サイクルとしてフルベストラント 500 mg を第 1、15²⁸⁾ 及び 29 日目、以降 Q4W で筋肉内投与することとされ、本薬投与開始前におけるフルベストラント投与が認められていた。

本薬単独投与における単回投与時及び BID 反復投与時の本薬の PK パラメータは表 23 及び表 24 のとおりであった。また、本薬 200 mg を BID で反復経口投与した際の定常状態における血漿中トラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）²⁹⁾ は、254 (80) ng/mL であった。

表 23 本薬単独、単回投与時の本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)	CL/F (L/h)	V _{ss} /F (L)
50	4	39.6 (54)	4 (2, 4)	1,060 (68)	1,270 (88)	25.8 (17.6, 44.1)	39.5 (88)	1,460 (38)
75	3	41.9 (21)	4 (2, 4)	878 (64)	943 (64)	17.4 (15.9, 18.5)	79.5 (64)	2,220 (62)
100	7	68.8 (117)	6 (4, 10)	1,690 (95)	1,880 (96)	20.8 (11.5, 29.0)	53.3 (96)	1,660 (99)
150	85	114 (83)	6 (2, 71)	3,420 (82)	4,010 (80)	22.8 (8.92, 60.8)	37.4 (80)	1,310 (73)
200	98	164 (98)	6 (2, 72)	4,700 (103)	5,320 (114) ^{*3}	21.2 (11.6, 55.9) ^{*3}	37.6 (114) ^{*3}	1,250 (104) ^{*3}
225	3	49.1 (60)	6 (6, 6)	1,820 (39)	2,700 (17)	38.1 (15.5, 62.7)	83.4 (17)	4,930 (84)
275	3	246 (75)	6 (6, 8)	6,240 (39)	7,890 (5)	25.0 (12.4, 63.9)	34.9 (5)	1,360 (93)

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：幾何平均値（範囲）、*3：n=82

表 24 本薬単独、反復投与時（第 1 サイクル第 28 日目）の本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{12h} (ng・h/mL)
75	3	58.7 (37)	4.07 (0, 8)	546 (43)
100	7	240 (52)	4.00 (2.00, 6.03)	2,400 (54)
150	64	251 (89)	3.97 (0, 10.15)	2,380 (95) ^{*2}
200	45	305 (77)	4.08 (0, 10.00)	3,120 (72) ^{*3}

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=63、*3：n=43

フルベストラント併用投与時の本薬を BID で反復経口投与した際の第 1 サイクル第 28 日目における PK パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{12h} (ng・h/mL)
150	6	215 (65)	3.94 (1.88, 9.77)	2,170 (63)
200	2	317、190	4.00、1.08	3,458、1,863

幾何平均値（変動係数%）（n=2 の場合は個別値）、*：中央値（範囲）

²⁷⁾ 第 1 サイクルのみ 29 日間と設定された。

²⁸⁾ 第 1 サイクル開始前にフルベストラントを投与されていなかった被験者にのみ投与された。

²⁹⁾ 測定日は第 1 サイクル第 28 日目の本薬投与前。

JPBA 試験の成績に基づき、パワーモデルを用いた解析を実施した結果、単回及び反復経口投与における本薬の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) は 50~275 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した、と申請者は説明している。

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-1 : JPBD 試験<2013 年 8 月~2013 年 10 月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、 ^{14}C 標識体 150 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 336 時間後までの血漿中総放射能に対する本薬、M2、M18 及び M20 の割合は、それぞれ 33.8、13.3、4.91 及び 26.1%であった。

投与 336 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) はそれぞれ 3.43 及び 81.0%であり、投与 216 時間後までの糞中において、投与放射能に対する未変化体、M2、M18 及び M20 の割合はそれぞれ 6.76、32.3、4.22 及び 3.88%であった。以上より、本薬は主に代謝によって消失し、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示された、と申請者は説明している。

6.2.2.3 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-3 : JPBH 試験パート A~パート D<2014 年 3 月~実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 2 月 14 日] >)

HR 陽性かつ HER2 陰性の遠隔転移を有する乳癌患者 67 例 (PK 解析対象は 67 例) を対象に、本薬とレトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン又はタモキシフェンとの併用投与時における本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 200 mg を BID で反復経口投与するとともに、①レトロゾール 2.5 mg、②アナストロゾール 1 mg、③エキセメスタン 25 mg 又は④タモキシフェン 20 mg をそれぞれ QD で反復経口投与することとされ、本薬の血漿中濃度が検討された。

本薬 200 mg を BID で反復経口投与した際の第 2 サイクル第 1 日目における本薬の PK パラメータは表 26 のとおりであった。

表 26 本薬の PK パラメータ

併用薬	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{*1}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	C_{trough}^{*2} (ng/mL)
レトロゾール	5	246 (30)	7.92 (6.08, 8.17)	1,800 (34)	204 (32)
アナストロゾール	5	205 (83)	5.45 (3.83, 6.22)	1,530 (87)	178 (87)
エキセメスタン	7	332 (32)	4.10 (0, 6.00)	2,520 (33)	290 (36)
タモキシフェン	8	185 (104)	3.94 (0, 8.00)	1,280 (104)	150 (109)

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: 定常状態における血漿中トラフ濃度 (第 2 サイクル第 1 日目の本薬投与前)

6.2.3 国際共同臨床試験

6.2.3.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : MONARCH 2 試験<2014 年 8 月~実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 2 月 14 日] >)

HR 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 (PK 解析対象は 601 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、フルベストラント 500 mg を第 1、15 日目、

以降は 28 日サイクルの 1 日目で筋肉内投与との併用で、本薬 150 若しくは 200 mg 又はプラセボを BID で反復経口投与することとされ、フルベストラント等の血漿中濃度が検討された。

その結果、本薬併用投与時及び非併用投与時におけるフルベストラントの血漿中濃度は表 27 のとおりであった。

表 27 フルベストラントの血漿中濃度 (ng/mL)

測定日	測定時間	本薬 150 mg 併用時		本薬 200 mg 併用時		本薬非併用時	
		n	血漿中濃度	n	血漿中濃度	n	血漿中濃度
第 1 サイクル第 1 日目	フルベストラント投与 2～4 時間後	165	1.42 (100)	75	1.89 (112)	87	1.35 (105)
第 1 サイクル第 15 日目	フルベストラント投与前の来院時	294	10.3 (44)	126	10.7 (54)	140	10.8 (50)
第 2 サイクル第 1 日目	フルベストラント投与前	266	14.7 (39)	108	14.1 (39)	132	14.3 (41)
第 3 サイクル第 1 日目	フルベストラント投与前	223	12.2 (34)	79	11.8 (33)	114	12.0 (35)

幾何平均値 (変動係数%)

6.2.3.2 国際共同Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : MONARCH 3 試験<2014 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 1 月 日] >)

HR 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乳癌患者 493 例 (PK 解析対象は 296 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、レトロゾール 2.5 mg 又はアナストロゾール 1 mg を QD で反復経口投与との併用で、本薬 150 mg 又はプラセボを BID で反復経口投与することとされ、レトロゾール、アナストロゾール等の血漿中濃度が検討された。

その結果、本薬併用投与時及び非併用投与時におけるレトロゾール及びアナストロゾールの血漿中濃度は表 28 のとおりであった。

表 28 レトロゾール及びアナストロゾールの血漿中濃度 (ng/mL)

測定日	測定時間	本薬	レトロゾール		アナストロゾール	
			n	血漿中濃度	n	血漿中濃度
第 1 サイクル第 1 日目	投与 2～4 時間後	非併用	67	28.079 (43.22)	20	13.584 (51.55)
		併用	147	26.271 (63.78)	26	16.242 (41.86)
第 2 サイクル第 1 日目	投与 4 時間後	非併用	65	129.536 (51.78)	20	40.003 (35.21)
		併用	142	138.485 (56.27)	29	40.659 (47.88)
	投与 7 時間後	非併用	65	122.150 (55.52)	19	35.714 (36.54)
		併用	138	130.098 (55.33)	28	38.999 (48.76)
第 3 サイクル第 1 日目	投与前	非併用	55	105.985 (76.78)	21	26.244 (55.15)
		併用	116	119.756 (65.37)	19	30.952 (37.28)
	投与 3 時間後	非併用	59	128.545 (61.27)	21	36.823 (41.75)
		併用	123	138.056 (57.57)	26	38.051 (49.15)

幾何平均値 (変動係数%)

6.2.4 薬物相互作用試験

6.2.4.1 クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1 : JPBE 試験<2014 年 4 月～2015 年 8 月>)

進行固形癌患者 26 例 (PK 解析対象は 26 例) を対象に、本薬及び代謝物 (M2、M18 及び M20) の PK に及ぼすクラリスロマイシン (CYP3A 阻害剤) の影響を検討することを目的とした 2 期非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 期では本薬 50 mg を第 1 日目に単回経口投与、第 2 期ではクラリスロマイシン 500 mg を第 1～12 日目に BID で反復経口投与するとともに、本薬 50 mg を第 5 日目のクラリスロマイシン 500 mg 投与 30 分後に単回経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するクラリスロマイシン併用投与時における①本薬及び②総活性物質の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.30 [1.10, 1.52] 及び 3.37 [2.85, 3.99]、並びに②0.927 [0.790, 1.09] 及び 2.19 [1.87, 2.56] であった。以上等より、本薬と CYP3A 阻害剤との併用投与により、本薬及び総活性物質の曝露量が増加することが示されたことから、CYP3A 阻害剤との併用投与について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

6.2.4.2 リファンピシンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2 : JPBF 試験<2014 年 10 月～2014 年 11 月>)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、本薬及び代謝物 (M2、M18 及び M20) の PK に及ぼすリファンピシン (CYP3A 誘導剤) の影響を検討することを目的とした 2 期非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 期では本薬 200 mg を第 1 日目に単回経口投与、第 2 期ではリファンピシン 600 mg を第 1～14 日目に QD で反復経口投与するとともに、本薬 200 mg を第 7 日目に単回経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時における①本薬及び②総活性物質の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.0771 [0.0671, 0.0886] 及び 0.0467 [0.0376, 0.0581]、並びに②0.548 [0.492, 0.610] 及び 0.229 [0.210, 0.250] であった。以上より、CYP3A 誘導剤との併用投与により、本薬及び総活性物質の曝露量が低下することが示されたことから、CYP3A 誘導剤との併用投与について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

6.2.4.3 メトホルミンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-3 : JPCK 試験<2016 年 8 月～2016 年 12 月>)

健康成人 40 例 (PK 解析対象は 36 例) を対象に、メトホルミン (OCT2 並びに MATE1 及び 2-K の基質) の PK に及ぼす本薬の影響を検討すること等を目的とした単盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、メトホルミン評価期間において本薬 400 mg 又はプラセボを単回経口投与し、その 5 時間後にメトホルミン 1,000 mg を単回経口投与することとされ、各投与期間の間の休薬期間は 16 日以上³⁰⁾ とされた。

その結果、プラセボ併用投与時に対する本薬併用投与時におけるメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.22 [1.13, 1.30] 及び 1.37 [1.28, 1.46] であった。

以上より、本薬との併用投与により、OCT2 並びに MATE1 及び 2-K の基質となる薬剤の曝露量が上昇することが示されたものの、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、OCT2 並びに MATE1 及び 2-K の基質との併用による安全性上の特段の懸念が認められなかったことから、OCT2 並びに MATE1 及び 2-K の基質との併用投与について注意喚起は不要である、と申請者は説明している。

6.2.5 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : JPBV 試験<2015 年 3 月～2015 年 8 月>)

健康成人 10 例 (PK 解析対象は 10 例)、並びに①軽度 (Child-Pugh 分類 A)、②中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び③重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 25 例 (それぞれ①9、②10 及び③6 例、PK 解析対象は 25 例) を対象に、本薬及び代謝物 (M2、M18 及び M20) の PK に及ぼす肝機能障

³⁰⁾ メトホルミン評価期間において、プラセボを投与された被験者の休薬期間は 5 日以上とされた。

害の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 mg を単回経口投与することとされ、本薬及び代謝物（M2、M18 及び M20）の血漿中濃度が検討された。

本薬及び総活性物質の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、表 29 のとおりであった。健康成人に対する①軽度、②中等度及び③重度の肝機能障害を有する患者における本薬の血漿タンパク非結合形分率³¹⁾ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.43 [1.12, 1.81]、②1.35 [1.07, 1.69] 及び③2.14 [1.64, 2.79] であり、肝機能障害の重症度に伴って本薬の血漿タンパク非結合形分率が増加する傾向が認められた。また、本薬の $t_{1/2}$ の最小二乗幾何平均値 [90%CI]（時間）は、健康成人、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者でそれぞれ 23.9 [20.4, 27.9]、33.1 [28.1, 39.1]、38.0 [32.4, 44.4] 及び 55.0 [44.9, 67.4] であった。

表 29 肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

測定対象	肝機能障害の重症度	n	C _{max} *1 (ng/mL)	AUC _{inf} *2 (ng・h/mL)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
					C _{max}	AUC _{inf}
結合形＋非結合形						
本薬	正常	10	133	4,463	—	—
	軽度	9	109	4,275	0.818 [0.543, 1.23]	0.958 [0.641, 1.43]
	中等度	10	83.9	4,939	0.632 [0.425, 0.940]	1.11 [0.748, 1.64]
	重度	6	156	9,307	1.18 [0.744, 1.86]	2.09 [1.33, 3.28]
総活性物質	正常	10	444	18,683	—	—
	軽度	9	350	15,301	0.787 [0.550, 1.13]	0.819 [0.583, 1.15]
	中等度	10	241	15,306	0.541 [0.382, 0.768]	0.819 [0.589, 1.14]
	重度	6	363	22,399*3	0.818 [0.546, 1.22]	1.20 [0.800, 1.80]
非結合形						
本薬	正常	10	4.86	163	—	—
	軽度	9	5.66	223	1.17 [0.785, 1.73]	1.37 [0.935, 2.00]
	中等度	10	4.13	243	0.850 [0.579, 1.25]	1.49 [1.03, 2.15]
	重度	6	12.2	727	2.52 [1.61, 3.92]	4.46 [2.91, 6.82]
総活性物質	正常	10	16.4	671	—	—
	軽度	9	18.3	778	1.12 [0.803, 1.56]	1.16 [0.872, 1.54]
	中等度	10	12.0	764	0.736 [0.532, 1.02]	1.14 [0.862, 1.50]
	重度	6	29.2	1,805*3	1.78 [1.23, 2.59]	2.69 [1.91, 3.78]

最小二乗幾何平均値、*1：総活性物質は nmol/L、*2：総活性物質は nmol・h/L、*3：n=5、結合形：血漿タンパク結合形本薬又は代謝物、非結合形：血漿タンパク非結合形本薬又は代謝物、—：算出せず

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験（JPCA 試験）において、本薬及び本薬/M2/M20 の血漿中濃度と $\Delta\Delta QTcF$ の関連について、線形混合効果モデルにより検討された。その結果、本薬 200～600 mg を単回経口投与した際の本薬及び本薬/M2/M20 の血漿中濃度の範囲において、本薬及び本薬/M2/M20 の血漿中濃度と $\Delta\Delta QTcF$ との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬 200～600 mg を単回経口投与した際の本薬及び本薬/M2/M20 の $C_{\max}$ （実測値）における $\Delta\Delta QTcF$ の 90%CI の上限値は、いずれも 10 ms を下回った。

以上より、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.7 PPK 解析

³¹⁾ 本薬投与 6 時間後の血漿を用いて算出された。

海外第 I 相試験（JPBA 試験、JPBD 試験、JPBE 試験、JPBF 試験、JPBG 試験、JPBS 試験、JPBU 試験及び JPBV 試験）、海外第 II 相試験（JPBB 試験及び MONARCH 1 試験）、国内第 I 相試験（JPBC 試験）及び国際共同第 III 相試験（MONARCH 2 試験）で得られた①本薬、②M2 及び③M20 の PK データ（それぞれ①981 例、10,496 測定時点、②981 例、10,260 測定時点、及び③978 例、10,062 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、本薬の PK は、吸収過程に 4 つのトランジットコンパートメントを組み込んだ 2-コンパートメントからなる Mechanistic モデルにより記述された。

海外第 I 相試験、海外第 II 相試験及び国内第 I 相試験に基づく PPK 解析³²⁾の結果に基づき、①F 及び② t_{lag} にそれぞれ①下痢及び②製剤の影響を組み込んだ基本モデルが用いられた。当該基本モデルにおいて、CL、V1、 K_a 、 t_{lag} 及び D2 に対する共変量として、肝転移の有無及び人種（日本人及び日本人以外）が検討された。その結果、CL、V1、 K_a 、 t_{lag} 及び D2 に対する有意な共変量は選択されなかった。

6.2.8 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験（JPBD 試験）の結果、本薬及び代謝物の尿中排泄率（投与量放射能に対する割合）は、3.43%であり（6.2.2.2 参照）、本薬を経口投与した際の消失に対する腎排泄の寄与は小さいと考えること。
- MONARCH 2 試験において、腎機能が正常の患者、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者における①全 Grade の有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①98.0、98.9 及び 100%、②62.4、59.7 及び 71.7%、並びに③21.5、21.6 及び 28.3%であり、腎機能が正常の患者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。

6.2.9 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.9.1 曝露量と有効性との関連

MONARCH 2 試験又は MONARCH 3 試験から得られたデータに基づき、本薬の曝露量³³⁾（各評価時点における血漿中濃度）と腫瘍サイズの縮小及び PFS との関連について、PPK/PD 解析により検討された。その結果、曝露量の増加と腫瘍サイズの縮小及び PFS との間に関連が認められた。

