

ベージニオ錠 50mg

ベージニオ錠 100mg

ベージニオ錠 150mg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資
料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

ベージニオ錠 50mg

ベージニオ錠 100mg

ベージニオ錠 150mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	1
1.5.2	乳癌の現状と問題点.....	1
1.5.3	乳癌に関する開発の経緯.....	2
1.5.3.1	非臨床試験の概略.....	2
1.5.3.1.1	薬理試験.....	2
1.5.3.1.2	薬物動態試験.....	2
1.5.3.1.3	毒性試験.....	3
1.5.3.2	臨床データパッケージ.....	3
1.5.3.3	臨床試験の概略.....	4
1.5.3.4	規制当局からの助言の経緯.....	4
1.5.3.5	まとめ.....	5
1.5.4	申請効能以外の開発.....	5
1.5.5	参考文献.....	5

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

アベマシクリブ (LY2835219) は、イーライリリー・アンド・カンパニーにより開発された、サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinases : CDK) 4 及び CDK6 に対して選択的かつ強力な阻害作用を有する経口投与可能な低分子化合物である。アベマシクリブの分子式は、 $C_{27}H_{32}F_2N_8$ (分子量 : 506.59) であり、その化学名は 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)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]ピリミジン-2-アミンである (図 1.5-1 アベマシクリブの化学構造式)。

G1 期から S 期への細胞周期進行の制御は、細胞分裂をコントロールする上で不可欠である (Sherr 1996; Ortega et al. 2002)。CDK4 及び CDK6 は、D 型サイクリンと複合体を形成し、腫瘍増殖抑制因子である retinoblastoma タンパク質 (retinoblastoma protein : Rb) をリン酸化することで不活性化し、G1 期から S 期へ細胞周期を進行させる。ヒトがんでは、この経路の異常が高い頻度で生じ、1) 突然変異又はエピジェネティックな機序による CDK 阻害タンパク質の欠失、2) CDK4、CDK6 又は D 型サイクリンの突然変異又は過剰発現、又は 3) Rb タンパク質の不活性化が認められる。これらの異常が起こると、細胞は分裂促進シグナルに依存せずに増殖する。したがって、CDK4 及び CDK6 阻害剤は、G1 期から S 期への細胞周期の進行を阻害し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

CDK4 及び CDK6 に対する選択的かつ強力な阻害作用を有するアベマシクリブは、細胞周期の制御に重要な役割を果たす新しい種類の分子標的薬であることから、悪性腫瘍を対象としたアベマシクリブの開発を行うこととなった。

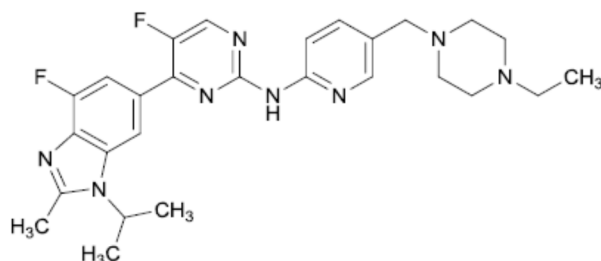


図 1.5-1 アベマシクリブの化学構造式

1.5.2 乳癌の現状と問題点

乳癌は、世界的に女性で最も罹患数の多いがんであり、女性のがん死亡原因の第 5 位である (Ferlay et al. 2015)。2015 年の日本人女性の乳癌による死亡数は、大腸癌、肺癌、胃癌、膵臓癌に次いで第 5 位であった (「がんの統計」編集委員会 2016)。

また、乳癌はホルモン受容体 (hormone receptor : HR)、ヒト上皮増殖因子受容体 2 (human epidermal growth factor receptor 2 : HER2) 及びがん細胞の増殖活性 (Ki67 値) などの要素によっていくつかのサブタイプに分けられるが、中でも HR 陽性かつ HER2 陰性 (HR+/HER2-) は最も患者数の多いサブタイプであり、国内の乳癌患者の約 70%を占めている (Telli et al. 2011) (第 2.5 項 臨床に関する概括評価 第 2.5.1.1 項 乳癌の疫学を参照)。

転移性乳癌に対する治療選択肢として複数の薬剤が国内外で承認されているものの、乳癌は転移・再発すると治療が困難となることから、世界的にアンメット・メディカルニーズの高い疾患とされている。

HR+/HER2-転移性乳癌に対しては、内分泌療法に上乘せすることで既存の内分泌療法の効果をより高めることのできる画期的な治療法が強く望まれている。それにより、無増悪生存期間の延長、腫瘍の縮小、がん関連の症状の減少を通じて、化学療法への移行時期を遅らせること及び最終的には生存の延長がもたらされることが期待される（第 2.5 項 臨床に関する概括評価 第 2.5.1.2 項 アンメット・メディカルニーズを参照）。

1.5.3 乳癌に関する開発の経緯

アベマシクリブの製造販売承認申請に係る、品質、非臨床及び臨床（評価資料）の開発の経緯図を図 1.5-2 アベマシクリブの開発の経緯図 に示し、非臨床試験及び臨床試験の概略、規制当局からの助言の経緯、臨床データパッケージ等について記載する。

1.5.3.1 非臨床試験の概略

非臨床試験は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに準拠して計画し、実施した。また、主要な安全性薬理及び毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。

1.5.3.1.1 薬理試験

アベマシクリブの抗腫瘍効果及びその作用機序を明らかにするため、*in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。*In vitro* 試験では CDK4 及び CDK6 阻害作用及びその選択性、細胞周期及び細胞増殖に対する阻害作用を評価した。*In vivo* 試験では、エストロゲン受容体（ER）陽性乳癌を含む種々のヒト腫瘍の担癌モデルマウスを用いて CDK4 及び CDK6 キナーゼ活性及び細胞周期の阻害を評価したほか、単独投与及び内分泌療法（4-ヒドロキシタモキシフェン及びフルベストラント）との併用投与での抗腫瘍効果を評価した。また、同所性異種移植モデルラットを用いて、脳腫瘍に対する抗腫瘍効果を評価した。

安全性薬理試験では、アベマシクリブ及びその代謝物について *in vitro* ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）試験を実施したほか、アベマシクリブについてイヌを用いた心血管系安全性薬理試験並びにラットを用いた中枢神経系及び呼吸器系安全性薬理試験を実施した（第 2.4 項 非臨床試験に関する概括評価 第 2.4.2 項 薬理試験を参照）。

1.5.3.1.2 薬物動態試験

薬物動態試験では、ラット及びイヌにアベマシクリブを経口投与したときの薬物動態及びトキシコキネティクス（TK）を評価した（第 2.4 項 非臨床試験に関する概括評価 第 2.4.3 項 薬物動態試験を参照）。

1.5.3.1.3 毒性試験

アベマシクリブの一般毒性、TK 及び毒性の回復性は、ラット及びイヌを用いた最長 91 日間の反復投与毒性試験で評価した。遺伝毒性は、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。生殖発生毒性は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験で評価した。光毒性はラットを用いて評価した。アベマシクリブは進行がん患者の治療を目的としているため、本申請においてがん原性試験は実施しなかった。アベマシクリブの代謝物については、反復投与毒性試験における TK の評価及び *in vitro* 遺伝毒性試験を実施した（第 2.4 項 非臨床試験に関する概括評価 第 2.4.4 項 毒性試験を参照）。

1.5.3.2 臨床データパッケージ

本申請では、国際共同第 III 相試験である I3Y-MC-JPBL (MONARCH 2) (JPBL 試験) 及び I3Y-MC-JPBM (MONARCH 3) (JPBM 試験) を、有効性、安全性及び薬物動態を評価するうえで主要な臨床試験と位置づけた。本申請の臨床データパッケージは、評価資料として 6 試験、参考資料として 11 試験の合計 17 試験であり、各試験の概要は第 2.5 項 臨床に関する概括評価 表 2.5.1-1 に示す。

本申請では、以下の 6 試験を評価資料とした。

- HR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象にフルベストラントと併用した国際共同第 III 相臨床試験である JPBL 試験
- HR+/HER2-の局所再発（根治的治療不能）又は転移性乳癌患者を対象に非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（Non-steroidal aromatase inhibitor : NSAI）であるアナストロゾール又はレトロゾールと併用した国際共同第 III 相臨床試験である JPBM 試験 [無増悪生存イベントが約 189 件（予測発現イベント数の約 80%）認められた時点で実施した無増悪生存期間の主要解析時の結果を用いた]
- 用量設定の根拠として用いた第 I 相臨床試験である I3Y-MC-JPBA (JPBA 試験)（海外）、I3Y-JE-JPBC (JPBC 試験)（国内）及び I3Y-MC-JPBH (JPBH 試験)（海外）
- 申請剤形決定の根拠として用いた海外第 I 相臨床試験である I3Y-MC-JPCC (JPCC 試験)

また、以下の 11 試験を参考資料とした。

- 患者を対象とした海外臨床試験：転移性乳癌患者を対象とした I3Y-MC-JPBN (JPBN 試験)、再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫患者を対象とした I3Y-MC-JPBB (JPBB 試験)、及び固形がん患者を対象とした I3Y-MC-JPBE (JPBE 試験)
- 健康被験者を対象とした海外臨床薬理試験：I3Y-MC-JPBG (JPBG 試験)、I3Y-MC-JPBS (JPBS 試験)、I3Y-MC-JPBU (JPBU 試験)、I3Y-MC-JPBD (JPBD 試験)、I3Y-MC-JPBV (JPBV 試験)、I3Y-MC-JPBF (JPBF 試験)、I3Y-MC-JPCK (JPCK 試験) 及び I3Y-MC-JPCA (JPCA 試験)

本申請に含めた臨床試験は、いずれもヘルシンキ宣言、国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Sciences : CIOMS）などの国際生命倫理ガイドラインに基づ

いて合意された倫理的原則、ICH の医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice : GCP）のガイドライン、並びに各臨床試験の実施国において適用される法律及び規制に従って実施した。

1.5.3.3 臨床試験の概略

アベマシクリブの最初の臨床試験は、2009 年に米国で開始した第 I 相試験 JPBA 試験である。JPBA 試験は、進行がん患者を対象とした用量漸増フェーズ（パート A）及びそれに続く特定癌腫を対象とした拡大フェーズ（パート B～G）で構成した。

拡大フェーズのパート D では、乳癌患者を対象にアベマシクリブを投与した結果、HR+転移性乳癌患者に対する有効性が示唆され、安全性プロファイルも許容できるものであった。また、HR+乳癌患者を対象にアベマシクリブとフルベストラントを併用した拡大フェーズのパート G でも、アベマシクリブ単剤投与と比較して臨床上問題となる毒性の発現頻度増加や重症度悪化は認められなかった。

上述の臨床データの結果に基づき、国際共同第 III 相試験である JPBL 試験及び JPBM 試験を計画した。国内では、海外 JPBA 試験に基づき、進行がん患者を対象とした第 I 相試験である JPBC 試験を実施し、日本人における忍容性が確認され、国内からもこれらの国際共同第 III 相試験に参加した。

JPBL 試験は、内分泌療法後に増悪した HR+/HER2-の切除不能な局所進行又は転移性乳癌患者を対象に、アベマシクリブとフルベストラントを併用投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。JPBM 試験は、全身治療歴のない HR+/HER2-の局所再発（根治的治療不能）又は転移性乳癌患者を対象に、アベマシクリブと NSAI を併用投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

いずれの試験でも、主要評価項目である無増悪生存期間についてプラセボと比較してアベマシクリブで統計学的に有意な延長が認められた。その他の副次的な有効性評価項目として、奏効率などでも、プラセボと比較して統計学的に有意な差が認められた。全生存期間については、
また、アベマシクリブをフルベストラント又は NSAI と併用した際に認められた有害事象は可逆性であり、適切なモニタリングにより検出することで、休薬又は減量などにより事象からの回復が可能であった。