6.2.9.2 曝露量と安全性との関連

MONARCH 2 試験から得られたデータに基づき、本薬、M2、M20 及び本薬/M2/M20 の曝露量³⁴⁾（ $C_{max,d1}$ 、 $C_{min,d1}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $AUC_{\tau,d1}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ ）と下痢、好中球減少症、血圧及び脈拍数との関連について検討され、以下において曝露量と有害事象との間に有意な関連が認められた。なお、MONARCH 2 試験

³²⁾ 海外第 I 相試験（JPBA 試験、JPBD 試験、JPBE 試験、JPBF 試験、JPBG 試験及び JPBS 試験）、海外第 II 相試験（JPBB 試験及び MONARCH 1 試験）及び国内第 I 相試験（JPBC 試験）で得られた①本薬、②M2 及び③M20 の PK データ（それぞれ①482 例、7,122 測定時点、②482 例、6,755 測定時点、及び③479 例、6,614 測定時点）に基づき実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。

³³⁾ MONARCH 2 試験から得られたデータに基づく解析は、PPK 解析（6.2.7 参照）を用いて推定された。また、MONARCH 3 試験から得られたデータに基づく解析は、MONARCH 3 試験で得られた本薬の PK データ（326 例、2,357 測定時点）に基づき実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）を用いて推定された。

³⁴⁾ PPK 解析（6.2.7 参照）に基づく推定値。

における有害事象の発現率（7.R.3 参照）を考慮し、悪心、嘔吐、疲労及び血清クレアチニンは検討対象外とされた。

- 用量及び本薬/M2/M20 の曝露量 ($C_{\max,ss}$) の増加に伴い下痢の発現率が低下することが示唆された。
- 本薬/M2/M20 の曝露量 ($C_{\max,ss}$) の増加に伴い好中球数は減少することが示唆された。

MONARCH 3 試験から得られたデータに基づき、本薬及び本薬/M2/M20 の曝露量 ($C_{\max,d1}$ 及び $C_{\max,ss}$) と好中球減少症との関連について検討された。その結果、本薬/M2/M20 の曝露量 ($C_{\max,d1}$ 及び $C_{\max,ss}$) の増加に伴い、好中球数は減少することが示唆された。なお、MONARCH 3 試験における有害事象の発現率（7.R.3 参照）を考慮し、悪心、嘔吐、疲労、血清クレアチニン、血圧及び脈拍数は検討対象外とされた。

6.2.10 PK の国内外差について

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国内第 I 相試験（JPBC 試験）（6.2.1.1 参照）及び海外第 I 相試験（JPBA 試験）（6.2.2.1 参照）において、本薬 100～200 mg を単回経口投与、又は本薬 200 mg を BID で反復経口投与した結果、日本人患者と外国人患者との間で、本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと。
- PPK 解析の結果、人種（日本人及び日本人以外）は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.7 参照）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

軽度及び中程度の肝機能障害を有する患者については、海外第 I 相試験（JPBV 試験）において、当該患者に対して本薬を投与した結果、総活性物質の非結合形の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC_{inf}) が健康成人と同程度であったこと（6.2.5 参照）から、本薬の用量を調節する必要はないと考える。

一方、重度の肝機能障害を有する患者については、下記の点を考慮すると、本薬の投与頻度を QD にすることが適切と考える。

- 海外第 I 相試験（JPBV 試験）において、重度の肝機能障害を有する患者について、健康成人と比較して、非結合形総活性物質の曝露量が増加し、 $t_{1/2}$ が延長したことを考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者に本薬を QD で投与した際の非結合形総活性物質の AUC は、肝機能が正常の患者に本薬を BID で投与した場合の非結合形総活性物質の AUC と同程度になると推定されたこと（6.2.5 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者については、上記の申請者の説明を了承した。

重度の肝機能障害を有する患者については、JPBV 試験の結果を踏まえると本薬投与時に総活性物質の曝露量が上昇する可能性が考えられるが、当該患者に対して本薬 150 mg を QD で投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られておらず、現時点では上記の用法・用量の適切性は不明である。

以上より、添付文書を用いて JPBV 試験で得られた肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について医療現場に情報提供した上で、下記の旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると判断した（7.R.5 参照）。

- 重度の肝機能障害を有する患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。

6.R.2 アロマターゼ阻害薬、タモキシフェン、又はフルベストラントとの薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と①アロマターゼ阻害剤（レトロゾール、アナストロゾール及びエキセメスタン）、②タモキシフェン又は③フルベストラントとの併用投与時における薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、本薬と上記①～③との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- 海外第 I 相試験（JPBA 試験）及び海外第 I b 相試験（JPBH 試験）の結果、本薬単独投与時と比較して、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン又はタモキシフェンとの併用投与時における本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（6.2.2.1 及び 6.2.2.3 参照）。
- MONARCH 3 試験の結果、レトロゾール又はアナストロゾール単独投与時と比較して、本薬との併用投与時におけるレトロゾール及びアナストロゾールの血漿中濃度に明確な差異は認められなかったこと（6.2.3.2 参照）。
- 海外第 I 相試験（JPBA 試験）の結果、本薬単独投与時と比較して、フルベストラントとの併用投与時における本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（6.2.2.1 参照）。
- MONARCH 2 試験の結果、フルベストラント単独投与時と比較して、本薬との併用投与時におけるフルベストラントの血漿中濃度に明確な差異は認められなかったこと（6.2.3.1 参照）。
- 臨床使用時において、本薬及び代謝物（M2 及び M20）による CYP3A 及び 2D6 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いこと（4.5.1 参照）から、本薬及び代謝物が CYP3A の基質であるエキセメスタン（「アロマシン錠 25 mg 添付文書」参照）、並びに CYP3A 及び 2D6 の基質であるタモキシフェン（「ノルバデックス錠 10 mg、同 20 mg 添付文書」参照）の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬と併用される可能性のある内分泌療法剤との薬物動態学的相互作用については、公表論文等を含め、引き続き情報収集を行う必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 30 のとおり国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第Ⅲ相試験 2 試験及び海外第 I 相試験 3 試験の計 6 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 9 試験及び海外第Ⅱ相試験 2 試験の計 11 試験が提出された。

表 30 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	JPBC	I	進行固形癌患者及び悪性リンパ腫患者	12	本薬 100、150 又は 200 mg を BID で経口投与	PK 安全性 忍容性
	国際 共同	MONARCH 2	III	HR 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 ①446 ②223	フルベストラント* ¹ との併用で ①本薬 150 mg 又は②プラセボを BID で経口投与	有効性 安全性
		MONARCH 3	III	HR 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	493 ①328 ②165	レトロゾール* ² 又はアナストロゾール* ³ との併用で①本薬 150 mg 又は ②プラセボを BID で経口投与	有効性 安全性
	海外	JPBA	I	パート A : 進行固形癌患者及び悪性リンパ腫患者 パート B : 局所進行又は遠隔転移を有する NSCLC 患者 パート C : 再発 GBM 患者 パート D : 局所進行又は遠隔転移を有する 乳癌患者 パート E : 局所進行又は遠隔転移を有する 悪性黒色腫患者 パート F : 局所進行又は遠隔転移を有する CRC 患者 パート G : HR 陽性の局所進行又は遠隔転移 を有する乳癌患者	パート A 33 パート B 68 パート C 17 パート D 47 パート E 26 パート F 15 パート G 19	<用量漸増期> パート A : 本薬 50～225 mg を QD で経口投与、 又は本薬 75～275 mg を BID で経口 投与 <拡大期> パート B、C、D 及び E : 本薬 150 又は 200 mg を BID で経口 投与 パート F : 本薬 150 mg を BID で経口投与 パート G : フルベストラント* ⁴ との併用で本薬 200 mg を BID で経口投与	安全性 忍容性
		JPCC	I	健康成人	127 ①14 ②89 ③24	① 各製剤の投与の間に 16 日間以上の 休薬期間を設定し、本薬 150mg (錠剤又はカプセル剤 C3) を単 回経口投与後、クロスオーバー投 与 ② 各製剤の投与の間に 16 日間以上の 休薬期間を設定し、本薬 150mg (50 mg 錠剤、150 mg 錠剤、カプ セル剤 C3) を単回経口投与後、 クロスオーバー投与 ③ 16 日間以上の休薬期間を設定 し、空腹時又は高脂肪・高カロリ ー食摂取後に本薬 150mg 錠剤を 単回経口投与後、クロスオーバー して本薬 150mg 錠剤を単回経口 投与	PK
		JPBH	I b	HR 陽性かつ HER2 陰性であり、 遠隔転移を有する乳癌患者	①20 ②16 ③16 ④15	① レトロゾール* ² との併用で、本薬 200 mg を BID で経口投与 ② アナストロゾール* ³ との併用で、 本薬 200 mg を BID で経口投与 ③ タモキシフェン* ⁵ との併用で、本 薬 200 mg を BID で経口投与 ④ エキセメスタン* ⁶ との併用で、本 薬 200 mg を BID で経口投与	安全性 忍容性
	参考	JPBD	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識体を含む本薬 (経口服液剤用 粉末) 150 mg を単回経口投与	PK
		JPBE	I	進行固形癌患者	①26	① 7 日間以上の休薬期間を設定し、	PK

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
					②20	本薬 50 mg を単回経口投与後、 クラリスロマイシン 500 mg を 12 日間経口投与するとともに、クラ リスロマイシン投与 5 日目に本 薬 50 mg を単回経口投与 ②①のクラリスロマイシン投与終 了後に、本薬 200mg を BID で経 口投与	
		JPBF	I	健康成人	24	第 1 及び 16 日目に本薬 200 mg を単 回経口投与するとともに、第 10 日 目からリファンピシン 600 mg を QD で 14 日間経口投与	PK
		JPBG	I	健康成人	24	本薬 200 mg を空腹時、標準食摂取 後及び高脂肪食・高カロリー食摂取 後の各 1 回ずつ 3 回の単回経口投 与	PK
		JPBS	I	健康成人	11	¹³ C ₈ 標識体の静脈内投与との併用で 本薬 200 mg を単回経口投与	PK
		JPBU	I	健康成人	30	16 日間以上の休薬期間を設定し、空 腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取 後に本薬 200mg を単回経口投与後、 クロスオーバー投与して、本薬 200mg を単回経口投与	PK
		JPBV	I	健康成人及び肝機能障害を有す る患者	35	本薬 200 mg を単回経口投与	PK
		JPCA	I	健康成人	35 ①20 ②15	① 5 日間以上の休薬期間を設定し、 プラセボ並びに本薬 200、300 及 び 400 mg を単回経口投与で漸増 ② 8 日間以上の休薬期間を設定し、 ロペラミド 8 mg の単回経口投与 との併用でプラセボ又は本薬 400 mg を単回経口投与後、プラ セボ並びに本薬 400、600 及び 900 mg を単回経口投与で漸増	PK
		JPCK	I	健康成人	40	メトホルミン 1,000 mg の単回経口 投与又はイオヘキソール 3,235 mg の静脈内投与との併用で、本薬 400 mg 又はプラセボを単回経口投与 後、16 日間以上*7 の休薬期間を設定 し、クロスオーバー投与	PK
		MONARCH 1	II	HR 陽性かつ HER2 陰性であり、 内分泌療法歴及び化学療法歴の ある手術不能又は再発乳癌患者	132	本薬 200 mg を BID で経口投与	有効性 安全性
		JPBB	II	再発又は難治性マンデル細胞リン パ腫患者	28	本薬 200 mg を BID で経口投与	有効性 安全性

*1: 28 日間を 1 サイクルとして、フルベストラントは 500 mg を第 1、15 日目、以降は各サイクルの第 1 日目に筋肉内投与された、
 *2: レトロゾールは 2.5 mg を QD で経口投与された、*3: アナストロゾールは 1 mg を QD で経口投与された、*4: フルベストラントは 500 mg を第 1、15 及び 29 日目、以降 Q4W で筋肉内投与された、*5: タモキシフェンは 20 mg を QD で経口投与された、*6: エキセメスタン は 25 mg を QD で経口投与された、*7: 単盲検試験、プラセボ投与時の休薬期間は、メトホルミンと併用時の薬物動態評価においては、少なくとも 5 日とされた

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出され（6.1.2.2 参照）、当該試験において治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.1.2.1：JPCC 試験＜2016 年 2 月～2016 年 10 月＞）

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 I 相試験（CTD5.3.3.2.2：JPBC 試験＜2013 年 12 月～実施中〔データカットオフ日：2015 年 4 月 〇 日〕＞）

進行固形癌患者及び悪性リンパ腫患者（目標症例数：12～18 例）を対象に、本薬単独投与の安全性及び忍容性を確認することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100、150 又は 200 mg を BID で経口投与することとされ³⁵⁾、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 12 例（100 mg コホート：3 例、150 mg コホート：3 例、200 mg コホート：6 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

各コホートの本薬投与開始 32 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、200 mg コホートの 1/6 例（Grade 2 の悪心³⁶⁾）において DLT が認められ、200 mg が MTD とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 100 mg コホートの 1 例に認められ、死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：MONARCH 2 試験＜2014 年 8 月～実施中〔データカットオフ日：2017 年 2 月 14 日〕＞）

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のある³⁷⁾ 手術不能又は再発乳癌患者³⁸⁾（目標症例数：630 例³⁹⁾）を対象に、本薬/フルベストラント投与とプラセボ/フルベストラント投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 19 の国又は地域、145 施設で実施された。

³⁵⁾ 第 1 サイクルでは、投与サイクル初日の 3 日前に本薬 100、150 又は 200 mg が単回経口投与された。

³⁶⁾ 当該患者は経口摂取が困難で静脈内輸液が必要であったが、静脈内投与を患者が拒否したことから重症度を Grade 2（顕著な体重減少、脱水又は栄養失調を伴わない経口摂取量の減少）と判定され治験実施計画書上の規定では DLT と判定されないものの、実際には Grade 3（カロリーや水分の経口摂取が不十分で静脈内輸液等を要する）に相当すると判断されたことから DLT として扱うこととされた。

³⁷⁾ ①術前・術後内分泌療法中又は終了後 12 カ月以内の患者、②手術不能又は再発乳癌に対する内分泌療法歴のある患者のいずれかが組み入れられた。

³⁸⁾ 試験開始時には、内分泌治療法の前治療数（0、1、2）を割付け因子とした上で、内分泌療法歴にかかわらず患者の組入れが可能と設定されていたが、内分泌療法歴の異なる患者を組み入れることにより本試験の結果解釈が困難となる可能性を考慮し、内分泌療法歴のある患者のみが組み入れられるよう治験実施計画書が変更された（治験実施計画書改訂 〇（20〇〇年〇月〇日付け））。

³⁹⁾ 試験開始時には 550 例と設定されていたものの、内分泌療法歴のある患者のみを組み入れることとされたこと等から、本薬の開始用量が 150 mg の内分泌療法歴を有する患者 450 例を確保するよう計 630 例（目標イベント数 441 件）に変更された（治験実施計画書改訂 〇（20〇〇年〇月〇日付け））。

用法・用量は、フルベストラント 500 mg を第 1、15 及び 29 日目、以降 Q4W で筋肉内投与との併用で、本薬 150 mg⁴⁰⁾ 又はプラセボを BID で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、閉経前の患者にはフルベストラントとの併用投与開始 28 日以上前に LH-RH アゴニストの投与を開始した後、本試験の期間中は LH-RH アゴニストの投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 713 例（本薬/フルベストラント群：474 例、プラセボ/フルベストラント群：239 例）のうち内分泌治療歴のない患者 44 例（本薬/フルベストラント群：28 例、プラセボ/フルベストラント群：16 例）を除く 669 例（本薬/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）が ITT 集団とされ、ITT 集団のうち、本薬の開始用量が 150 mg に変更された後に無作為化された集団が、ITT 150 集団（本薬/フルベストラント群：325 例、プラセボ/フルベストラント群：166 例）とされ、ITT 集団と ITT 150 集団が有効性の解析対象とされた⁴¹⁾。また、ITT 集団のうち、無作為化後に治験薬が投与されなかった 5 例を除く 664 例（本薬/フルベストラント群：441 例、プラセボ/フルベストラント群：223 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST v1.1 に基づく治験責任医師判定による PFS とされ、有効性評価を目的として 2 回の中間解析（ITT 集団におけるイベント数が 265、353 件の時点）が実施される計画であった。しかしながら、本薬と同様に CDK4/6 阻害剤であるパルボシクリブの第Ⅲ相試験（PALOMA-3 試験⁴²⁾）の結果から、本薬/フルベストラント投与による PFS の延長効果が試験開始時の想定よりも大きいことが期待されたため、最終解析に必要なイベント数が 441 件から 378 件に変更され、2 回目の中間解析は行わないこととされた（治験実施計画書改訂（■）（20■年■月■日付け））。なお、ITT 集団で統計学的に有意な結果であった場合に ITT 150 集団での解析が実施されることとされ、また、PFS の中間解析に伴う第一種の過誤確率を調整するため、中間解析における有意水準（片側）を 0.00001 とし、最終解析における有意水準は Slud and Wei の方法（J Amer Stat Assoc 1982; 77: 862-8）を用いて算出することとされた。

有効性について、265 件の PFS イベントが発生した時点で中間解析（20■年■月■日データベースロック）が実施され、DMC により試験の継続が勧告された。

治験責任医師判定による PFS の最終解析（2017 年 2 月 14 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 31 及び図 2 のとおりであり、プラセボ/フルベストラント群に対する本薬/フルベストラント群の優越性が示された。

40) 試験開始時には内分泌治療歴の有無にかかわらず本薬の用量は 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、本薬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薬を 150 mg で投与することに変更された（治験実施計画書改訂（■）（20■年■月■日付け））。