これらの結果から、アベマシクリブとフルベストラント又は NSAI の併用投与について良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

1.5.3.4 規制当局からの助言の経緯

日本の進行・再発乳癌（内分泌二次治療との併用）を対象としたアベマシクリブの開発では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA）との対面助言として医薬品¹相談（20²年³月⁴日実施、⁵）、医薬品⁶相談（20⁷年⁸月⁹日実施、¹⁰）（第 2.5 項 臨床に関する概括評価 第 2.5.1.5 項規制当局からの助言の経緯を参照）及び医薬品¹¹相談（20¹²年¹³月¹⁴日実施、¹⁵）を実施した。

1.5.3.5 まとめ

JPBL 試験及び JPBM 試験における有効性及び安全性を評価した結果、アベマシクリブの既存の内分泌療法との併用投与では転移性乳癌患者に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたため、以下の効能・効果、用法・用量にて承認申請することとした。

【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。

1.5.4 申請効能以外の開発

HR+/HER2-の早期乳癌患者を対象とした術後内分泌療法を目的とした国際共同第 III 相試験 (I3Y-MC-JPCF 試験)、非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (I3Y-MC-JPBK)、膀胱癌患者を対象とした海外第 II 相試験 (I3Y-MC-JPCJ) などを実施中である。

1.5.5 参考文献

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386.
- Ortega S, Malumbres M, Barbacid M. Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1602(1):73-87.
- Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science*. 1996;274(5293):1672-1677.
- Telli ML, Chang ET, Kurian AW, Keegan THM, McClure LA, Lichtensztajn D, Ford JM, Gomez SL. Asian ethnicity and breast cancer subtypes: a study from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(2):471-478.
- がんの統計'16. Available at: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2016_jp.html. Accessed July 25, 2017.



図 1.5-2 アベマシクリブの開発の経緯図

ベージニオ錠 50mg

ベージニオ錠 100mg

ベージニオ錠 150mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料	1
1.6.1	外国における申請・承認状況	1
1.6.2	外国における添付文書	1

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における申請・承認状況

2018年4月末現在でアベマシクリブ（以下、本剤）は米国で承認されている。外国における申請及び承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 外国におけるアベマシクリブの申請・承認状況

国名又は地域		各効能・効果における申請日	
		乳癌（転移性乳がん患者を対象とした試験及び HR+/HER2- [*] の切除不能な局所進行又は転移性乳癌患者を対象にフルベストランと併用する試験で評価）	乳癌 [全身治療歴のない HR+/HER2- [*] の局所再発（根治的治療不能）又は転移性乳癌患者を対象に非ステロイド性アロマターゼ阻害剤と併用する試験で評価]
米国	申請日	2017年5月5日	2017年8月15日
	承認日	2017年9月28日	2018年2月26日
EU [†]	申請日	20■■年■■月■■日	

^{*}：ホルモン受容体陽性かつヒト上皮成長因子受容体2陰性

[†]：中央審査方式

1.6.2 外国における添付文書

本剤の企業中核データシートの原文を添付する。

Abemaciclib: Core Data Sheet

[Redacted Content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Content]

ベージニオ錠 50mg

ベージニオ錠 100mg

ベージニオ錠 150mg

1.7 同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

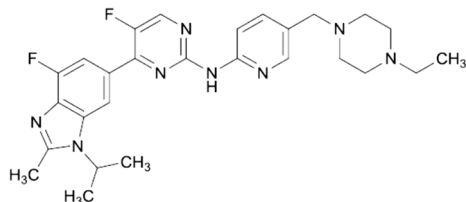
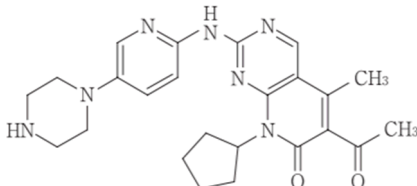
1.7 同種同効品一覧表..... 1

1.7 同種同効品一覧表

日本において、手術不能又は再発乳癌の効能・効果を有する「パルボシクリブ」、「エベロリムス」及び「ベバシズマブ（遺伝子組換え）」の効能・効果、用法・用量及び使用上の注意などを、本剤の案と共に表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示す。

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	アベマシクリブ	パルボシクリブ
販売名	ベージニオ錠 50mg ベージニオ錠 100mg ベージニオ錠 150mg	イブランスカプセル 25mg イブランスカプセル 125mg
会社名	日本イーライリリー株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	—	2017年9月27日
再評価年月日 再審査年月日	—	—
規制区分	劇薬 処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式		
剤形・含量	錠剤 ベージニオ錠 50mg : 1錠中アベマシクリブ 50 mg ベージニオ錠 100mg : 1錠中アベマシクリブ 100 mg ベージニオ錠 150mg : 1錠中アベマシクリブ 150 mg	硬カプセル剤 イブランスカプセル 25mg : 1カプセル中 パルボシクリブ 25.000mg イブランスカプセル 125mg : 1カプセル中 パルボシクリブ 125.000mg
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	手術不能又は再発乳癌