41) ITT 集団に加えて、ITT 150 集団において本薬の有効性を検証することが適切と考えられ、治験実施計画書の補遺が作成された（治験実施計画書 Japan 補遺（20■年■月■日付け））。

42) HR 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にパルボシクリブとフルベストラントの併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

表 31 PFS の最終解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2017 年 2 月 14 日データカットオフ）

	本薬/フルベストラント群	プラセボ/フルベストラント群
例数	446	223
イベント数 (%)	222 (49.8)	157 (70.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.4 [14.4, 19.3]	9.3 [7.4, 11.4]
ハザード比 [95%CI] *1	0.553 [0.449, 0.681]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1: 疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、その他）、内分泌療法の前治療数（1、2）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2: 疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、その他）、内分泌療法の前治療数（1、2）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.0249999972

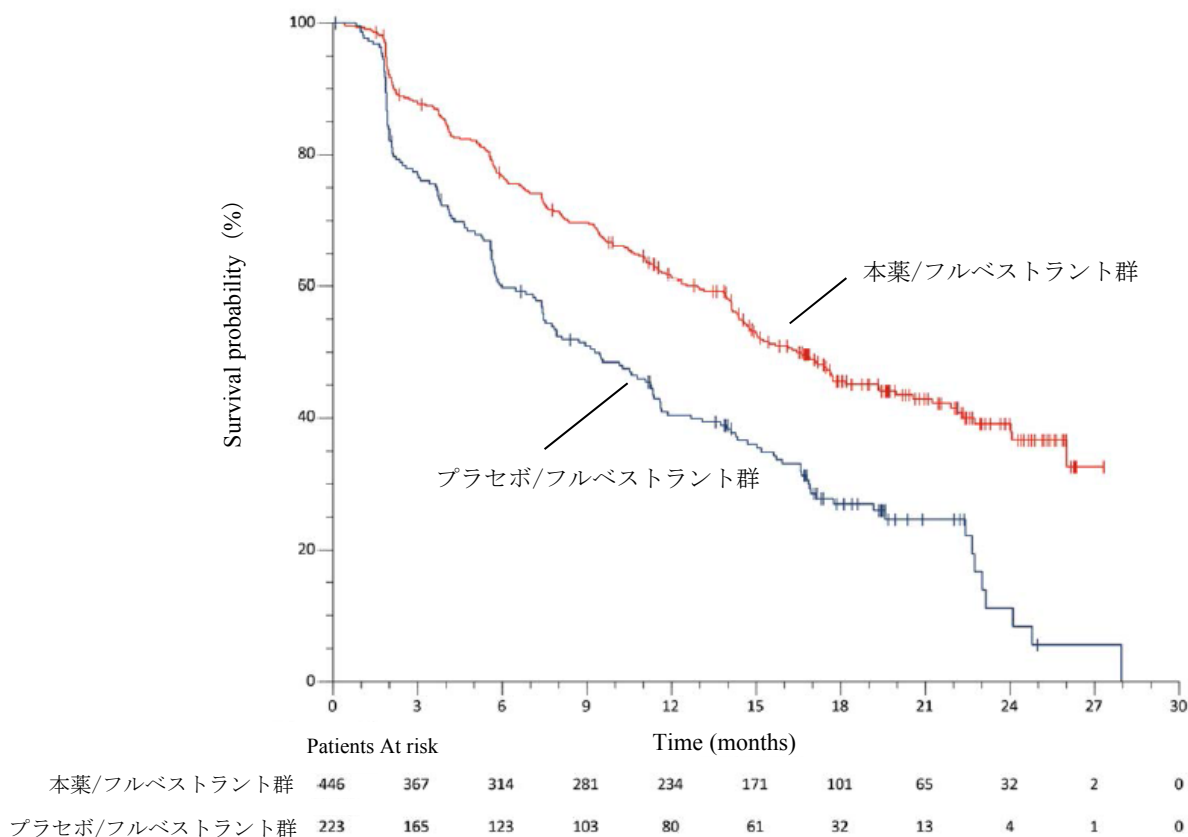


図 2 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT 集団、2017 年 2 月 14 日データカットオフ）

また、ITT 150 集団における治験責任医師判定による PFS の最終解析（2017 年 2 月 14 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 32 及び図 3 のとおりであった。

表 32 PFS の最終解析結果（治験責任医師判定、ITT 150 集団、2017 年 2 月 14 日データカットオフ）

	本薬/フルベストラント群	プラセボ/フルベストラント群
例数	325	166
イベント数 (%)	158 (48.6)	109 (65.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.3 [14.1, 17.6]	10.5 [7.4, 13.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.59 [0.46, 0.75]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1: 疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、その他）、内分泌療法の前治療数（1、2）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2: 疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、その他）、内分泌療法の前治療数（1、2）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.0249999972

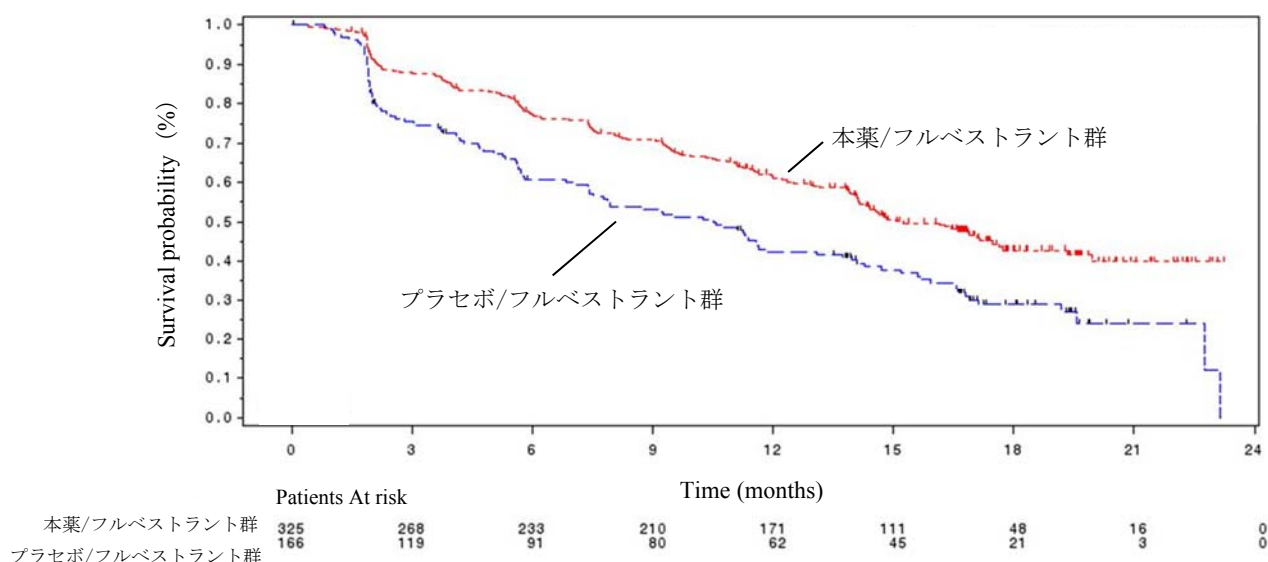


図3 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（治験責任医師判定、ITT 150集団、2017年2月14日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬/フルベストラント群14例、プラセボ/フルベストラント群10例に認められた。疾患進行による死亡例（本薬/フルベストラント群5例、プラセボ/フルベストラント群7例）を除く患者の死因は、本薬/フルベストラント群で敗血症3例、塞栓症、肝不全、肝機能異常、肺感染、多臓器機能不全症候群及び肺臓炎各1例、プラセボ/フルベストラント群で食欲減退、心停止及び不明各1例であった。うち、本薬/フルベストラント群の敗血症2例、肝不全、肺感染及び肺臓炎各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.2：MONARCH 3試験＜2014年11月～実施中〔データカットオフ日：2017年1月■日〕＞）

HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない⁴³⁾手術不能又は再発閉経後乳癌患者（目標症例数：450例）を対象に、本薬/NSAIとプラセボ/NSAIの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む22の国又は地域、158施設で実施された。

用法・用量は、NSAI（レトロゾール2.5mg又はアナストロゾール1mgをQDで経口投与）との併用で、本薬150mg又はプラセボをBIDで経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された493例（本薬/NSAI群：328例、プラセボ/NSAI群：165例）全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与されなかった5例を除いた488例（本薬/NSAI群：326例、プラセボ/NSAI群：162例）が、安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST v1.1に基づく治験責任医師判定によるPFSとされ、有効性の評価を目的とした2回の中間解析（イベント数が189及び230件の時点）が実施される計画であった。しかしながら、本薬と同様にCDK4/6阻害剤であるパルボシクリブの第Ⅲ相試験（PALOMA-2試験⁴⁴⁾）の結果等から、本薬/NSAI投与によるPFSの延長効果が試験開始時の想定よりも大きいことが期待された。

⁴³⁾ 術前・術後内分泌療法を受けた患者は組入れ可能とされたが、うち、術前・術後内分泌療法中又は終了後12カ月以内に再発が認められた患者は除外された。

⁴⁴⁾ HR陽性かつHER2陰性であり閉経後進行乳癌患者を対象としたパルボシクリブとレトロゾールの併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

め、最終解析に必要な PFS のイベント数が 270 件から 240 件に変更され、2 回目の中間解析は行わないこととされた（治験実施計画書改訂（■）（20■年■月■日付け））。なお、PFS の中間解析に伴う第一種の過誤確率を調整するため、中間解析における有意水準（片側）を 0.00025 とし、最終解析における有意水準は Slud and Wei の方法（J Amer Stat Assoc 1982; 77: 862-8）を用いて算出することとされた。

PFS の中間解析（2017 年 1 月 ■日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 33 及び図 4 のとおりであり、治験責任医師判定による PFS について、プラセボ/NSAI 群に対する本薬/NSAI 群の優越性が示された。

表 33 PFS の中間解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2017 年 1 月 ■日データカットオフ）

	本薬/NSAI 群	プラセボ/NSAI 群
例数	328	165
イベント数 (%)	108 (32.9)	86 (52.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NR [NR, NR]	14.7 [11.1, 17.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.54 [0.41, 0.72]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1：疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、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の治療歴あり、アロマターゼ阻害剤以外の内分泌療法の治療歴あり、内分泌療法の治療歴なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、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の治療歴あり、アロマターゼ阻害剤以外の内分泌療法の治療歴あり、内分泌療法の治療歴なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.00025

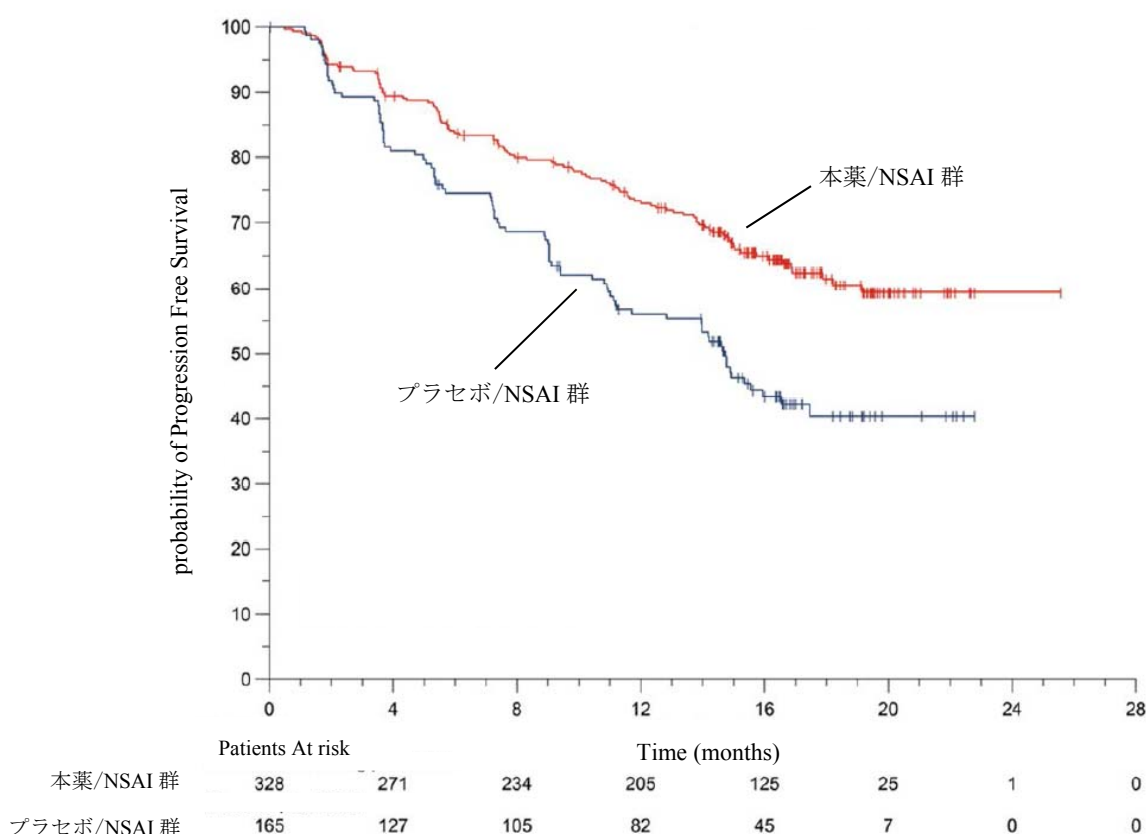


図 4 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT 集団、2017 年 1 月 ■日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/NSAI 群 11 例、プラセボ/NSAI 群 3 例に認められた。疾患進行による死亡例（本薬/NSAI 群 3 例、プラセボ/NSAI 群 1 例）を除く患者の死因は、本薬/NSAI 群で肺感染 3 例、塞栓症 2 例、脳虚血、肺臓炎及び呼吸不全各 1 例、プ

ラセボ/NSAI 群で全身健康状態低下及び突然死各 1 例であった。うち、本薬/NSAI 群の肺感染、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。

7.1.4 海外試験

7.1.4.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2.1 : JPBA 試験<2009 年 12 月～2014 年 5 月>)

パート A では進行固形癌患者、パート B : NSCLC 患者、パート C : GBM 患者、パート D : 乳癌患者、パート E : 悪性黒色腫患者、パート F : CRC 患者及びパート G : HR 陽性の乳癌患者 (目標症例数 : 最大 300 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、パート A (用量漸増期) では 28 日間を 1 サイクルとして本薬 50、100、150 若しくは 225 mg を QD で経口投与又は本薬 75、100、150、200 若しくは 275 mg を BID で経口投与、パート B～F (拡大期) では 28 日間を 1 サイクルとして本薬 150 又は 200 mg を BID で経口投与、パート G では 28 日間を 1 サイクルとしてフルベストラント 500 mg を第 1、15 及び 29 日目、以降 Q4W で筋肉内投与との併用で本薬 200 mg を BID で経口投与することとされ、最大 2 サイクルまで投与することとされた。

本試験に登録された 225 例 (用量漸増期 : 33 例、拡大期 : 192 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

用量漸増期において、本薬の投与開始日から第 28 日目までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。その結果、QD 投与では DLT が認められず、BID 投与では、200 mg 群で 1/7 例 (Grade 3 の疲労 1 例)、275 mg 群で 2/3 例 (Grade 3 の疲労 2 例) において DLT が認められ、本薬の MTD は 200 mg BID と決定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は用量漸増期の 275 mg BID 投与集団で 1 例に認められ、死因は好中球減少性敗血症であり、本薬との因果関係は否定された。拡大期で治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 33 例 (パート B : 16 例、パート C : 6 例、パート D : 3 例、パート E : 6 例、パート F : 0 例、パート G : 2 例、以下、同順) に認められた。疾患進行による死亡例 (14 例、5 例、3 例、5 例、0 例、2 例) を除く患者の死因は、パート B で尿路性敗血症及び敗血症各 1 例、パート C で不明 1 例、パート E で肺炎 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.4.2 海外第 I b 相試験 (CTD5.3.3.2.3 : JPBH 試験パート A、B、C 及び D<2014 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

HR 陽性かつ HER2 陰性の遠隔転移を有する乳癌患者を対象 (目標症例数 : 60 例) に、本薬と内分泌療法剤 (レトロゾール、アナストロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタン) との併用投与の安全性及び忍容性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 14 施設で実施された。

用法・用量は、パート A ではレトロゾール 2.5 mg を QD で経口投与、パート B ではアナストロゾール 1 mg を QD で経口投与、パート C ではタモキシフェン 20 mg を QD で経口投与、パート D ではエキセメスタン 25 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 200 mg を BID で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された 67 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした臨床薬理試験 8 試験、進行固形癌患者を対象とした臨床薬理試験 1 試験が提出され、当該試験において治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、JPBE 試験で 4/26 例に認められ、いずれの死因も疾患進行であり、治験薬との因果関係が否定された。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.1.1 : JPBD 試験<2013 年 8 月～2013 年 10 月>)

7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.1 : JPBE 試験<2014 年 4 月～2015 年 8 月>)

7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.2 : JPBF 試験<2014 年 10 月～2014 年 11 月>)

7.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.1 : JPBG 試験<2014 年 2 月～2014 年 8 月>)

7.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.1.1 : JPBS 試験<2015 年 1 月～2015 年 2 月>)

7.2.1.6 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.2 : JPBU 試験<2015 年 6 月～2015 年 9 月>)

7.2.1.7 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3.1 : JPBV 試験<2015 年 3 月～2015 年 8 月>)

7.2.1.8 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.1.2 : JPCA 試験<2016 年 2 月～2016 年 7 月>)

7.2.1.9 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.3 : JPCK 試験<2016 年 8 月～2016 年 12 月>)

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.2 : MONARCH 1 試験<2014 年 6 月～2016 年 4 月>)

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴及び化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数：128 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 カ国、35 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された 132 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 47 例に認められた。疾患進行による死亡 44 例を除く患者の死因は敗血症、肺臓炎及び肺感染各 1 例であった。うち、肺臓炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.3 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : JPBB 試験<2013 年 〇 月～2015 年 9 月>)

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者（目標症例数：20 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 カ国、8 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 28 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 17 例に認められ、疾患進行 12 例を除く患者の死因は、髄膜炎、敗血症性ショック、肺感染、敗血症及び進行性多巣性白質脳症各 1 例であった。うち、肺感染及び敗血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、以下の 2 つの国際共同第 III 相試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」

(平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)等に基づき、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

- HR 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に、本薬の有効性及び安全性を検討した MONARCH 2 試験
- HR 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、本薬の有効性及び安全性を検討した MONARCH 3 試験

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬と内分泌療法剤との併用投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における対照群の設定理由について、以下のよう

に説明している。

MONARCH 2 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.1.2014) 等において、MONARCH 2 試験の対象患者に対して、アナストロゾールと比較してフルベストラントの高い有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 2002; 20: 3386-95) 等に基づき、フルベストラントが推奨されていたこと等から、対照群としてフルベストラントを設定した。

また、MONARCH 3 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.1.2014 年) 等において MONARCH 3 試験の対象患者に対して、酢酸メゲストロールと比較してレトロゾールの高い有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 1998; 16: 453-461) 等に基づき、レトロゾール又はアナストロゾールが推奨されていたこと等から、対照群としてレトロゾール又はアナストロゾールを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における主要評価項目として PFS を設定したことについて、以下のように説明している。

手術不能又は再発乳癌患者において PFS を延長することは、腫瘍増悪までの期間を延長させることにより疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、両試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

手術不能又は再発乳癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験での有効性評価にあたっては、OS を主要評価項目とすることが適切であったと考える。しかしながら、手術不能又は再発乳癌患者において PFS が延長することには効果の大きさ等によっては一定の臨床的意義があると考え、主要評価項目とされた PFS の結果に加えて OS の結果も確認し、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における本薬の有効性評価を総合的に行う必要があると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

①MONARCH 2 試験：

主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、ITT 集団及び ITT 150 集団ともにプラセボ/フルベストラント群に対する本薬/フルベストラント群の優越性が示された（7.1.3.1 参照）。

副次評価項目とされた OS について、OS の中間解析（2017 年 2 月 14 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 34 及び図 5 のとおりであった。なお、PFS において統計学的に有意差が認められた場合に OS についても検定することとされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

表 34 OS の中間解析結果（ITT 集団、2017 年 2 月 14 日データカットオフ）

	本薬/フルベストラント群	プラセボ/フルベストラント群
例数	100	100
イベント数 (%)	45 (45%)	55 (55%)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.5 [10.5, 14.5]	10.5 [8.5, 12.5]
ハザード比 [95%CI] *1	1.5 [1.2, 1.8]	1.0 [0.8, 1.2]
p 値 (片側) *2	0.00012	

*1：疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、その他）、内分泌療法の前治療数（1、2）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、その他）、内分泌療法の前治療数（1、2）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.00012

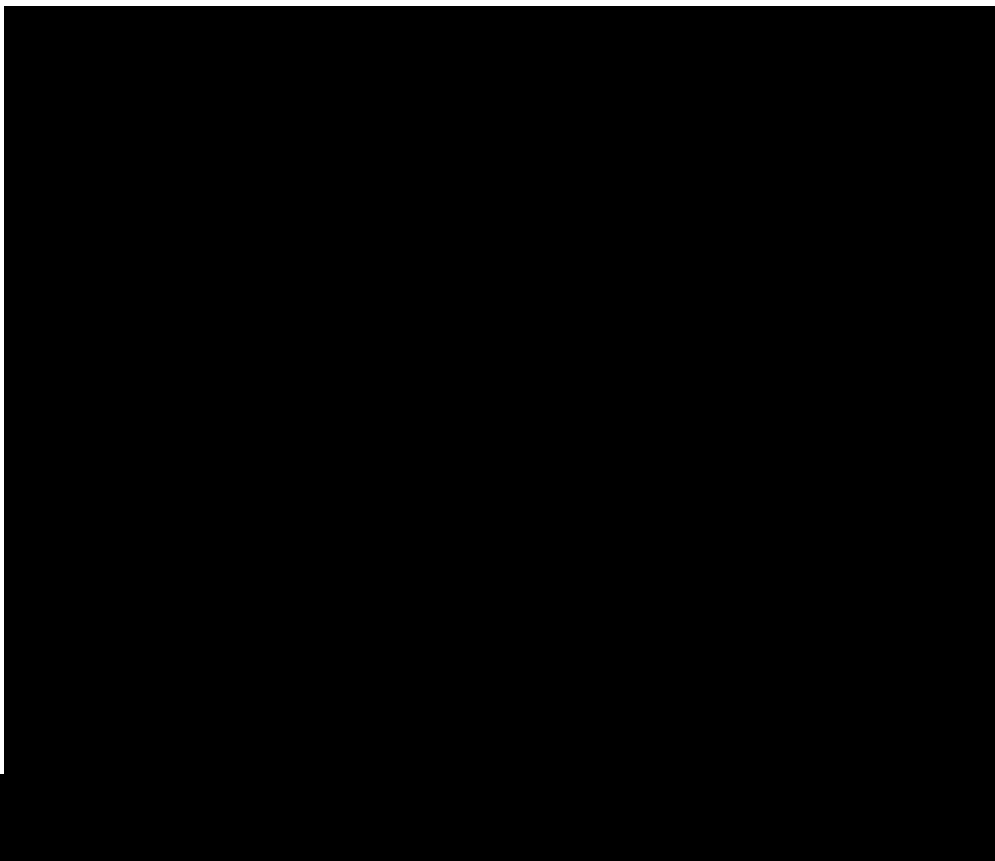


図5 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2017年2月14日データカットオフ）

また、日本人集団における治験責任医師判定による PFS の最終解析（2017 年 2 月 14 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 35 及び図 6 のとおりであった。

表 35 日本人集団における PFS の最終解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2017 年 2 月 14 日データカットオフ）

	本薬/フルベストラント群	プラセボ/フルベストラント群
例数	64	31
イベント数 (%)	30 (46.9)	23 (74.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.2 [12.2, NR]	14.3 [10.3, 19.2]
ハザード比 [95%CI] *	0.67 [0.38, 1.19]	

*：疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、その他）、内分泌療法の前治療数（1、2）を層別因子とした層別 Cox 回帰

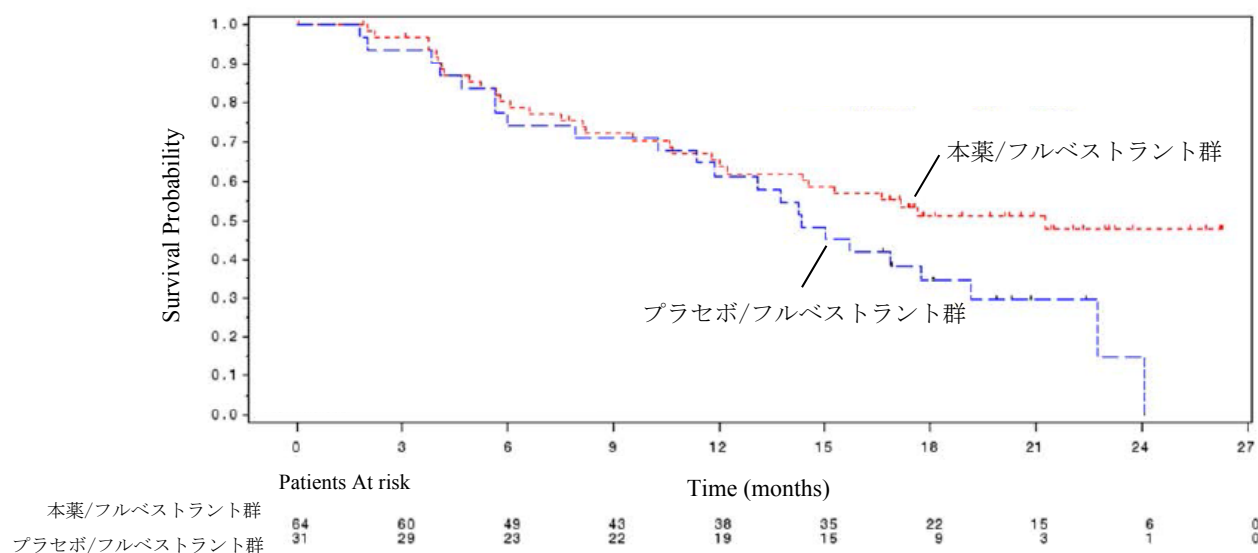


図 6 日本人患者における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT 集団、2017 年 2 月 14 日データカットオフ）

②MONARCH 3 試験：

主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ/NSAI 群に対する本薬/NSAI 群での優越性が示された（7.1.3.2 参照）。

副次評価項目とされた OS について、ITT 集団における OS の中間解析（2017 年 1 月 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 36 及び図 7 のとおりであった。なお、PFS において統計学的に有意差が認められた場合に OS についても検定することとされ、ITT 集団及び内臓転移のある患者集団に対する検定の有意水準（片側）を 0.020 及び 0.005 と設定した上で、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

表 36 OS の中間解析結果（ITT 集団、2017 年 1 月 日データカットオフ）

	本薬/NSAI 群	プラセボ/NSAI 群
例数		
イベント数 (%)		
中央値 [95%CI] (カ月)		
ハザード比 [95%CI] *1		
p 値 (片側) *2		

*1：疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、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の治療歴あり、アロマターゼ阻害剤以外の内分泌療法の治療歴あり、内分泌治療法の治療歴なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、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の治療歴あり、アロマターゼ阻害剤以外の内分泌療法の治療歴あり、内分泌治療法の治療歴なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.000000004

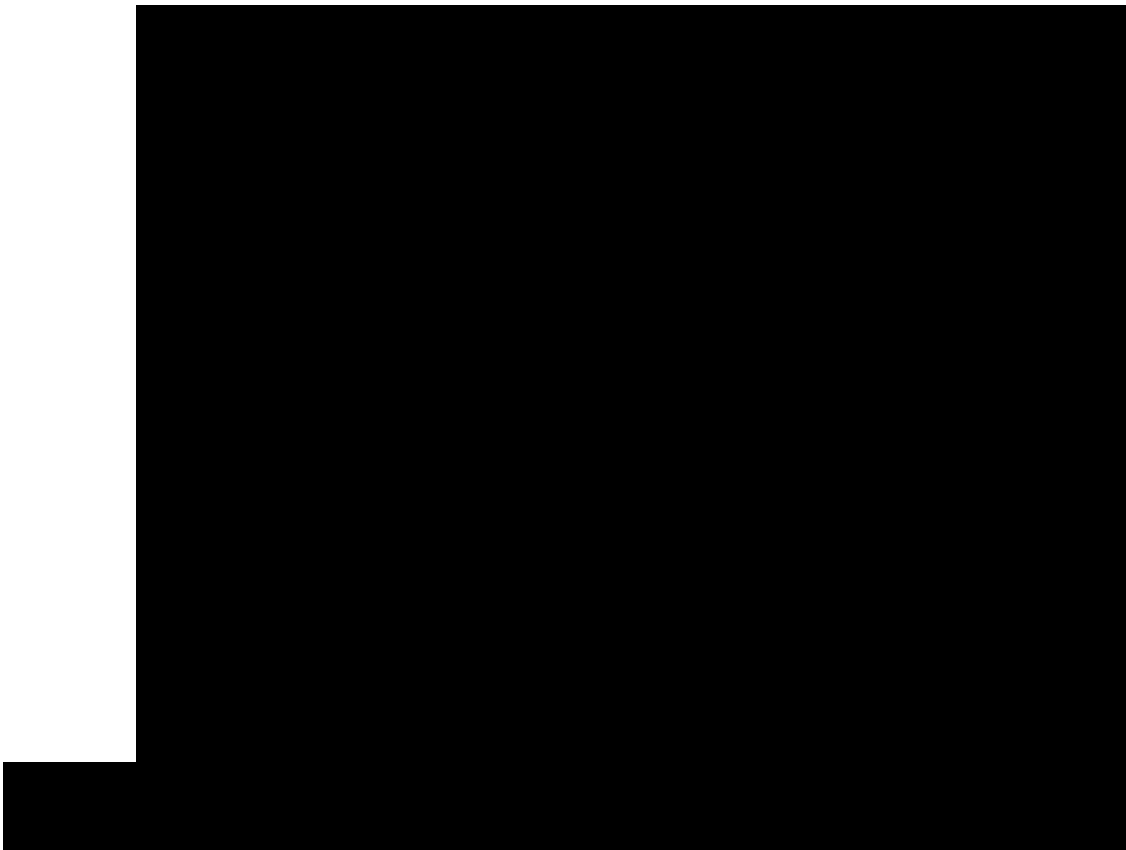


図7 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2017年1月 日データカットオフ）

また、日本人集団における PFS の中間解析（2017 年 1 月 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 37 及び図 8 のとおりであった。

表 37 日本人集団における PFS の中間解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2017 年 1 月 日データカットオフ）

	本薬/NSAI 群	プラセボ/NSAI 群
例数	38	15
イベント数 (%)	10 (26.3)	8 (53.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NR [NR, NR]	14.9 [5.4, NR]
ハザード比 [95%CI] *1	0.42 [0.15, 1.15]	

*1：疾患の性質（内臓転移を有する、骨転移のみを有する、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の治療歴あり、アロマターゼ阻害剤以外の内分泌療法の治療歴あり、内分泌療法の治療歴なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰

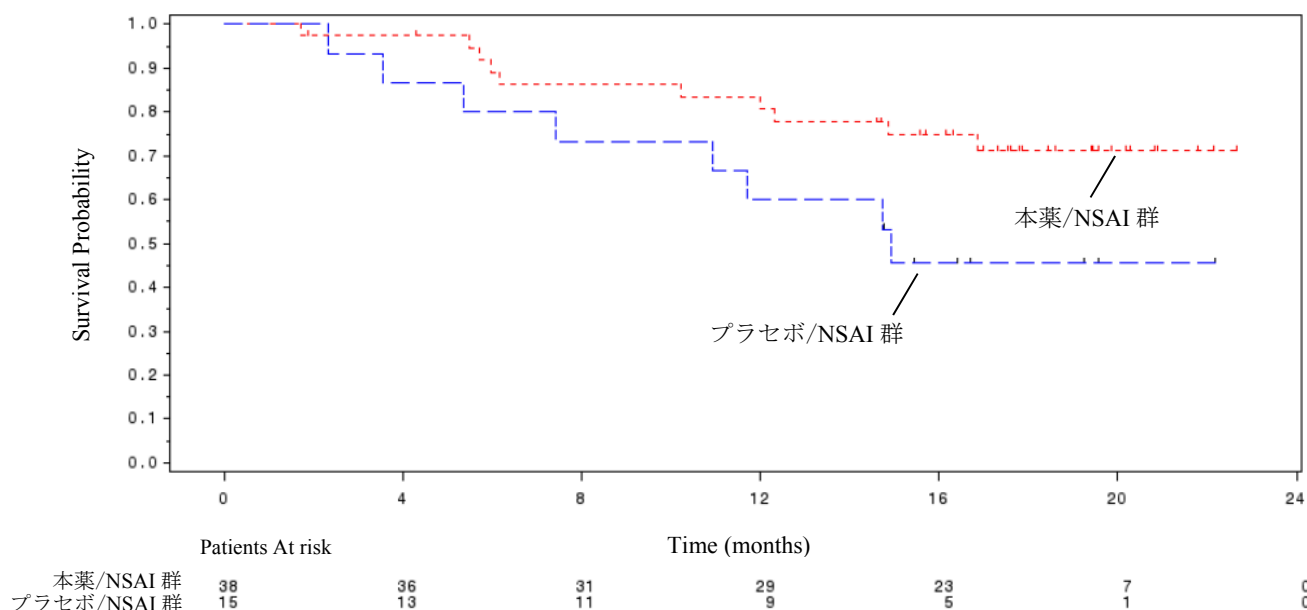


図 8 日本人患者における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、ITT 集団、2017 年 1 月 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬と内分泌療法剤との併用投与の有効性は示されたと判断した。

- MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られた延長効果の大きさは臨床的に意義がある結果であったこと。
- MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、対照群と比較して本薬群で OS が短縮される傾向は認められなかったこと。
- MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の日本人集団の PFS の解析結果について、全体集団と同様の結果が得られたこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、消化管障害、骨髄抑制、肝機能障害及び ILD であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における安全性の概要は表 38 のとおりであった。

表 38 安全性の概要 (MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験)

	例数 (%)				
	MONARCH 2 試験		MONARCH 3 試験		
	安全性解析対象集団*1 本薬/ フルベストラント群 441 例	安全性解析対象集団 (150) 本薬/ フルベストラント群 320 例	プラセボ/ フルベストラント群 223 例	本薬/ NSAI 群*2 327 例	プラセボ/ NSAI 群 161 例
全有害事象	435 (98.6)	315 (98.4)	199 (89.2)	322 (98.5)	145 (90.1)
Grade 3 以上の有害事象	276 (62.6)	190 (59.4)	53 (23.8)	188 (57.5)	37 (23.0)
死亡に至った有害事象	9 (2.0)	7 (2.2)	2 (0.9)	8 (2.4)	2 (1.2)
重篤な有害事象	99 (22.4)	70 (21.9)	24 (10.8)	90 (27.5)	24 (14.9)
投与中止に至った有害事象					
本薬又はプラセボ	33 (7.5)	22 (6.9)	0	25 (7.6)	0
フルベストラント	0	0	0	—	—
NSAI	—	—	—	0	0
休薬に至った有害事象					
本薬又はプラセボ	229 (51.9)	154 (48.1)	26 (11.7)	184 (56.3)	31 (19.3)
フルベストラント	4 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.4)	—	—
NSAI	—	—	—	68 (20.8)	14 (8.7)
減量に至った有害事象*3					
本薬又はプラセボ	189 (42.9)	121 (37.8)	3 (1.3)	142 (43.4)	10 (6.2)
フルベストラント	3 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.4)	—	—