一般的名称	アベマシクリブ		パルボシクリブ																										
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。		1. 本剤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。 2. 本剤の投与を行う場合には、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性の患者を対象とすること。																										
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。		内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして1日1回 125 mg を3週間連続して食後に経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。																										
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 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。[「臨床成績」の項参照] 2. 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬又は減量すること。		1. 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。 2. 本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、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。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照] 3. 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は投与を中止すること。なお、本剤は 75 mg/日未満に減量しないこと。																										
	減量の基準		(1) 減量して投与を継続する場合の投与量																										
	<table><tr><th>減量レベル</th><th>投与量</th></tr><tr><td>通常投与量</td><td>1回 150 mg 1日2回</td></tr><tr><td>1段階減量</td><td>1回 100 mg 1日2回</td></tr><tr><td>2段階減量</td><td>1回 50 mg 1日2回</td></tr></table>		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	<table><tr><th>減量レベル</th><th>投与量</th></tr><tr><td>通常投与量</td><td>125 mg/日</td></tr><tr><td>一次減量</td><td>100 mg/日</td></tr><tr><td>二次減量</td><td>75 mg/日</td></tr></table>		減量レベル	投与量	通常投与量	125 mg/日	一次減量	100 mg/日	二次減量	75 mg/日									
	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																											
	減量レベル	投与量																											
	通常投与量	125 mg/日																											
	一次減量	100 mg/日																											
二次減量	75 mg/日																												
副作用発現時の用量調節基準		(2) 好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節																											
<table><tr><th>副作用</th><th>程度^{注)}</th><th>処置</th></tr><tr><td rowspan="4">下痢</td><td>グレード1</td><td>休薬又は減量は不要である。</td></tr><tr><td>グレード2</td><td>24時間以内に回復しない場合、グレード1以下に回復するまで休薬すること。 再開する場合には、減量は不要である。</td></tr><tr><td>治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード2</td><td rowspan="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。</td></tr><tr><td>入院を要する又はグレード3もしくは4</td></tr><tr><td rowspan="3">血液毒性</td><td>グレード1又は2</td><td>休薬又は減量は不要である。</td></tr><tr><td>グレード3（初回発現）</td><td>グレード2以下に回復するまで休薬すること。 再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量すること。</td></tr><tr><td>グレード3（2回目）</td><td>グレード2以下に回復するまで</td></tr></table>		副作用	程度 ^{注)}	処置	下痢	グレード1	休薬又は減量は不要である。	グレード2	24時間以内に回復しない場合、グレード1以下に回復するまで休薬すること。 再開する場合には、減量は不要である。	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード2	グレード1以下に回復するまで休薬すること。 再開する場合には投与量を1段階減量すること。	入院を要する又はグレード3もしくは4	血液毒性	グレード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）	グレード2以下に回復するまで	<table><tr><th>副作用</th><th>処置</th></tr><tr><td>Grade 1 又は 2</td><td>同一投与量を継続する。</td></tr><tr><td>Grade 3</td><td>休薬し、1週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade 2 以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade 3 の好中球減少の回復に日数を要する場合（1週間以上）や次サイクルで Grade 3 の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。</td></tr><tr><td>Grade 3 好中球減少に付随して 38.5℃以上の発熱又は感染症がある場合</td><td>Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1レベル減量し投与を再開する。</td></tr></table>		副作用	処置	Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。	Grade 3	休薬し、1週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade 2 以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade 3 の好中球減少の回復に日数を要する場合（1週間以上）や次サイクルで Grade 3 の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。	Grade 3 好中球減少に付随して 38.5℃以上の発熱又は感染症がある場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1レベル減量し投与を再開する。
副作用	程度 ^{注)}	処置																											
下痢	グレード1	休薬又は減量は不要である。																											
	グレード2	24時間以内に回復しない場合、グレード1以下に回復するまで休薬すること。 再開する場合には、減量は不要である。																											
	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード2	グレード1以下に回復するまで休薬すること。 再開する場合には投与量を1段階減量すること。																											
	入院を要する又はグレード3もしくは4																												
血液毒性	グレード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）	グレード2以下に回復するまで																											
副作用	処置																												
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。																												
Grade 3	休薬し、1週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade 2 以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade 3 の好中球減少の回復に日数を要する場合（1週間以上）や次サイクルで Grade 3 の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。																												
Grade 3 好中球減少に付随して 38.5℃以上の発熱又は感染症がある場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1レベル減量し投与を再開する。																												

一般的名称	アベマシクリブ			パルボシクリブ							
		以降の発現）又は 4	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 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、 1 レベル減量し投与を再開する。						
		G-CSF 製剤を投与した場合	G-CSF 製剤の最終投与後少なくとも 48 時間以上経過し、かつグレード 2 以下になるまで休薬すること。 再開する場合には、投与量を 1 段階減量すること。	Grade は CTCAE ver. 4.0 に準ずる。							
	上記以外の副作用	グレード 1 又は 2	休薬又は減量は不要である。	(3) 非血液系の副作用に対する用量調節							
		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。	<table><tr><th>副作用</th><th>処置</th></tr><tr><td>Grade 1 又は 2</td><td>同一投与量を継続する。</td></tr><tr><td>Grade 3 以上 治療しても症状が継続する場合</td><td>Grade 1 以下又は Grade 2 で安全性に問題がない状態に回復するまで休薬する。 回復後、 1 レベル減量し投与を再開する。</td></tr></table>		副作用	処置	Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。	Grade 3 以上 治療しても症状が継続する場合	Grade 1 以下又は Grade 2 で安全性に問題がない状態に回復するまで休薬する。 回復後、 1 レベル減量し投与を再開する。
		副作用	処置								
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。										
Grade 3 以上 治療しても症状が継続する場合	Grade 1 以下又は Grade 2 で安全性に問題がない状態に回復するまで休薬する。 回復後、 1 レベル減量し投与を再開する。										
グレード 3 又は 4	ベースライン又はグレード 1 に回復するまで休薬すること。 再開する場合には投与量を 1 段階減量すること。	Grade は CTCAE ver. 4.0 に準ずる。									
注) グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。											
3. 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。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]											
警告	【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。			【警告】 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。							
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者			【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]							
使用上の注意 慎重投与	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重度の肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）]			1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重度の肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]							

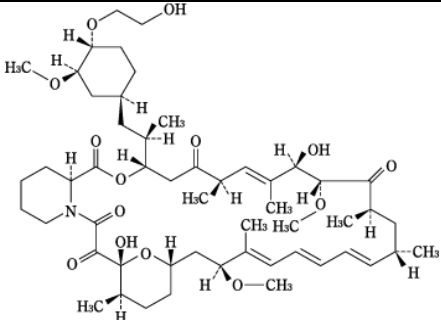
一般的名称	アベマシクリブ	パルボシクリブ																								
使用上の注意 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意 (1) ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。 (3) 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。	2. 重要な基本的注意 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [「重大な副作用」の項参照]																								
使用上の注意 相互作用	3. 相互作用 本剤は、主に CYP3A により代謝される。 (1) 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ジルチアゼム ベラパミル等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[「薬物動態」の項参照]</td><td>これらの薬剤が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]</td></tr> <tr> <td>グレープフルーツ グレープフルーツジュース</td><td>本剤服用時は飲食を避けること。</td><td></td></tr> <tr> <td>CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A の代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ジルチアゼム ベラパミル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[「薬物動態」の項参照]	これらの薬剤が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]	グレープフルーツ グレープフルーツジュース	本剤服用時は飲食を避けること。		CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A の代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]	3. 相互作用 本剤は、in vitro 試験より、主に CYP3A 及び硫酸転移酵素（SULT）2A1 によって代謝され、CYP3A に対して時間依存的な阻害作用を示す。また、in vivo 試験より、本剤は CYP3A に対して弱い阻害作用を示す。[「薬物動態」の項参照] 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A 阻害剤 コピシスタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース、ネルフィナビル、サキナビル等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。</td><td>これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr> <tr> <td>強い CYP3A 誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</td><td>これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr> <tr> <td>CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル等</td><td>CYP3A により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>本剤の CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A 阻害剤 コピシスタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース、ネルフィナビル、サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	強い CYP3A 誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル等	CYP3A により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤の CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ジルチアゼム ベラパミル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[「薬物動態」の項参照]	これらの薬剤が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]																								
グレープフルーツ グレープフルーツジュース	本剤服用時は飲食を避けること。																									
CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A の代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]																								
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
CYP3A 阻害剤 コピシスタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース、ネルフィナビル、サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。																								
強い CYP3A 誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。																								
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル等	CYP3A により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤の CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																								

一般的名称	アベマシクリブ	パルボシクリブ
使用上の注意 副作用	4. 副作用 ホルモン受容体陽性かつ HER2^{注)} 陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした本剤とフルベストラントの併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 441 例（日本人 63 例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（86.4%）、好中球減少症（46.0%）、悪心（45.1%）、感染症（42.6%）、疲労（39.9%）等であった。また、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした本剤と非ステロイド性アロマターゼ阻害剤の併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 327 例（日本人 38 例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（81.3%）、好中球減少症（41.3%）、感染症（39.1%）、悪心（38.5%）、嘔吐（28.4%）、貧血（28.4%）等であった。（承認時） 注）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型）	4. 副作用 HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して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相試験において、本剤が投与された 444 例（日本人 32 例を含む）中 428 例（96.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 348 例（78.4%）、白血球減少症 171 例（38.5%）、脱毛症 140 例（31.5%）、疲労 134 例（30.2%）、口内炎 103 例（23.2%）、悪心 96 例（21.6%）、関節痛 87 例（19.6%）、貧血 85 例（19.1%）、感染症 85 例（19.1%）、ほてり 79 例（17.8%）、下痢 66 例（14.9%）、血小板減少症 65 例（14.6%）、無力症 55 例（12.4%）、発疹 48 例（10.8%）等であった。（承認時までの集計） HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 345 例（日本人 27 例を含む）中 325 例（94.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 285 例（82.6%）、白血球減少症 198 例（57.4%）、疲労 114 例（33.0%）、貧血 96 例（27.8%）、悪心 87 例（25.2%）、血小板減少症 80 例（23.2%）、口内炎 70 例（20.3%）、脱毛症 57 例（16.5%）、感染症 50 例（14.5%）、下痢 45 例（13.0%）、ほてり 45 例（13.0%）、発疹 40 例（11.6%）等であった。（承認時までの集計）
使用上の注意 副作用 重大な副作用	(1) 重大な副作用 1) 肝機能障害：ALT（GPT）増加（14.3%）、AST（GOT）増加（13.3%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。 2) 重度の下痢（11.7%^{注)}）：重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。 3) 骨髄抑制：好中球減少（44.0%）、貧血（28.8%）、白血球減少（25.1%）、血小板減少（13.4%）、リンパ球減少（7.2%）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。 4) 間質性肺疾患（2.7%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を中止するなど、適切に処置を行うこと。	(1) 重大な副作用 骨髄抑制 好中球減少（80.2%）、白血球減少（46.8%）、貧血（22.9%）、血小板減少（18.4%）、発熱性好中球減少症（1.5%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