—：該当なし、*1：本薬を 150 又は 200 mg BID で投与開始された集団、*2：本薬は 150 mg BID で投与開始された、*3：NSAI の減量基準は設定されなかった。

MONARCH 2 試験の安全性解析対象集団において、プラセボ/フルベストラント群と比較して、本薬/フルベストラント群で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（本薬/フルベストラント群：381 例（86.4%）、プラセボ/フルベストラント群：55 例（24.7%）、以下、同順）、好中球数減少（203 例（46.0%）、9 例（4.0%））、悪心（199 例（45.1%）、51 例（22.9%））、貧血（128 例（29.0%）、8 例（3.6%））及び白血球数減少（125 例（28.3%）、4 例（1.8%））であった。5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（117 例（26.5%）、4 例（1.8%））、下痢（59 例（13.4%）、1 例（0.4%））、白血球数減少（39 例（8.8%）、0 例）及び貧血（32 例（7.3%）、2 例（0.9%））であった。2%以上高かった休薬に至った有害事象は、下痢（83 例（18.8%）、0 例）、好中球数減少（72 例（16.3%）、1 例（0.4%））、貧血（17 例（3.9%）、0 例）、ALT 増加（14 例（3.2%）、1 例（0.4%））、疲労（11 例（2.5%）、0 例）、白血球数減少（11 例（2.5%）、0 例）及び血小板数減少（9 例（2.0%）、0 例）であった。2%以上高かった減量に至った有害事象は、下痢（83 例（18.8%）、1 例（0.4%））、好中球数減少（44 例（10.0%）、0 例）及び悪心（14 例（3.2%）、1 例（0.4%））であった。2%以上高かった投与中止に至った有害事象は下痢（13 例（2.9%）、0 例）であり、2%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

MONARCH 2 試験において、プラセボ/フルベストラント群と比較して、安全性解析対象集団（150）の本薬/フルベストラント群で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（本薬/フルベストラント群：267 例（83.4%）、プラセボ/フルベストラント群：55 例（24.7%）、以下、同順）、好中球数減少（137 例（42.8%）、9 例（4.0%））、貧血（87 例（27.2%）、8 例（3.6%））及び白血球数減少（83 例（25.9%）、4 例（1.8%））であった。5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（76 例（23.8%）、4 例（1.8%））、下痢（36 例（11.3%）、1 例（0.4%））、白血球数減少（28 例（8.8%）、

0 例) 及び貧血 (20 例 (6.3%)、2 例 (0.9%)) であった。2%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球数減少 (48 例 (15.0%)、1 例 (0.4%))、下痢 (47 例 (14.7%)、0 例)、ALT 増加 (11 例 (3.4%)、1 例 (0.4%))、貧血 (10 例 (3.1%)、0 例)、疲労 (9 例 (2.8%)、0 例) 及び白血球数減少 (8 例 (2.5%)、0 例) であった。2%以上高かった減量に至った有害事象は、下痢 (45 例 (14.1%)、1 例 (0.4%))、好中球数減少 (28 例 (8.8%)、0 例)、悪心 (9 例 (2.8%)、1 例 (0.4%)) 及び疲労 (7 例 (2.2%)、0 例) であった。2%以上高かった重篤な有害事象は、下痢 (7 例 (2.2%)、0 例) であった。また、2%以上高かった投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

MONARCH 3 試験において、プラセボ/NSAI 群と比較して、本薬/NSAI 群で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (本薬/NSAI 群 : 266 例 (81.3%)、プラセボ/NSAI 群 : 48 例 (29.8%)、以下、同順)、好中球数減少 (135 例 (41.3%)、3 例 (1.9%)) 及び貧血 (92 例 (28.1%)、8 例 (5.0%)) であった。5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (69 例 (21.1%)、2 例 (1.2%))、下痢 (31 例 (9.5%)、2 例 (1.2%)) 及び白血球数減少 (25 例 (7.6%)、1 例 (0.6%)) であった。2%以上高かった重篤な有害事象は、肺感染 (9 例 (2.8%)、0 例) であった。2%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球数減少 (51 例 (15.6%)、1 例 (0.6%))、下痢 (50 例 (15.3%)、3 例 (1.9%))、貧血 (13 例 (4.0%)、1 例 (0.6%))、悪心 (9 例 (2.8%)、1 例 (0.6%))、嘔吐 (8 例 (2.4%)、0 例) 及び腹痛 (7 例 (2.1%)、0 例) であった。2%以上高かった減量に至った有害事象は、下痢 (42 例 (12.8%)、3 例 (1.9%))、好中球数減少 (37 例 (11.3%)、1 例 (0.6%))、貧血 (10 例 (3.1%)、0 例) 及び血中クレアチニン増加 (8 例 (2.4%)、0 例) であった。また、2%以上高かった投与中止及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、プラセボ/フルベストラント群又はプラセボ/NSAI 群と比較して本薬/フルベストラント群又は本薬/NSAI で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象が認められたものの、大部分が Grade 2 以下であり本薬の休薬・減量等により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬及び併用する内分泌療法剤の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬と内分泌療法剤との併用投与は忍容可能と判断した。

また、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、プラセボ/フルベストラント群又はプラセボ/NSAI 群と比較して本薬/フルベストラント群又は本薬/NSAI 群で発現率が高かった事象に関しては本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において本薬 150 mg を BID で投与された患者の成績を基に、それぞれ以下のように説明している。

MONARCH 2 試験の安全性解析対象集団 (150) の本薬/フルベストラント群における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 39 のとおりであった。

表 39 安全性の概要 (MONARCH 2 試験、安全性解析対象集団 (150) の本薬/フルベストラント群)

	例数 (%)	
	日本人患者 43 例	外国人患者 277 例
全有害事象	43 (100)	272 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	31 (72.1)	159 (57.4)
死亡に至った有害事象	0	7 (2.5)
重篤な有害事象	4 (9.3)	66 (23.8)
投与中止に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	6 (14.0)	16 (5.8)
フルベストラント	0	0
休薬に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	34 (79.1)	120 (43.3)
フルベストラント	0	2 (0.7)
減量に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	21 (48.8)	100 (36.1)
フルベストラント	0	2 (0.7)

MONARCH 2 試験の安全性解析対象集団 (150) の本薬/フルベストラント群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球数減少 (34 例 (79.1%)、103 例 (37.2%))、白血球数減少 (28 例 (65.1%)、55 例 (19.9%))、貧血 (21 例 (48.8%)、66 例 (23.8%))、ALT 増加 (15 例 (34.9%)、24 例 (8.7%))、AST 増加 (14 例 (32.6%)、25 例 (9.0%))、血中クレアチニン増加 (13 例 (30.2%)、24 例 (8.7%))、血小板数減少 (13 例 (30.2%)、25 例 (9.0%)) 及び口内炎 (13 例 (30.2%)、28 例 (10.1%)) であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (18 例 (41.9%)、58 例 (20.9%))、白血球数減少 (10 例 (23.3%)、18 例 (6.5%))、ALT 増加 (6 例 (14.0%)、7 例 (2.5%)) 及び AST 増加 (4 例 (9.3%)、2 例 (0.7%)) であった。5%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、MONARCH 3 試験の本薬/NSAI 群における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 40 のとおりであった。

表 40 安全性の概要 (MONARCH 3 試験、本薬/NSAI 群)

	例数 (%)	
	日本人患者 38 例	外国人患者 289 例
全有害事象	38 (100)	284 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	25 (65.8)	163 (56.4)
死亡に至った有害事象	0	8 (2.8)
重篤な有害事象	5 (13.2)	85 (29.4)
投与中止に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	2 (5.3)	23 (8.0)
NSAI	0	0
休薬に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	23 (60.5)	161 (55.7)
NSAI	10 (26.3)	58 (20.1)
減量に至った有害事象*		
本薬又はプラセボ	21 (55.3)	121 (41.9)

* : NSAI の減量基準は設定されなかった。

MONARCH 3 試験の本薬/NSAI 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球数減少 (26 例 (68.4%)、109 例 (37.7%)、以下、同順)、白血球数減少 (21 例 (55.3%)、47 例 (16.3%))、AST 増加 (19 例 (50.0%)、29 例 (10.0%))、ALT

増加（18 例（47.4%）、33 例（11.4%））及び味覚異常（11 例（28.9%）、19 例（6.6%））、であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加（9 例（23.7%）、11 例（3.8%））、白血球数減少（7 例（18.4%）、18 例（6.2%））及び AST 増加（5 例（13.2%）、6 例（2.1%））であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった骨髄抑制、肝機能障害等の発現には注意が必要であり、当該事象の発現状況について、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における安全性の結果を基に、対照群と比較して本薬群で発現率の高かった有害事象等に着目して検討を行った。

なお、本薬の申請用法・用量は 150 mg BID であることから、MONARCH 2 試験に関しては安全性解析対象集団（150）に関して記載した。

7.R.3.3 消化管障害について

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA PT の「下痢」、「悪心」、「腹痛」、「嘔吐」、「脱水」、「口内炎」、「便秘」、「消化器痛」及び「消化不良」に該当する事象を集計した。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における消化管障害の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 消化管障害の発現状況（MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験）

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)							
	MONARCH 2 試験				MONARCH 3 試験			
	本薬/ フルベストラント群 320 例		プラセボ/ フルベストラント群 223 例		本薬/ NSAI 群 327 例		プラセボ/ NSAI 群 161 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	288 (90.0)	47 (14.7)	123 (55.2)	9 (4.0)	289 (88.4)	42 (12.8)	87 (54.0)	6 (3.7)
下痢	267 (83.4)	36 (11.3)	55 (24.7)	1 (0.4)	266 (81.3)	31 (9.5)	48 (29.8)	2 (1.2)
悪心	131 (40.9)	5 (1.6)	51 (22.9)	2 (0.9)	126 (38.5)	3 (0.9)	32 (19.9)	2 (1.2)
腹痛	79 (24.7)	4 (1.3)	25 (11.2)	2 (0.9)	66 (20.2)	4 (1.2)	13 (8.1)	2 (1.2)
嘔吐	69 (21.6)	2 (0.6)	23 (10.3)	4 (1.8)	93 (28.4)	4 (1.2)	19 (11.8)	3 (1.9)
口内炎	41 (12.8)	1 (0.3)	23 (10.3)	0	37 (11.3)	0	17 (10.6)	0
便秘	41 (12.8)	2 (0.6)	30 (13.5)	1 (0.4)	52 (15.9)	2 (0.6)	20 (12.4)	0
消化不良	20 (6.3)	0	10 (4.5)	0	25 (7.6)	0	3 (1.9)	0
脱水	9 (2.8)	3 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	11 (3.4)	5 (1.5)	4 (2.5)	0
消化器痛	5 (1.6)	0	2 (0.9)	0	13 (4.0)	0	2 (1.2)	0

MONARCH 2 試験において、死亡に至った消化管障害は認められなかった。重篤な消化管障害は本薬/フルベストラント群で 13/320 例（4.1%：下痢 7 例、腹痛 4 例、悪心 3 例、脱水及び嘔吐各 2 例（重複あり））、プラセボ/フルベストラント群で 3/223 例（1.3%：悪心、腹痛及び脱水各 1 例）に認められた。うち、本薬/フルベストラント群の下痢 6 例、脱水、悪心及び嘔吐各 2 例、腹痛 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は本薬/フルベストラント群で 6/320 例（1.9%：

下痢 5 例、悪心 1 例) に認められ、プラセボ/フルベストラント群では認められなかった。本薬又はプラセボの休薬に至った消化管障害は本薬/フルベストラント群で 60/320 例 (18.8%: 下痢 47 例、悪心 10 例、嘔吐 3 例、腹痛及び口内炎各 2 例、脱水及び消化不良各 1 例 (重複あり))、プラセボ/フルベストラント群で 8/223 例 (3.6%: 悪心 4 例、嘔吐 3 例、腹痛 2 例 (重複あり)) に認められた。本薬又はプラセボの減量に至った消化管障害は本薬/フルベストラント群で 58/320 例 (18.1%: 下痢 45 例、悪心 9 例、嘔吐 3 例、腹痛 2 例、口内炎 1 例 (重複あり))、プラセボ/フルベストラント群で 2/223 例 (0.9%: 下痢及び悪心各 1 例) に認められた。

MONARCH 3 試験において、死亡に至った消化管障害は認められなかった。重篤な消化管障害は本薬/NSAI 群で 8/327 例 (2.4%: 下痢 5 例、脱水 4 例、嘔吐 2 例、悪心及び便秘各 1 例 (重複あり))、プラセボ/NSAI 群で 4/161 例 (2.5%: 嘔吐及び脱水各 2 例、腹痛 1 例 (重複あり)) に認められた。うち、本薬/NSAI 群の下痢 5 例、脱水 4 例、嘔吐 2 例、悪心 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は本薬/NSAI 群で 12/327 例 (3.7%: 下痢 6 例、悪心 5 例、腹痛、脱水及び口内炎各 1 例) に認められ、プラセボ/NSAI 群では認められなかった。本薬又はプラセボの休薬に至った消化管障害は本薬/NSAI 群で 72/327 例 (22.0%: 下痢 50 例、悪心 9 例、嘔吐 8 例、腹痛 7 例、脱水 2 例、口内炎及び消化器痛各 1 例 (重複あり))、プラセボ/NSAI 群で 4/161 例 (2.5%: 下痢 3 例、悪心 1 例) に認められた。本薬又はプラセボの減量に至った消化管障害は本薬/NSAI 群で 53/327 例 (16.2%: 下痢 42 例、悪心 6 例、腹痛及び嘔吐各 3 例、脱水及び口内炎各 1 例 (重複あり))、プラセボ/NSAI 群で 4/161 例 (2.5%: 下痢 3 例、悪心 1 例) に認められた。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の本薬群における、消化管障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 6 (1~410) 日及び 7 (1~469) 日であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、対照群と比較して本薬群において消化管障害の発現率が高く、下痢等の重篤な消化管障害が認められていることから、本薬投与に際しては消化管障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管障害の発現状況、下痢が発現した際の対応等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 骨髄抑制について

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA PT の「好中球減少症」、「好中球数減少」、「貧血」、「赤血球数減少」、「血小板減少症」、「血小板数減少」、「白血球数減少」、「白血球減少症」、「リンパ球数減少」、「リンパ球減少症」及び「発熱性好中球減少症」に該当する事象を集計した。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における骨髄抑制の発現状況は表 42 のとおりであった。

表 42 骨髄抑制の発現状況 (MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)							
	MONARCH 2 試験				MONARCH 3 試験			
	本薬/ フルベストラント群 320 例		プラセボ/ フルベストラント群 223 例		本薬/ NSAI 群 327 例		プラセボ/ NSAI 群 161 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	176 (55.0)	99 (30.9)	18 (8.1)	6 (2.7)	180 (55.0)	92 (28.1)	19 (11.8)	4 (2.5)
好中球数減少	137 (42.8)	76 (23.8)	9 (4.0)	4 (1.8)	135 (41.3)	69 (21.1)	3 (1.9)	2 (1.2)
貧血	87 (27.2)	20 (6.3)	8 (3.6)	2 (0.9)	92 (28.1)	19 (5.8)	8 (5.0)	2 (1.2)
白血球数減少	83 (25.9)	28 (8.8)	4 (1.8)	0	68 (20.8)	25 (7.6)	4 (2.5)	1 (0.6)
血小板数減少	38 (11.9)	7 (2.2)	6 (2.7)	1 (0.4)	34 (10.4)	9 (2.8)	3 (1.9)	1 (0.6)
リンパ球数減少	23 (7.2)	8 (2.5)	1 (0.4)	0	23 (7.0)	8 (2.4)	4 (2.5)	0
発熱性好中球減少症	5 (1.6)	4 (1.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
赤血球数減少	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0

MONARCH 2 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は本薬/フルベストラント群で 7/320 例 (2.2% : 貧血 4 例、発熱性好中球減少症 2 例、好中球数減少 1 例)、プラセボ/フルベストラント群で 1/223 例 (0.4% : 好中球数減少 1 例) に認められた。うち、本薬/フルベストラント群の発熱性好中球減少症 2 例、貧血及び好中球数減少各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は本薬/フルベストラント群で 5/320 例 (1.6% : 好中球数減少 3 例、貧血及び白血球数減少各 1 例) に認められ、プラセボ/フルベストラント群では認められなかった。本薬又はプラセボの休薬に至った骨髄抑制は本薬/フルベストラント群で 63/320 例 (19.7% : 好中球数減少 48 例、貧血 10 例、白血球数減少 8 例、血小板数減少 6 例、リンパ球数減少 2 例、発熱性好中球減少症 1 例 (重複あり))、プラセボ/フルベストラント群で 1/223 例 (0.4% : 好中球数減少 1 例) に認められた。本薬又はプラセボの減量に至った骨髄抑制は本薬/フルベストラント群で 41/320 例 (12.8% : 好中球数減少 28 例、白血球数減少 6 例、貧血 5 例、血小板数減少 3 例、リンパ球数減少及び発熱性好中球減少症各 1 例 (重複あり)) に認められ、プラセボ/フルベストラント群では認められなかった。

MONARCH 3 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は本薬/NSAI 群で 6/327 例 (1.8% : 貧血 5 例、好中球数減少 2 例 (重複あり)) に認められ、プラセボ/NSAI 群では認められなかった。うち、本薬/NSAI 群の貧血 5 例、好中球数減少 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は本薬/NSAI 群で 10/327 例 (3.1% : 好中球数減少 6 例、貧血 2 例、血小板数減少及びリンパ球数減少各 1 例) に認められ、プラセボ/NSAI 群では認められなかった。本薬又はプラセボの休薬に至った骨髄抑制は本薬/NSAI 群で 71/327 例 (21.7% : 好中球数減少 51 例、貧血 13 例、白血球数減少 5 例、リンパ球数減少及び血小板数減少各 4 例、リンパ球減少症 1 例 (重複あり))、プラセボ/NSAI 群で 2/161 例 (1.2% : 好中球数減少及び貧血各 1 例) に認められた。本薬又はプラセボの減量に至った骨髄抑制は本薬/NSAI 群で 55/327 例 (16.8% : 好中球数減少 37 例、貧血 10 例、白血球数減少 6 例、リンパ球数減少及び血小板数減少各 2 例、リンパ球減少症 1 例 (重複あり))、プラセボ/NSAI 群で 1/161 例 (0.6% : 好中球数減少 1 例) に認められた。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の本薬群における、骨髄抑制の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 29 (1~589) 日及び 30 (1~624) 日であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、対照群と比較して本薬群において骨髄抑制の発現率が高く、重篤な骨髄抑制が認められていることから、本薬投与に際しては骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、本薬の投与に際しては定期的に血液検査を行うこと、臨床試験における骨髄抑制の発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 肝機能障害について

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA PT の「AST 増加」、「ALT 増加」、「血中ビリルビン増加」及び「血中 ALP 増加」並びに MedDRA SMQ の「薬物性肝障害に含まれる事象」に該当する事象を集計した。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における肝機能障害の発現状況は表 43 のとおりであった。

表 43 肝機能障害の発現状況 (MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)							
	MONARCH 2 試験				MONARCH 3 試験			
	本薬 150 mg/ フルベストラント群 320 例		プラセボ/ フルベストラント群 223 例		本薬/ NSAI 群 327 例		プラセボ/ NSAI 群 161 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	58 (18.1)	25 (7.8)	22 (9.9)	8 (3.6)	76 (23.2)	28 (8.6)	20 (12.4)	4 (2.5)
ALT 増加	39 (12.2)	13 (4.1)	12 (5.4)	4 (1.8)	51 (15.6)	20 (6.1)	11 (6.8)	3 (1.9)
AST 増加	39 (12.2)	6 (1.9)	15 (6.7)	6 (2.7)	48 (14.7)	11 (3.4)	12 (7.5)	2 (1.2)
血中 ALP 増加	12 (3.8)	4 (1.3)	7 (3.1)	0	15 (4.6)	2 (0.6)	5 (3.1)	1 (1.6)
GGT 増加	11 (3.4)	7 (2.2)	4 (1.8)	1 (0.4)	13 (4.0)	9 (2.8)	3 (1.9)	1 (1.6)
低アルブミン血症	5 (1.6)	0	0	0	6 (1.8)	0	1 (0.6)	0
血中ビリルビン増加	4 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.9)	0	5 (1.5)	1 (0.3)	2 (1.2)	0
腹水	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.3)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
国際標準比増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肝不全	0	0	0	0	0	0	0	0
肝病変	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肝臓痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
中毒性肝炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0

MONARCH 2 試験において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は本薬/フルベストラント群で 3/320 例 (0.9% : 肝機能異常、薬物性肝障害及び腹水各 1 例)、プラセボ/フルベストラント群で 1/223 例 (0.4% : 腹水 1 例) に認められた。うち、本薬/フルベストラント群の薬物性肝障害及び肝機能異常各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は本薬/フルベストラント群で 9/320 例 (2.8% : ALT 増加、AST 増加各 2 例、薬物性肝障害、血中 ALP 増加、GGT 増加、肝機能異常、肝病変各 1 例)、プラセボ/フルベストラント群で 2/223 例 (0.9% : ALT 増加及び AST 増加各 1 例) に認められた。本薬又はプラセボの休薬に至った肝機能障害は本薬/フルベストラント群で 16/320 例 (5.0% : ALT 増加 11 例、GGT 増加 3 例、AST 増加 2 例)、プラセボ/フルベストラント群で 4/223 例 (1.8% : AST 増加 2 例、ALT 増加及び腹水各 1 例) に認められた。本薬又はプラセボの減量に至った肝機能障害は本薬/フルベストラント群で 6/320 例 (1.9% : ALT 増加 3 例、AST 増加 2 例、GGT 増加 1 例) に認められ、プラセボ/フルベストラント群では認められなかった。

MONARCH 3 試験において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は本薬/NSAI 群で 2/327 例（0.6%：ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加及び中毒性肝炎各 1 例（重複あり））に認められ、プラセボ/NSAI 群では認められなかった。うち、本薬/NSAI 群の中毒性肝炎、ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は本薬/NSAI 群で 9/327 例（2.8%：ALT 増加 6 例、AST 増加 2 例、中毒性肝炎 1 例）に認められ、プラセボ/NSAI 群では認められなかった。本薬又はプラセボの休薬に至った肝機能障害は本薬/NSAI 群で 20/327 例（6.1%：ALT 増加 12 例、AST 増加 5 例、GGT 増加 2 例、肝機能異常 1 例）、プラセボ/NSAI 群で 4/161 例（2.5%：ALT 増加 3 例、GGT 増加 1 例）に認められた。本薬又はプラセボの減量に至った肝機能障害は本薬/NSAI 群で 10/327 例（3.1%：ALT 増加 7 例、GGT 増加 2 例、血中 ALP 増加 1 例）、プラセボ/NSAI 群で 1/161 例（0.6%：ALT 増加 1 例）に認められた。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の本薬群における、肝機能障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 57.5（1.0～617.0）日及び 57.0（1.0～624.0）日であった。

なお、本申請で提出されたすべての臨床試験において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

また、申請者は、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、本薬投与により重篤な肝機能障害を発現した患者の詳細は表 44 のとおりであった旨を説明している。

表 44 重篤な肝機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	転帰
MONARCH 2	6	女	腹水	3	307	なし	未回復
	3	女	薬剤性肝障害	3	44	あり	回復
	7	女	肝機能異常	3	43	あり	未回復
	7	女	肝機能異常	2	62	あり	回復
MONARCH 3	7	女	中毒性肝炎	3	6	あり	回復
	7	女	中毒性肝炎	3	21	あり	未回復
	7	女	ALT 増加	3	46	あり	回復
	7	女	AST 増加	3	46	あり	回復
	7	女	血中ビリルビン増加	3	46	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、対照群と比較して本薬群において肝機能障害の発現率が高く、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていることから、本薬投与に際しては肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、本薬の投与に際して定期的に肝機能検査を行うこと、臨床試験における肝機能障害の発現状況、発現時の対応等について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 ILD について

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患」に該当する事象を集計した。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における ILD の発現状況は表 45 のとおりであった。

表 45 ILD の発現状況 (MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)							
	MONARCH 2 試験				MONARCH 3 試験			
	本薬/ フルベストラント群 320 例		プラセボ/ フルベストラント群 223 例		本薬/ NSAI 群 327 例		プラセボ/ NSAI 群 161 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	7 (2.2)	2 (0.6)	1 (0.4)	0	11 (3.4)	2 (0.6)	1 (0.6)	0
肺臓炎	6 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	7 (2.1)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
サルコイドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肺線維症	0	0	0	0	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0

MONARCH 2 試験において、死亡に至った ILD は本薬/フルベストラント群で 1/320 例 (0.3% : 肺臓炎 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は本薬/フルベストラント群で 3/320 例 (0.9% : 肺臓炎 2 例、サルコイドーシス 1 例) に認められ、プラセボ/フルベストラント群では認められなかった。うち、本薬/フルベストラント群の肺臓炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は本薬/フルベストラント群で 1/320 例 (0.3% : 肺臓炎 1 例) に認められ、プラセボ/フルベストラント群では認められなかった。休薬及び減量に至った ILD は認められなかった。

MONARCH 3 試験において、死亡に至った ILD は本薬/NSAI 群で 1/327 例 (0.3% : 肺臓炎 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は本薬/NSAI 群で 4/327 例 (1.2% : 肺臓炎 3 例、肺線維症 1 例) に認められ、プラセボ/NSAI 群では認められなかった。うち、本薬/NSAI 群の肺臓炎 3 例、肺線維症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は本薬/NSAI 群で 4/327 例 (1.2% : 肺臓炎及び肺線維症各 2 例) に認められ、プラセボ/NSAI 群では認められなかった。本薬又はプラセボの休薬に至った ILD は本薬/NSAI 群で 2/327 例 (0.6% : 肺臓炎 2 例) に認められ、プラセボ/NSAI 群では認められなかった。本薬又はプラセボの減量に至った ILD は本薬/NSAI 群で 1/327 例 (0.3% : 肺臓炎 1 例) に認められ、プラセボ/NSAI 群では認められなかった。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の本薬群における、ILD の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 92 (55~352) 日及び 213 (87~448) 日であった。

また、申請者は、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、本薬投与により重篤又は死亡に至った ILD を発現した患者の詳細は表 46 のとおりであった旨を説明している。

表 46 重篤又は死亡に至った ILD を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	転帰
MONARCH 2	5	女		肺臓炎	4	82	あり	未回復
				肺臓炎	5	84	あり	死亡
	7	女		サルコイドーシス	3	92	なし	未回復
	7	女		肺臓炎	2	110	あり	回復
MONARCH 3	6	女		肺線維症	3	233	あり	回復
	7	女		肺臓炎	5	288	あり	死亡
	6	女		肺臓炎	2	100	あり	回復
	5	女		肺臓炎	2	211	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、ILD の発現例数は限られているものの、本薬との因果関係が否定されない死亡及び重篤な ILD が認められていることから、本薬投与に際しては ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 静脈血栓塞栓症について

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症として、MedDRA PT の「深部静脈塞栓症」、「肺塞栓症」、「鎖骨下静脈血栓症」、「表在性血栓性静脈炎」、「血栓症」、「骨盤静脈血栓症」、「呼吸不全⁴⁵⁾」及び「塞栓症⁴⁶⁾」に該当する事象を含めた。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における静脈血栓塞栓症の発現状況は表 47 のとおりであった。

表 47 静脈血栓塞栓症の発現状況 (MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)							
	MONARCH 2 試験				MONARCH 3 試験			
	本薬/ フルベストラント群 320 例		プラセボ/ フルベストラント群 223 例		本薬/ NSAI 群 327 例		プラセボ/ NSAI 群 161 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	16 (5.0)	8 (2.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	16 (4.9)	10 (3.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
塞栓症	14 (4.4)	8 (2.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	14 (4.3)	8 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血栓症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

MONARCH 2 試験において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は本薬/フルベストラント群で 6/320 例 (1.9% : 塞栓症 6 例)、プラセボ/フルベストラント群で 1/223 例 (0.4% : 塞栓症 1 例) に認められた。うち、本薬/フルベストラント群の塞栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った静脈血栓塞栓症は本薬/フルベストラント群で 2/320 例 (0.6% : 塞栓症 2 例) に認められ、プラセボ/フルベストラント群では認められなかった。本薬又はプラセボの休薬に至った静脈血栓塞栓症は本薬/フルベストラント群で 2/320 例 (0.6% : 塞栓症 2 例) に認められ、プラセボ/フルベストラント群では認められなかった。減量に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

MONARCH 3 試験において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は本薬/NSAI 群で 3/327 例 (0.9% : 塞栓症 2 例、呼吸不全 1 例) に認められ、うち、呼吸不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は本薬/NSAI 群で 9/327 例 (2.8% : 塞栓症 7 例、骨盤静脈血栓症及び呼吸不全各 1 例)、プラセボ/NSAI 群で 1/161 例 (0.6% : 塞栓症 1 例) に認められた。うち、本薬/NSAI 群の塞栓症及び呼吸不全各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った静脈血栓塞栓症は本薬/NSAI 群で 4/327 例 (1.2% : 塞栓症 3 例、呼吸不全 1 例) に認められ、プラセボ/NSAI 群では認め

⁴⁵⁾ 呼吸不全として集計されたが、肺塞栓と考えられる患者であることから静脈血栓塞栓症として集計した。

⁴⁶⁾ 塞栓症として報告された事象のうち、動脈血栓症等の静脈血栓塞栓症に該当しない事象は除外された。

られなかった。休薬に至った静脈血栓塞栓症は本薬/NSAI 群で 4/327 例（1.2%：塞栓症 4 例）に認められ、プラセボ/NSAI 群では認められなかった。減量に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の本薬群における、静脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 65（14～379）日及び 72（30～284）日であった。

また、申請者は、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、本薬投与により死亡に至った静脈血栓塞栓症を発現した患者の詳細は表 48 のとおりであった旨を説明している。

表 48 死亡に至った静脈血栓塞栓症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	発現時期 (日 月)	治験薬との 因果関係
MONARCH 3	5	女	呼吸不全	5	40	あり
	6	女	塞栓症	5	32	なし
	7	女	塞栓症	5	48	なし

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、静脈血栓塞栓症の発現が認められているものの、本薬との因果関係が否定されない重篤又は死亡に至った静脈血栓塞栓症の発現例数が限られていることから、現時点で得られている情報に基づいて本薬投与との関連に関して明確に結論付けることは困難である。したがって、静脈血栓塞栓症について、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「手術不能又は再発乳癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬の手術の補助療法における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 HR 及び HER2 の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項に下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術前・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。

7.R.4.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、手術不能又は再発乳癌に対する本薬に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v.1.2018）：
 - HR 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の閉経後又は LH-RH アゴニスト等により卵巣機能が抑制された閉経前乳癌患者に対して、本薬とアロマターゼ阻害薬

との併用投与が強く推奨される。

- HR 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の閉経後又は LH-RH アゴニスト等により卵巣機能が抑制された閉経前乳癌患者に対して、本薬とフルベストラントとの併用投与が強く推奨される。
- 内分泌療法及び化学療法後に疾患進行した患者に対して本薬の単独投与が選択肢となる。

• 米国 NCI PDQ（2018 年 2 月 8 日版）：

本薬は HR 陽性かつ HER2 陰性であり、手術不能又は再発の乳癌患者に対して、本薬と内分泌療法との併用投与は治療選択肢の一つである。

機構は、手術不能又は再発乳癌における本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬と内分泌療法剤との併用投与の臨床的有用性が示された臨床試験は①MONARCH 2 試験及び②MONARCH 3 試験であり、本薬は、両試験の対象患者とされたそれぞれ下記①及び②に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、手術の補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、手術の補助療法における本薬の投与は推奨できないと考える。

- ① HR 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。
- ② HR 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。

以上より、添付文書の臨床成績の項に MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験に組み入れられた患者の詳細（HR 陽性、HER2 陰性、閉経状況等）を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」と設定した。

- 本薬の手術の補助療法における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 HR 及び HER2 の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

なお、本薬の投与対象となる HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬と同様に CDK4/6 阻害作用を有するパルボシクリブが既に本邦においても承認されているが、本薬とパルボシクリブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点で本薬との使い分けは不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本邦において乳癌に係る適応でこれまでに承認された抗悪性腫瘍剤の効能・効果では、投与対象が「HR 陽性」又は「HER2 陰性」である場合であっても、「HR 陽性」又は「HER2 陰性」は明記されていなかった。しかしながら、本薬と内分泌療法剤との併用投与の臨床的有用性が示された MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の対象患者はいずれも HR 陽性かつ HER2 陰性の患者であり、また、国内外の診療ガイドラインでは、乳癌の治療体系が、HR 及び HER2 が陽性か陰性かによって明確に区別され、HR 及び HER2 の発現状況別の治療体系が医療現場において広く受け入れられていること等を考慮すると、本薬の投与対象が HR 陽性かつ HER2 陰性の患者であることについても本薬の効能・効果において明確にすることが適切であると判断した。

以上より、本薬の効能・効果を「HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

なお、効能・効果に関連する使用上の注意の項で申請時に設定されていた本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない旨については、国内診療ガイドラインでも「補助」という表現が使用されていないこと等から（「平成 30 年 5 月 11 日付け審査報告書 リンパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）、下記のように記載整備した上で注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬の術前・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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「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。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について。
- 本薬と併用する内分泌療法剤等は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択を行うこと。
- 併用する他の内分泌療法剤の添付文書を熟読すること。

機構は、「6.R.1 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「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。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について。
- 重度の肝機能障害のある患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び併用投与する内分泌療法剤について

申請者は、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記①及び②を踏まえ、本薬の用法・用量を「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。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

①本薬の用法・用量：

下記の臨床試験成績等を基に本薬の用法・用量を「1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与する」と設定し、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、それぞれフルベストラントとの併用及びレトロゾール又はアナストロゾールとの併用で本薬 150 mg BID 投与の臨床的有用性が示された（7.1.3.1 及び 7.1.3.2 参照）。

- 海外第 I 相試験（JPBA 試験）の用量漸増パートにおいて、本薬の MTD は 200 mg BID とされたこと（7.1.4.1 参照）に加え、乳癌患者を対象としたパート G において本薬 200 mg BID とフルベストラントとの併用投与の安全性が確認されたことから、当初、MONARCH 2 試験では本薬 200 mg BID が開始用量として設定された。しかしながら、下痢等により試験開始早期に本薬の休薬及び減量が必要な患者が多く認められたことから、JPBA 試験及び JPBH 試験等で得られた安全性情報を基に MONARCH 2 試験の本薬の開始用量を 150 mg に減量することとされた。