一般的名称	アベマシクリブ	パルボシクリブ																																																																				
	注) NCI-CTCAE ver. 4.0 のグレード3以上の副作用																																																																					
使用上の注意 副作用 その他の副作用	(2) その他の副作用 ^{注)} 以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]	(2) その他の副作用 以下のような症状があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。																																																																				
	<table><tr><td>副作用分類</td><td>20%以上</td><td>5～20%未満</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、腹痛</td><td>口内炎、便秘、消化不良</td><td>胃炎</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽、呼吸困難</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈洞血栓症、鎖骨下静脈血栓症、腋窩静脈血栓症、下大静脈血栓症、骨盤静脈血栓症等）、高血圧</td></tr><tr><td>感染</td><td></td><td>上気道感染、尿路感染</td><td>肺感染、咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、膣感染、敗血症</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>脱毛症</td><td>そう痒症、発疹、皮膚乾燥</td><td>爪線状隆起、ざ瘡様皮膚炎</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>味覚異常、浮動性めまい</td><td>うつ病</td></tr><tr><td>臨床検査値異常</td><td></td><td>血中クレアチニン増加、低カリウム血症</td><td>γ-GTP増加、低カルシウム血症、高カリウム血症</td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労</td><td>筋力低下、流涙増加、頭痛、末梢性浮腫、体重減少、ほてり、発熱、インフルエンザ様疾患、四肢痛</td><td>悪寒、眼乾燥、脱水、倦怠感</td></tr></table>	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、腹痛	口内炎、便秘、消化不良	胃炎	呼吸器		咳嗽、呼吸困難		循環器			静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈洞血栓症、鎖骨下静脈血栓症、腋窩静脈血栓症、下大静脈血栓症、骨盤静脈血栓症等）、高血圧	感染		上気道感染、尿路感染	肺感染、咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、膣感染、敗血症	皮膚	脱毛症	そう痒症、発疹、皮膚乾燥	爪線状隆起、ざ瘡様皮膚炎	精神神経系		味覚異常、浮動性めまい	うつ病	臨床検査値異常		血中クレアチニン増加、低カリウム血症	γ-GTP増加、低カルシウム血症、高カリウム血症	その他	疲労	筋力低下、流涙増加、頭痛、末梢性浮腫、体重減少、ほてり、発熱、インフルエンザ様疾患、四肢痛	悪寒、眼乾燥、脱水、倦怠感	<table><tr><td></td><td>20%以上</td><td>20%未満 10%以上</td><td>10%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>脱毛症</td><td>発疹</td><td>皮膚乾燥</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>流涙増加、霧視、眼乾燥</td></tr><tr><td>代謝</td><td></td><td></td><td>食欲減退</td></tr><tr><td>神経系</td><td></td><td></td><td>味覚異常</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>鼻出血</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、口内炎</td><td>下痢</td><td>嘔吐</td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労</td><td>感染症（尿路感染、上気道感染、口腔ヘルペス、歯肉炎等）</td><td>無力症、発熱、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加</td></tr></table>		20%以上	20%未満 10%以上	10%未満	皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥	眼			流涙増加、霧視、眼乾燥	代謝			食欲減退	神経系			味覚異常	呼吸器			鼻出血	消化器	悪心、口内炎	下痢	嘔吐	その他	疲労	感染症（尿路感染、上気道感染、口腔ヘルペス、歯肉炎等）	無力症、発熱、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加
	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満																																																																		
	消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、腹痛	口内炎、便秘、消化不良	胃炎																																																																		
	呼吸器		咳嗽、呼吸困難																																																																			
	循環器			静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈洞血栓症、鎖骨下静脈血栓症、腋窩静脈血栓症、下大静脈血栓症、骨盤静脈血栓症等）、高血圧																																																																		
	感染		上気道感染、尿路感染	肺感染、咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、膣感染、敗血症																																																																		
	皮膚	脱毛症	そう痒症、発疹、皮膚乾燥	爪線状隆起、ざ瘡様皮膚炎																																																																		
	精神神経系		味覚異常、浮動性めまい	うつ病																																																																		
	臨床検査値異常		血中クレアチニン増加、低カリウム血症	γ-GTP増加、低カルシウム血症、高カリウム血症																																																																		
その他	疲労	筋力低下、流涙増加、頭痛、末梢性浮腫、体重減少、ほてり、発熱、インフルエンザ様疾患、四肢痛	悪寒、眼乾燥、脱水、倦怠感																																																																			
	20%以上	20%未満 10%以上	10%未満																																																																			
皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥																																																																			
眼			流涙増加、霧視、眼乾燥																																																																			
代謝			食欲減退																																																																			
神経系			味覚異常																																																																			
呼吸器			鼻出血																																																																			
消化器	悪心、口内炎	下痢	嘔吐																																																																			
その他	疲労	感染症（尿路感染、上気道感染、口腔ヘルペス、歯肉炎等）	無力症、発熱、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加																																																																			
	注) 国際共同試験（MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験）の結果に基づく	発現頻度は、2つの国際共同第Ⅲ相試験に基づく。																																																																				
使用上の注意 高齢者への投与	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、注意して投与すること。																																																																				
使用上の注意 妊婦、産婦、授乳婦等へ	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ま																																																																				

一般的名称	アベマシクリブ	パルボシクリブ
の投与	は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量から催奇形性（大動脈弓欠損、肋骨の欠損等）が認められている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。〕	た、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ウサギ）において催奇形性（短指）等が認められている。また、動物実験（ラット及びイヌ）において精巣毒性、遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。〕〔「その他の注意」の項参照〕 (2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕
使用上の注意 小児等への投与	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
使用上の注意 臨床検査結果に及びず影響	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、糸球体機能に影響を与えないものの、腎尿細管のトランスポーターを阻害し、血清クレアチニン濃度を増加させることがある。〔「薬物動態」の項参照〕	—
使用上の注意 過量投与	9. 過量投与 処置：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行うこと。	—
使用上の注意 適用上の注意	10. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
使用上の注意 その他の注意	11. その他の注意 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量を下回る用量から雄性生殖器への影響（精細管上皮の変性、精巣上体における精子減少等）が認められ、4週間の休薬で回復性は認められなかった。	9. その他の注意 (1) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、精子形成上皮における変性精子細胞数又は変性精母細胞数の増加、精子細胞数及び精母細胞数の減少もしくはセルトリ細胞の空胞化を特徴とする、精細管上皮の変性が認められた。ラット及びイヌにおけるこれらの変化は休薬により部分的に回復した。 (2) 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さなかった。
添付文書の 作成年月日	2018年7月（案作成）	2017年10月改訂（第2版）

表 1.7-2 同種同効品一覧表

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	
販売名	アフィニートール錠 2.5mg アフィニートール錠 5mg	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	中外製薬株式会社	
承認年月日	2.5mg : 2012 年 8 月 24 日 5mg : 2010 年 1 月 20 日	2007 年 4 月 18 日	
再評価年月日 再審査年月日	—		—
規制区分	劇薬 処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品注2) 注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること	
化学構造式			アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 453 個の重鎖 2 分子からなる糖たん白質
剤形・含量	錠剤 アフィニートール錠 2.5mg : 1 錠中エベロリムス 2.5mg アフィニートール錠 5mg : 1 錠中エベロリムス 5mg	注射剤 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL : 1 バイアル 4mL 中 ベバシズマブ（遺伝子組換え）注3) 100mg アバスチン点滴静注用 400mg/16mL : 1 バイアル 16mL 中 ベバシズマブ（遺伝子組換え）注3) 400mg 注3) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。 製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。	
効能・効果	1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 2. 神経内分泌腫瘍	効能・効果	用法・用量
		治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 5mg/kg

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	
	3. 手術不能又は再発乳癌		（体重）又は 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。
	4. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫		他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。
	5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫	扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。
		卵巣癌	
		進行又は再発の子宮頸癌	
		手術不能又は再発乳癌	パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合	(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合	
	1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。	1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。	
	2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。	2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	
	(2) 神経内分泌腫瘍の場合	(2) 手術不能又は再発乳癌の場合	
	臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、【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、適応患者の選択を行うこと。	1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。	
	(3) 手術不能又は再発乳癌の場合	2) 延命効果は示されていない（【臨床成績】の項参照）。	
1) 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。	3) 【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、HER2 及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。		
2) 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及び HER2 の発現状況等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	(3) 悪性神経膠腫の場合	【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、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。	
3) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。	(4) 卵巣癌の場合		
(4) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合	1) FIGO Stage III 以上の卵巣癌患者に投与すること。		
臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【臨床成績】	2) 【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		

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）									
	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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。	に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 (5) 進行又は再発の子宮頸癌の場合 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。									
用法・用量	腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合 通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 手術不能又は再発乳癌の場合 内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合 通常、エベロリムスとして3.0mg/m ² を1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。	効能・効果	用法・用量								
		治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。								
			他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。								
		扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。								
		卵巣癌									
		進行又は再発の子宮頸癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。								
手術不能又は再発乳癌	パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。										
	悪性神経膠腫	通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。									
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照） (2) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。 間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準	(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること（【臨床成績】の項参照）。 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により、手術不能又は再発乳癌の場合、本剤はパクリタキセルとの併用により、初発悪性神経膠腫の場合、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により、卵巣癌の場合、本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により、進行又は再発の子宮頸癌の場合、本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。									
	<table><tr><td>グレード^{注1)}（症状）</td><td>投与の可否等</td></tr><tr><td>グレード1（無症候性の画像所見）</td><td>投与継続</td></tr><tr><td>グレード2（症候性：日常生活に支障なし）</td><td>症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。</td></tr><tr><td>グレード3（症候性：日常生活に支障あり、</td><td>本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険</td></tr></table>	グレード ^{注1)} （症状）	投与の可否等	グレード1（無症候性の画像所見）	投与継続	グレード2（症候性：日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。	グレード3（症候性：日常生活に支障あり、	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険		
グレード ^{注1)} （症状）	投与の可否等										
グレード1（無症候性の画像所見）	投与継続										
グレード2（症候性：日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。										
グレード3（症候性：日常生活に支障あり、	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険										

一般的名称	エベロリムス		ベバシズマブ（遺伝子組換え）		
	酸素療法を要する）	性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。	(2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。		
	グレード4（生命を脅かす：人工呼吸を要する）	投与中止	(3) 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。		
	注 1) NCI-CTCAE v.3.0		(4) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。		
	(3) 肝機能障害患者では、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。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。（「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照）		(5) 悪性神経膠腫の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。		
	(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍の場合 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。		(6) 卵巣癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。【臨床成績】の項参照）。		
	(5) 手術不能又は再発乳癌の場合 エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。（【臨床成績】の項参照）		(7) 進行又は再発の子宮頸癌の場合、日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノグテカンとの併用投与の経験はない。		
	(6) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合 1) 本剤とアフィニール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。（【薬物動態】の項参照）		(8) 注射液の調製法及び点滴時間 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100mL とする。初回投与時は 90 分かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。		
	2) 本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15ng/mL となるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。（「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、【薬物動態】の項参照）		2) 初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は 60 分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。		
	警告	【警告】 1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法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（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。		【警告】 1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。	
		2. 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨		2. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、	

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部 CT 検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。 （〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） 3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。 （「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） 4. 本剤とアフィニートール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照）	「重大な副作用」の項参照）。 3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。 (1) 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと（「慎重投与」の項参照）。 (2) 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (3) 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 5. 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【禁忌】、「重大な副作用」の項参照）。 6. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。 7. 高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 8. 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者〔肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至るおそれがある（ 【警告】 、「重大な副作用」の項参照）。〕
使用上の注意 慎重投与	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕 (2) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕 (3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、 【薬物動態】 の項参照） (4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） (5) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕 (2) 大きな手術の術創が治癒していない患者〔創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕 (3) 脳転移を有する患者〔脳出血があらわれるおそれがある。〕 (4) 先天性出血素因、凝固系異常のある患者〔出血があらわれるおそれがある。〕 (5) 抗凝固剤を投与している患者〔出血があらわれるおそれがある。〕 (6) 血栓塞栓症の既往のある患者〔心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。〕 (7) 糖尿病の患者〔動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。〕 (8) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕 (9) うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者〔うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕 (10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (11) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）
使用上の注意 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意 (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） 1) 投与開始前 胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。 2) 投与開始後 定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、	2. 重要な基本的注意 (1) ショック、アナフィラキシー、infusion reaction があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。 (2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」、「 【薬物動態】 」の項参照）。

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力〔DLCO〕、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。 なお、小児に対する胸部 CT 検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。 (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 (3) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。 (4) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。 (5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。	(3) 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。なお、高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。 (4) 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。 (5) 脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また、脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。
使用上の注意 相互作用	3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、腸管に存在する CYP3A4 によっても代謝される。また、本剤は P 糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。 CYP3A4 又は Pgp 阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。	—

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ (遺伝子組換え)																					
	(1) 併用禁忌 (併用しないこと) <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等)</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。</td></tr> </table> (2) 併用注意 (併用に注意すること) <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>リファンピシン リファブチン</td><td>本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。</td><td>これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されと考えられる。</td></tr> <tr> <td>抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾン等</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。</td><td></td></tr> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等</td><td>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td>代謝酵素 (CYP3A4 等) の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されと考えられる。</td></tr> <tr> <td>マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td></td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されと考えられる。	抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。		アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4 等) の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されと考えられる。	マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されと考えられる。																					
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。																						
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4 等) の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されと考えられる。																					
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。																						