②本薬と併用投与する内分泌療法剤：

下記の理由等を考慮すると、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬と併用投与する内分泌療法剤として、エキセメスタン及びタモキシフェンの投与も許容され则认为。

- 本薬の作用機序（3.R.1 参照）を考慮すると、フルベストラント、レトロゾール又はアナストロゾール以外の内分泌療法剤との併用でも本薬の効果が期待できると考えること。
- HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第 I b 相試験（JPBH 試験）において、本薬とタモキシフェン又はエキセメスタンとの併用した際に、それぞれ 3/8 例（37.5%）及び 6/10 例（60.0%）で奏効例が認められ、安全性について忍容可能であったこと（7.1.4.2 参照）。

ただし、本薬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 試験及び MONARCH 3 試験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り、その他の内分泌療法剤と本薬を併用投与した際の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、本薬の投与に際しては、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験で本薬と併用された薬剤を理解した上で、併用する内分泌療法剤を選択する旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬ががん化学療法に十分な知識と経験を有する医師により使用されることを考慮すると、上記の申請者の説明は概ね了承可能であり、本薬の用法・用量を、申請どおり「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。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.5.2 休薬・減量の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量の目安について、以下のように説明している。

MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験では、血液毒性、下痢、及び下痢を除く非血液毒性が発現した際の本薬の休薬・減量基準、及び副作用に対する具体的な治療が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が確認されたことから、当該基準の規定を基に下記の変更を加えた上で、副作用に対する具体的な本薬の休薬・減量の基準を目安として用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する予定である。

- 血液毒性については、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験では Grade 4 又は再発性の Grade 3

の血液毒性が発現した後に、本薬を再投与する際には必ず1段階減量することとしていた。しかしながら、個々の患者の状態に応じて医師により減量を行うか否かを判断できるよう、再投与する際には必要に応じて減量することと設定した。

- 下痢については、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験では本薬の休薬・減量の基準を設定していたが、両試験ではロペラミドの投与等により下痢の管理が可能であったことから、下痢が発現した際の本薬の休薬・減量の基準を設定しないこととした。
- 下痢を除く非血液毒性については、AST 増加及び ALT 増加は本薬投与に際して注意すべき事象であると考えられるため、医学専門家の意見を考慮し MONARCH 2 及び MONARCH 3 試験とは異なる休薬・減量の基準を設定した。また AST 増加及び ALT 増加以外の事象については、本薬ががん治療に十分な知識・経験を持つ医師により症状や重症度に応じて医師の判断で休薬・減量を行うことにより管理が可能と考え、設定しないこととした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮し、本薬の有効性及び安全性が確認された MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の設定を参考とした表 49 及び表 50 を本薬の休薬・減量等の目安として設定することが適切であると判断した。

- 血液毒性、並びに AST 増加及び ALT 増加に対する申請者から提示された基準について、当該基準を用いた際の本薬の臨床的有用性を確認した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で当該基準を設定することは適切ではないこと。
- MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、重篤な下痢の発現が認められていること(7.R.3.3)から、下痢が発現した際の本薬の休薬等の基準を設定する必要があること。
- 下痢を除く非血液毒性のうち、AST 増加及び ALT 増加以外の事象が発現した際の本薬の休薬等の基準についても MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の基準を目安として設定すべきであること。

表 49 減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	150 mg 1 日 2 回
一段階減量	100 mg 1 日 2 回
二段階減量	50 mg 1 日 2 回

表 50 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
血液毒性	Grade 1 又は 2	休薬又は減量は不要である。
	Grade 3 (初回発現)	Grade 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。
	Grade 3 (2 回目以降の発現) 又は 4	Grade 2 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。
	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 Grade 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。
下痢	Grade 1	休薬又は減量は不要である。
	Grade 2	24 時間以内に回復しない場合、Grade 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。
	症状が継続する又は減量せずに再開後に再発した Grade 2	Grade 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。
	入院を要する又は Grade 3 若しくは 4	Grade 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。
上記以外の副作用	症状が継続する又は再発の Grade 2 で、7 日以内にベースライン又は Grade 1 まで回復しない場合	ベースライン又は Grade 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。
	Grade 3 又は 4	ベースライン又は Grade 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。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、臨床試験における日本人患者において重篤な ILD の発現が認められていること等の理由から、当該事象について製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験 (JPBC 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各コホートで発現率が 50%以上の有害事象は、コホート 1 で白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、血中クレアチニン増加及び食欲減退各 2 例 (66.7%)、コホート 2 で下痢、AST 増加及び血中クレアチニン増加各 2 例 (66.7%)、コホート 3 で血中クレアチニン増加 5 例 (83.3%)、嘔吐、白血球数減少及び食欲減退各 4 例 (66.7%)、悪心及び味覚異常各 3 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象はコホート 2 で 2/3 例 (66.7%)、コホート 3 で 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート 2 で胆道感染、胃瘻及び肺感染各 1 例 (33.3%)、コホート 3 で癌疼痛、食欲減退及び深部静脈血栓症各 1 例 (16.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート 3 で 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 3 で悪心 1 例（16.7%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（MONARCH 2 試験）

有害事象は、本薬/フルベストラント群で 435/441 例（98.6%）、プラセボ/フルベストラント群で 199/223 例（89.2%）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、本薬/フルベストラント群で 420/441 例（95.2%）、プラセボ/フルベストラント群で 134/223 例（60.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 51 のとおりであった。

表 51 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 19.1)	例数 (%)			
	本薬/フルベストラント群 441 例		プラセボ/フルベストラント群 223 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	435 (98.6)	276 (62.6)	199 (89.2)	53 (23.8)
血液及びリンパ系障害				
貧血	128 (29.0)	32 (7.3)	8 (3.6)	2 (0.9)
胃腸障害				
下痢	381 (86.4)	59 (13.4)	55 (24.7)	1 (0.4)
悪心	199 (45.1)	12 (2.7)	51 (22.9)	2 (0.9)
腹痛	118 (26.8)	8 (1.8)	25 (11.2)	2 (0.9)
嘔吐	114 (25.9)	4 (0.9)	23 (10.3)	4 (1.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	176 (39.9)	12 (2.7)	60 (26.9)	1 (0.4)
臨床検査				
好中球数減少	203 (46.0)	117 (26.5)	9 (4.0)	4 (1.8)
白血球数減少	125 (28.3)	39 (8.8)	4 (1.8)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	117 (26.5)	5 (1.1)	27 (12.1)	2 (0.9)
神経系障害				
頭痛	89 (20.2)	3 (0.7)	34 (15.2)	1 (0.4)

重篤な有害事象は、本薬/フルベストラント群で 99/441 例（22.4%）、プラセボ/フルベストラント群で 24/223 例（10.8%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/フルベストラント群で塞栓症 9 例（2.0%）、肺感染及び下痢各 7 例（1.6%）、呼吸困難及び敗血症各 6 例（1.4%）、腹痛及び悪心各 5 例（1.1%）、肺臓炎及び貧血各 4 例（0.9%）、皮膚感染、骨折、脱水、胆嚢炎、発熱、創合併症及び血中クレアチニン増加各 3 例（0.7%）、プラセボ/フルベストラント群で胸水 5 例（2.2%）であった。このうち、本薬/フルベストラント群の下痢 6 例、悪心及び敗血症各 3 例、塞栓症、腹痛、脱水、呼吸困難及び肺臓炎各 2 例、肺感染、貧血、血中クレアチニン増加及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/フルベストラント群で 70/441 例（15.9%）、プラセボ/フルベストラント群で 7/223 例（3.1%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/フルベストラント群で下痢 13 例（2.9%）、好中球数減少 7 例（1.6%）、敗血症 4 例（0.9%）、ALT 増加 3 例（0.7%）であった。このうち、本薬/フルベストラント群の下痢 13 例、好中球数減少 7 例、敗血症及び ALT 増加各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験（MONARCH 3 試験）

有害事象は、本薬/NSAI 群で 322/327 例（98.5%）、プラセボ/NSAI 群で 145/161 例（90.1%）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、本薬/NSAI 群で 307/327 例（93.9%）、プラセボ/NSAI 群で 88/161 例（54.7%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 52 のとおりであった。

表 52 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 19.1)	例数 (%)			
	本薬/NSAI 群 327 例		プラセボ/NSAI 群 161 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	322 (98.5)	188 (57.5)	145 (90.1)	37 (23.0)
血液及びリンパ系障害				
貧血	92 (28.1)	19 (5.8)	8 (5.0)	2 (1.2)
胃腸障害				
下痢	266 (81.3)	31 (9.5)	48 (29.8)	2 (1.2)
悪心	126 (38.5)	3 (0.9)	32 (19.9)	2 (1.2)
嘔吐	93 (28.4)	4 (1.2)	19 (11.8)	3 (1.9)
腹痛	66 (20.2)	4 (1.2)	13 (8.1)	2 (1.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	131 (40.1)	6 (1.8)	51 (31.7)	0
臨床検査				
好中球数減少	135 (41.3)	69 (21.1)	3 (1.9)	2 (1.2)
白血球数減少	68 (20.8)	25 (7.6)	4 (2.5)	1 (0.6)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	80 (24.5)	4 (1.2)	15 (9.3)	1 (0.6)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	87 (26.6)	0	17 (10.6)	0

重篤な有害事象は、本薬/NSAI 群で 90/327 例（27.5%）、プラセボ/NSAI 群で 24/161 例（14.9%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/NSAI 群で肺感染 9 例（2.8%）、塞栓症 8 例（2.4%）、下痢及び貧血各 5 例（1.5%）、脱水及び急性腎障害各 4 例（1.2%）、尿路感染、呼吸困難、肺臓炎、股関節部骨折及び血中クレアチニン増加各 3 例（0.9%）であった。このうち、本薬/NSAI 群の下痢及び貧血各 5 例、脱水及び肺感染各 4 例、肺臓炎及び急性腎障害各 3 例、血中クレアチニン増加 2 例、塞栓症及び呼吸困難各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/NSAI 群で 64/327 例（19.6%）、プラセボ/NSAI 群で 4/161 例（2.5%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/NSAI 群で下痢、好中球数減少及び ALT 増加各 6 例（1.8%）、悪心及び肺感染各 5 例（1.5%）、血中クレアチニン増加及び塞栓症各 4 例（1.2%）、呼吸困難 3 例（0.9%）であった。このうち、本薬/NSAI 群の好中球数減少 6 例、下痢及び ALT 増加各 5 例、悪心 4 例、血中クレアチニン増加 3 例、肺感染 2 例、塞栓症及び呼吸困難各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅰ相試験（JPBA 試験）

有害事象はパート A で 33/33 例（100%）、パート B で 67/68 例（98.5%）、パート C で 16/17 例（94.1%）、パート D で 47/47 例（100%）、パート E で 26/26 例（100%）、パート F で 14/15 例（93.3%）、パート G で 19/19 例（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パート A で 27/33 例（81.8%）、パート B で 63/68 例（92.6%）、パート C で 12/17 例（70.6%）、パート D で 44/47 例（93.6%）、

パート E で 26/26 例 (100%)、パート F で 12/15 例 (80.0%)、パート G で 19/19 例 (100%) に認められた。各パートで発現率が 40%以上の有害事象は、パート A で下痢 18 例 (54.5%)、疲労 14 例 (42.4%)、パート B で下痢 43 例 (63.2%)、疲労 39 例 (57.4%)、悪心 35 例 (51.5%)、パート C で下痢 9 例 (52.9%)、パート D で下痢 36 例 (76.6%)、悪心 29 例 (61.7%)、疲労 24 例 (51.1%)、嘔吐 23 例 (48.9%)、パート E で下痢 22 例 (84.6%)、悪心 13 例 (50.0%)、パート F で疲労 8 例 (53.3%)、下痢及び悪心各 6 例 (40.0%)、パート G で下痢 17 例 (89.5%)、疲労 14 例 (73.7%)、悪心 13 例 (68.4%)、嘔吐 9 例 (47.4%) であった。

重篤な有害事象はパート A で 7/33 例 (21.2%)、パート B で 20/68 例 (29.4%)、パート C で 4/17 例 (23.5%)、パート D で 11/47 例 (23.4%)、パート E で 9/26 例 (34.6%)、パート F で 3/15 例 (20.0%)、パート G で 3/19 例 (15.8%) に認められた。各パートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、パート A で小腸閉塞及び肺感染各 2 例 (6.1%)、パート B で肺炎 3 例 (4.4%)、肺塞栓症 2 例 (2.9%)、パート C で痙攣 2 例 (11.8%)、パート D でウイルス性胃腸炎、肺炎、錯乱状態各 2 例 (4.3%) であった。このうち、パート D の錯乱状態 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はパート A で 1/33 例 (3.0%)、パート B で 1/68 (1.5%)、パート E で 1/26 例 (3.8%)、パート F で 1/15 例 (6.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、パート A で好中球減少症 1 例 (3.0%)、パート B で悪心 1 例 (1.5%)、パート E で心筋梗塞 1 例 (3.8%)、パート F で肺塞栓症 1 例 (6.7%) であった。このうち、パート A の好中球減少症 1 例、パート B の悪心 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (JPCC 試験)

7.3.5.1 パート A

有害事象は、50 mg カプセル剤投与時で 7/14 例 (50.0%)、150 mg 錠剤投与時で 6/14 例 (42.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、50 mg カプセル剤投与時で 4/14 例 (28.6%)、150 mg 錠剤投与時で 5/14 例 (35.7%) に認められた。各投与時で 3 例以上に認められた有害事象は、50 mg カプセル剤投与時で悪心 3 例 (21.4%)、150 mg 錠剤投与時で悪心 4 例 (28.6%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.5.2 パート B

有害事象は、50 mg カプセル剤投与時で 34/88 例 (38.6%)、150 mg 錠剤投与時で 30/87 例 (34.5%)、50 mg 錠剤投与時で 34/88 例 (38.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、50 mg カプセル剤投与時で 18/88 例 (20.5%)、150 mg 錠剤投与時で 19/87 例 (21.8%)、50 mg 錠剤投与時で 17/88 例 (19.3%) に認められた。各群で発現率が 10%以上の有害事象は、50 mg カプセル剤投与時で頭痛 11 例 (12.5%)、150 mg 錠剤投与時で悪心 9 例 (10.3%)、50 mg 錠剤投与時で悪心 12 例 (13.6%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 50 mg 錠剤投与時で 1/88 例 (1.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、上気道感染 1 例 (1.1%) であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.5.3 パート C

有害事象は、空腹時投与で 4/24 例 (16.7%)、食後投与で 5/24 例 (20.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、空腹時投与で 1/24 例 (4.2%)、食後投与で 4/24 例 (16.7%) に認められた。各投与時で発現率が 10%以上の有害事象は、食後投与で悪心 3 例 (12.5%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第 I b 相試験 (JPBH 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各パートで発現率が 40%以上の有害事象は、パート A で下痢 20 例 (100%)、疲労 17 例 (85.0%)、悪心 15 例 (75.0%)、食欲減退 10 例 (50.0%)、好中球数減少 9 例 (45.0%)、嘔吐 8 例 (40.0%)、パート B で下痢 16 例 (100%)、疲労 13 例 (81.3%)、悪心 12 例 (75.0%)、好中球数減少及び食欲減退各 8 例 (50.0%)、腹痛及び関節痛各 7 例 (43.8%)、パート C で下痢 16 例 (100%)、疲労 12 例 (75.0%)、悪心 11 例 (68.8%)、貧血及び腹痛各 8 例 (50.0%)、嘔吐 7 例 (43.8%)、パート D で下痢 14 例 (93.3%)、疲労 12 例 (80.0%)、悪心 10 例 (66.7%)、腹痛 9 例 (60.0%)、鼓腸及び嘔吐 6 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象はパート A で 2/20 例 (10.0%)、パート B で 5/16 例 (31.3%)、パート C で 4/16 例 (25.0%)、パート D で 1/15 例 (6.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、パート A で下痢 2 例 (10.0%)、腹痛、肛門失禁、便秘及び口内炎各 1 例 (5.0%)、パート B で皮膚感染 2 例 (12.5%)、脱水、閉塞性細気管支炎、胸水、処置による出血及び直腸出血各 1 例 (6.3%)、パート C で脱水 2 例 (12.5%)、水腎症、肺感染及び敗血症各 1 例 (6.3%)、パート D で脱水 1 例 (6.7%) であった。このうち、パート A の下痢 2 例、口内炎 1 例、パート B の閉塞性細気管支炎 1 例、パート C の脱水 2 例、パート D の脱水 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はパート A で 6/20 (30.0%)、パート B で 3/16 例 (18.8%)、パート D で 1/15 例 (6.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、パート A で下痢 4 例 (20.0%)、疲労及び好中球減少症各 1 例 (5.0%)、パート B で外陰腔乾燥、閉塞性細気管支炎及び GGT 増加各 1 例 (6.3%)、パート D で下痢 1 例 (6.7%) であった。このうち、パート A の下痢 4 例、疲労及び好中球減少症各 1 例、パート B の外陰腔乾燥及び閉塞性細気管支炎各 1 例、パート D の下痢 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験 (JPBD 試験)

有害事象は 4/6 例 (66.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/6 例 (16.7%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、血管穿刺部位血腫 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験 (JPBE 試験)

7.3.8.1 薬物相互作用評価期間

有害事象は、①本薬単独投与後で 15/26 例 (57.7%)、②クラリスロマイシン単独投与後で 9/24 例 (37.5%)、③本薬及びクラリスロマイシン併用投与後で 11/21 例 (52.4%) 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①で 1/26 例 (3.8%)、②で 5/24 例 (20.8%)、③で 4/21 例 (19.0%) に認められた。各投与後で 2 例以上に認められた有害事象は、①で悪心及び貧血各 3 例 (11.5%)、腹痛、高カリウム血症、末梢性浮腫、血中クレアチニン増加及び呼吸困難各 2 例 (7.7%)、②で嘔吐 2 例 (8.3%)、③で貧血 3 例 (14.3%)、末梢性浮腫及び呼吸困難各 2 例 (9.5%) であった。

重篤な有害事象は、①で 1/26 例 (3.8%)、②で 1/24 例 (4.2%)、③で 1/21 例 (4.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で痙攣 1 例 (3.8%)、②で低血糖症 1 例 (4.2%)、③で貧血及び敗血症各 1 例 (4.8%) であった。このうち、②の低血糖症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/26 例 (3.8%)、②で 1/24 例 (4.2%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で血中クレアチニン増加 1 例 (3.8%)、②で痙攣 1 例 (4.2%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.8.2 安全性評価期間

有害事象は 19/20 例 (95.0%) 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 18/20 例 (90.0%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 14 例 (70.0%)、下痢及び貧血各 13 例 (65.0%)、悪心及び好中球数減少各 9 例 (45.0%)、低カリウム血症及び血中クレアチニン増加各 8 例 (40.0%)、嘔吐 7 例 (35.0%)、腹痛、低マグネシウム血症及び低血圧各 5 例 (25.0%)、発熱、食欲減退、低ナトリウム血症、尿路感染及び頭痛各 4 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は 15/20 例 (75.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、小腸閉塞 3 例 (15.0%)、心房細動 2 例 (10.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/20 例 (10.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、頻脈及び形質細胞性骨髄腫各 1 例 (5.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.9 海外第 I 相試験 (JPBF 試験)

有害事象は、①本薬単独投与時で 14/24 例 (58.3%)、②リファンピシン単独投与時で 6/23 例 (26.1%)、③本薬とリファンピシンの併用投与時で 6/23 例 (26.1%) 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①で 6/24 例 (25.0%)、②で 3/23 例 (13.0%)、③で 3/23 例 (13.0%) に認められた。各投与時で 2 例以上に認められた有害事象は、①で上気道感染 3 例 (12.5%)、下痢及び咳痰各 2 例 (8.3%)、③で悪心 3 例 (13.0%)、頭痛 2 例 (8.7%) であった。

重篤な有害事象は、③で 1/23 例 (4.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、失神 1 例 (4.3%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/24 例 (4.2%)、③で 1/23 例 (4.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で上気道感染 1 例、③で嘔吐 1 例であった。このうち、③の嘔吐 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.10 海外第 I 相試験 (JPBG 試験)

有害事象は、空腹時で 7/23 例 (30.4%)、標準食摂取後で 7/23 例 (30.4%)、高脂肪・高カロリー食摂取後で 5/24 例 (20.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、空腹時で 3/23 例 (13.0%)、標準食摂取後で 5/23 例 (21.7%)、高脂肪・高カロリー食摂取後で 2/24 例 (8.3%) に認められた。各投与時で 2 例以上に認められた有害事象は、空腹時で悪心 3 例 (13.0%)、ウイルス性上気道感染及び頭痛各 2 例 (8.7%)、標準食摂取後で悪心 3 例 (13.0%)、下痢及び頭痛各 2 例 (8.7%)、高脂肪・高カロリー食摂取後で下痢 3 例 (12.5%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.11 海外第 I 相試験 (JPBS 試験)

有害事象は、 $^{13}\text{C}_8$ 標識体投与前で 3/11 例 (27.3%)、 $^{13}\text{C}_8$ 標識体投与後で 5/11 例 (45.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、 $^{13}\text{C}_8$ 標識体投与前で 3/11 例 (27.3%)、 $^{13}\text{C}_8$ 標識体投与後で 4/11 例 (36.4%) に認められた。各投与時で 2 例以上に認められた有害事象は、 $^{13}\text{C}_8$ 標識体投与前で頭痛 2 例 (18.2%)、 $^{13}\text{C}_8$ 標識体投与後で便秘 3 例 (27.3%)、嘔吐 2 例 (18.2%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.12 海外第 I 相試験 (JPBU 試験)

有害事象は、空腹時で 5/30 例 (16.7%)、高脂肪・高カロリー食摂取後で 3/29 例 (10.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、空腹時で 4/30 例 (13.3%)、高脂肪・高カロリー食摂取後で 1/29 例 (3.4%) に認められた。各投与時で 2 例以上に認められた有害事象は、空腹時で悪心 3 例 (10.0%)、嘔吐 2 例 (6.7%)、高脂肪・高カロリー食摂取後で頭痛 2 例 (6.9%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.13 海外第 I 相試験 (JPBV 試験)

有害事象は、①健康成人集団で 4/10 例 (40.0%)、②軽度の肝機能障害を有する患者集団で 6/9 例 (66.7%)、③中等度の肝機能障害を有する患者集団で 8/10 例 (80.0%)、④重度の肝機能障害を有する患者集団で 3/6 例 (50.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 3/10 例 (30.0%)、②で 6/9 例 (66.7%)、③で 5/10 例 (50.0%)、④で 1/6 例 (16.7%) に認められた。各集団で 2 例以上に認められた有害事象は、①で頭痛 3 例 (30.0%)、②でカテーテル留置部位紅斑、味覚異常、頭痛及び鼻出血各 2 例 (22.2%)、③で疲労 2 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は、③で 1/10 例 (10.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 1 例 (10.0%) であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.14 海外第 I 相試験 (JPCA 試験)

有害事象は、①プラセボ投与時で 13/34 例 (38.2%)、②本薬 200 mg 単回投与時で 5/20 例 (25.0%)、③本薬 300 mg 単回投与時で 5/20 例 (25.0%)、④本薬 400 mg 単回投与時で 17/35 例 (48.6%)、⑤本薬 600 mg 単回投与時で 12/15 例 (80.0%)、⑥ロペラミドと本薬 400 mg の併用投与時で 3/8 例 (37.5%)、⑦ロペラミドとプラセボの併用投与時で 3/7 例 (42.9%)、⑧ロペラミド単回投与時で 5/15 例 (33.3%) 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①で 3/34 例 (8.8%)、②で 4/20 例 (20.0%)、③で 4/20 例 (20.0%)、④で 17/35 例 (48.6%)、⑤で 12/15 例 (80.0%)、⑥で 3/8 例 (37.5%)、⑦で 3/7 例 (42.9%)、⑧で 2/15 例 (13.3%) に認められた。各投与時で 20%以上に認められた有害事象は、③で下痢 4 例 (20.0%)、④で下痢 11 例 (31.4%)、⑤で下痢 11 例 (73.3%)、悪心 8 例 (53.3%)、嘔吐 6 例 (40.0%)、頭痛 4 例 (26.7%)、⑥で腹痛、悪心、ALT 増加、AST 増加及び浮動性めまい各 2 例 (25.0%)、⑦で便秘、ALT 増加及び AST 増加各 2 例 (28.6%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.15 海外第 I 相試験 (JPCK 試験)

有害事象は、①プラセボ及びメトホルミンの併用投与期で 9/33 例（27.3%）、②本薬及びメトホルミンの併用投与期で 13/35 例（37.1%）、③プラセボ及びイオヘキソールの併用投与期で 1/32 例（3.1%）、④本薬及びイオヘキソールの併用投与期で 9/33 例（27.3%）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、①で 8/33 例（24.2%）、②で 12/35 例（34.3%）、④で 7/33 例（21.2%）に認められた。各投与期で 20%以上に認められた有害事象は、①で下痢 7 例（21.2%）、②で下痢 7 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で 1/35 例（2.9%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で血中 ALP 増加、ALT 増加、AST 増加及び GGT 増加各 1 例（2.9%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.16 海外第Ⅱ相試験（MONARCH 1 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 129/132 例（97.7%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 53 のとおりであった。

表 53 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 19.0)	例数 (%)	
	132例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	132 (100)	90 (68.2)
血液及びリンパ系障害		
貧血	33 (25.0)	6 (4.5)
胃腸障害		
下痢	119 (90.2)	26 (19.7)
悪心	85 (64.4)	6 (4.5)
嘔吐	46 (34.8)	2 (1.5)
腹痛	41 (31.1)	2 (1.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	86 (65.2)	17 (12.9)
臨床検査		
好中球数減少	49 (37.1)	32 (24.2)
血小板数減少	27 (20.5)	5 (3.8)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	60 (45.5)	4 (3.0)
神経系障害		
頭痛	27 (20.5)	0

重篤な有害事象は 32/132 例（24.2%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血中クレアチニン増加 4 例（3.0%）、脱水及び悪心各 3 例（2.3%）、腹痛、呼吸困難、塞栓症、肺感染、筋力低下、好中球数減少及び胸水各 2 例（1.5%）であった。このうち、血中クレアチニン増加 3 例（2.3%）、好中球数減少 2 例（1.5%）、腹痛、脱水、塞栓症、肺感染及び悪心各 1 例（0.8%）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 10/132 例（7.6%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.17 海外第Ⅱ相試験（JPBB 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表54のとおりであった。

表54 発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 18.0)	例数 (%)	
	28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	28 (100)	24 (85.7)
血液及びリンパ系障害		
血小板減少症	11 (39.3)	8 (28.6)
貧血	10 (35.7)	2 (7.1)
好中球減少症	7 (25.0)	5 (17.9)
胃腸障害		
下痢	21 (75.0)	4 (14.3)
悪心	9 (32.1)	2 (7.1)
嘔吐	8 (28.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	10 (35.7)	1 (3.6)
末梢性浮腫	6 (21.4)	0
臨床検査		
血中クレアチニン増加	7 (25.0)	1 (3.6)

重篤な有害事象は12/28例(42.9%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血2/28例(7.1%)であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は8/28例(28.6%)に認められた。2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症4/28例(14.3%)であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与サイクル開始に係る規定の不遵守）
- ・ 原資料と症例報告書の不整合（有害事象の未記載、有害事象の重症度及び罹患期間の不整合）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、CDK4/6 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、Rb タンパク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、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 7 月 13 日

申請品目

[販 売 名] ベージニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg
[一 般 名] アベマシクリブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 28 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした以下の 2 つの国際共同第Ⅲ相試験の成績等により、両試験の対象患者に対する本薬と内分泌療法剤との併用投与の有効性は示されたと判断した。

- MONARCH 2 試験：
内分泌療法歴のある閉経後患者を対象とし、プラセボとフルベストラントとの併用投与群と比較して、本薬とフルベストラントとの併用投与群で主要評価項目とされた PFS の統計学的に有意な延長が示された。
- MONARCH 3 試験：
内分泌療法歴のない患者を対象とし、プラセボと NSAI との併用投与群と比較して、本薬と NSAI との併用投与群で主要評価項目とされた PFS の統計学的に有意な延長が示された。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 現時点では、MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験における OS のイベント数は非常に少なく、OS の評価は困難である。両試験の OS の結果については本薬の投与に際して有用な情報であることから、OS の追加解析の結果が得られた際には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

機構は、上記の専門委員の意見も踏まえ、両試験の OS の追加解析の結果が得られた際には、医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、消化管障害、骨髄抑制、肝機能障害及びILDであり、本薬投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬投与時には上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本薬の術前・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。

専門協議において、専門委員から以下の意見も出されたものの、以上の機構の判断は支持された。

- 現時点で得られている臨床試験成績を踏まえると、推奨される本薬の投与対象は「HR 陽性かつ HER2 陰性」であるが、本邦において乳癌に係る適応でこれまでに承認された抗悪性腫瘍剤の効能・効果では「HR 陽性かつ HER2 陰性」とは明記されていないため、本薬の効能・効果でも「HR 陽性かつ HER2 陰性」と明記しないことも一案である。

以上より、機構は、本邦において乳癌に係る適応で最近承認された抗悪性腫瘍剤（「平成 30 年 5 月 11 日付け審査報告書 リンパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）と同様に、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 副作用があらわれた場合は、下記の基準を考慮して、休薬又は減量すること。

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*	処置
下痢	Grade 1	休薬又は減量は不要である。
	Grade 2	24 時間以内に回復しない場合、Grade 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 Grade 2	Grade 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。
	入院を要する又は Grade 3 若しくは 4	Grade 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	Grade 1 又は 2	休薬又は減量は不要である。
	Grade 3（初回発現）	Grade 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。
	Grade 3（2 回目以降の発現）又は 4	Grade 2 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。
	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 Grade 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。
上記以外の副作用	Grade 1 又は 2	休薬又は減量は不要である。
	治療しても症状が継続する又は再発の Grade 2 で、7 日以内にベースライン又は Grade 1 まで回復しない場合	ベースライン又は Grade 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。
	Grade 3 又は 4	ベースライン又は Grade 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。

*：Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

- 重度の肝機能障害のある患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、ILD と本薬との関連について製造販売後データベース調査により検討する方針は受入れ可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 55 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 56 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
- 骨髄抑制 - 肝機能障害 - 重度の下痢	- ILD - 肝機能障害患者での使用 - 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 製造販売後データベース調査 (ILD) - 製造販売後臨床試験 (MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験の継続試験)	該当なし	市販直後調査による情報提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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

[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。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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。

[警告]

本剤は、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。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。

[禁 忌]

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。
- 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬又は減量すること。

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*	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。
	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 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こと。 再開する場合には、投与量を 1 段階減量すること。
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。
	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。
	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。

*：グレードは NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

- 重度の肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC _{τ,d1}	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval after single dose	初回投与後の投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{τ,ss}	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval at steady state	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
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
CAF	cancer associated fibroblast	癌関連線維芽細胞
CDK	cyclin dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CDK4/6	cyclin dependent kinase 4 and 6	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max,d1}	maximum plasma concentration after single dose	初回投与後の最高血漿中濃度
C _{max,ss}	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C _{min,d1}	minimum plasma concentration after single dose	初回投与後の最低血漿中濃度
C _{min,ss}	minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	Data Monitoring Committee	
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
D2	duration of zero order absorption	0 次吸収時間
EdU	5-ethynil-2'-deoxyuridine	5-エチニル-2'-デオキシウリジン
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESO	European School of Oncology	
GBM	glioblastoma multiforme	膠芽腫
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HEC	hydroxyethyl cellulose	ヒドロキシエチルセルロース
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子

HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	hormone receptor	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）
HUVEC	human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intent-to-treat	
ITT 150 集団		MONARCH2 試験の ITT 集団のうち、本薬の開始用量が 150 mg BID に変更された後に無作為化された集団
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
Ki	inhibition constant	阻害定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LIW	loss in weight	
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MAT1	menage a trois 1	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCI PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NR	not reached	未達
NSAI	nonsteroidal aromatase inhibitor	非ステロイド性アロマターゼ阻害薬
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app A→B}	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
P _{app B→A}	apparent permeability in basolateral to apical direction	側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数

PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PGR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitors	プロトンポンプ阻害剤
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta\Delta\text{QTcF}$		QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
Rb	Retinoblastoma	網膜芽細胞腫
Rb S780		Rb タンパクの 780 番目のセリン残基
Rb S807/811		Rb タンパクの 807/811 番目のセリン残基
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1	
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RTRT	real time release testing	リアルタイムリリース試験
SA- β -gal	senescence associated β -galactosidase	細胞老化関連- β -ガラクトシダーゼ
SCID マウス	severe combined immunodeficient mice	重症複合型免疫不全マウス
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TCA	tricarboxylic acid	トリカルボン酸
t_{lag}	lag time for absorption	吸収遅延時間
Topo II α	topoisomerase II α	トポイソメラーゼ II α
TUNEL	TdT-mediated dUTP nick end labeling	
V1	volume of distribution of central compartment	中央コンパートメント分布容積
4-HT	4-hydroxytamoxifen	4-ヒドロキシタモキシフェン
安全性解析対象集団 (150)		MONARCH2 試験の安全性解析対象集団のうち、本薬を 150 mg BID で投与開始された集団
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2015 年版 日本乳癌学会編
JPBA 試験		I3Y-MC-JPBA 試験
JPBB 試験		I3Y-MC-JPBB 試験
JPBC 試験		I3Y-JE-JPBC 試験
JPBD 試験		I3Y-MC-JPBD 試験
JPBE 試験		I3Y-MC-JPBE 試験
JPBF 試験		I3Y-MC-JPBF 試験
JPBG 試験		I3Y-MC-JPBG 試験
JPBH 試験		I3Y-MC-JPBH 試験

JPBS 試験		I3Y-MC-JPBS 試験
JPBU 試験		I3Y-MC-JPBU 試験
JPBV 試験		I3Y -MC-JPBV 試験
JPCA 試験		I3Y-MC-JPCA 試験
JPCC 試験		I3Y-MC-JPCC 試験
JPCK 試験		I3Y-MC-JPCK 試験
MONARCH 1 試験		I3Y-MC-JPBN 試験
MONARCH 2 試験		I3Y-MC-JPBL 試験
MONARCH 3 試験		I3Y-MC-JPBM 試験
申請		製造販売承認申請
総活性物質		本薬/M2/M18/M20
ヒストン H3 S10		ヒストン H3 の 10 番目のセリン残基
¹³ C ₈ 標識体		¹³ C ₈ 標識した本薬
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識した本薬
プラセボ/フルベストラント		プラセボとフルベストラントとの併用
プラセボ/NSAI		プラセボと NSAI との併用
本薬		アベマシクリブ
本薬/フルベストラント		本薬とフルベストラントとの併用
本薬/NSAI		本薬と NSAI との併用
メトホルミン		メトホルミン塩酸塩
ラムシルマブ		ラムシルマブ（遺伝子組換え）
ロペラミド		ロペラミド塩酸塩