一般的名称	エベロリムス			ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	ニカルジピン ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンブレナビル リトナビル等			
	オムビタスビル・パリタ プレビル・リトナビル	本剤の AUC が 27 倍、Cmax が 4.7 倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	
	不活化ワクチン 不活化インフルエンザ ワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。	
	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セン ト・ジョーンズ・ワ ート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。	
	グレープフルーツジュ ース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。	
	シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素（CYP3A4 等）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	
	ミダゾラム（経口剤：国 内未販売）等	ミダゾラム（経口剤：国内未販売）との併用により、ミダゾラムの Cmax が 25%、AUC が 30% 上昇したとの報告がある。	本剤が CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。	
使用上の注意 副作用	4. 副作用 転移性腎細胞癌患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験において、本剤投与 274 例（日本人 15 例を含む）中、副作用は 248 例（90.5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）120 例（43.8%）、発疹 81 例（29.6%）、貧血 77 例（28.1%）、疲労 68 例（24.8%）、下痢 65 例（23.7%）、無力症 63 例（23.0%）、食欲減退 57 例（20.8%）、高コレステロール血症 54 例（19.7%）、悪心 53 例（19.3%）、粘膜の炎症 48 例（17.5%）、嘔吐 48 例（17.5%）、末梢性浮腫 46 例（16.8%）、高トリグリセリド			3. 副作用 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 140 例及び製造販売後の特定使用成績調査の安全性評価対象例 2,696 例、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 125 例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 120 例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）19 例、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 31 例、卵巣癌に対する国際共同臨床試験の安全性評価

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	血症 44 例（16.1%）、咳嗽 41 例（15.0%）、そう痒症 39 例（14.2%）、感染症 39 例（14.2%）、皮膚乾燥 36 例（13.1%）、鼻出血 34 例（12.4%）、呼吸困難 28 例（10.2%）、味覚異常 28 例（10.2%）等であった。 （試験終了時の集計） 腓神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 204 例（日本人 23 例を含む）中、副作用は 195 例（95.6%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）131 例（64.2%）、発疹 99 例（48.5%）、下痢 70 例（34.3%）、疲労 66 例（32.4%）、感染症 49 例（24.0%）、末梢性浮腫 45 例（22.1%）、悪心 41 例（20.1%）、食欲減退 41 例（20.1%）、頭痛 40 例（19.6%）、鼻出血 36 例（17.6%）、貧血 35 例（17.2%）、味覚異常 35 例（17.2%）、体重減少 34 例（16.7%）、嘔吐 31 例（15.2%）、そう痒症 30 例（14.7%）、高血糖 28 例（13.7%）、血小板減少症 27 例（13.2%）、無力症 26 例（12.7%）、爪の障害 26 例（12.7%）、肺臓炎 25 例（12.3%）、発熱 24 例（11.8%）、咳嗽 23 例（11.3%）、高コレステロール血症 21 例（10.3%）、皮膚乾燥 21 例（10.3%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 202 例（日本人 7 例を含む）中、副作用は 193 例（95.5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）127 例（62.9%）、下痢 63 例（31.2%）、疲労 62 例（30.7%）、感染症 59 例（29.2%）、発疹 55 例（27.2%）、末梢性浮腫 52 例（25.7%）、悪心 35 例（17.3%）、無力症 33 例（16.3%）、貧血 33 例（16.3%）、食欲減退 32 例（15.8%）、味覚異常 30 例（14.9%）、肺臓炎 27 例（13.4%）、咳嗽 26 例（12.9%）、そう痒症 26 例（12.9%）、発熱 22 例（10.9%）、高血糖 21 例（10.4%）、呼吸困難 21 例（10.4%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） エストロゲン受容体（estrogen receptor、ER）陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 482 例（日本人 71 例を含む）中、副作用は 465 例（96.5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）309 例（64.1%）、発疹 163 例（33.8%）、疲労 115 例（23.9%）、食欲減退 96 例（19.9%）、下痢 94 例（19.5%）、味覚	対象例（国内症例）24 例、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 7 例の計 3,140 例⁴⁾ 中 2,112 例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 777 例（24.7%）、白血球減少 769 例（24.5%）、出血 609 例（19.4%）、高血圧 564 例（18.0%）、神経毒性 500 例（15.9%）、疲労・倦怠感 487 例（15.5%）、食欲減退 465 例（14.8%）、悪心 447 例（14.2%）、口内炎 369 例（11.8%）、脱毛症 341 例（10.9%）、血小板減少 328 例（10.4%）、尿蛋白陽性 328 例（10.4%）、感染症 314 例（10.0%）等であった（進行又は再発の子宮頸癌効能追加時）。

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	異常 92 例（19.1%）、悪心 85 例（17.6%）、感染症 77 例（16.0%）、肺臓炎 72 例（14.9%）、体重減少 66 例（13.7%）、貧血 55 例（11.4%）、鼻出血 54 例（11.2%）、高血糖 51 例（10.6%）、血小板減少症 50 例（10.4%）、そう痒症 48 例（10.0%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与 53 例中、副作用は 52 例（98.1%）にみられた。主な副作用は、口内炎 38 例（71.7%）、食欲不振 25 例（47.2%）、発疹 23 例（43.4%）、疲労 22 例（41.5%）、悪心 13 例（24.5%）、そう痒症 10 例（18.9%）、味覚異常 9 例（17.0%）、血小板減少症 8 例（15.1%）、下痢 8 例（15.1%）、肺臓炎 8 例（15.1%）、発熱 6 例（11.3%）等であった。 （試験終了時の集計） 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 79 例（日本人 7 例を含む）中、副作用は 76 例（96.2%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）59 例（74.7%）、感染症 33 例（41.8%）、高コレステロール血症 18 例（22.8%）、ざ瘡 12 例（15.2%）、疲労 10 例（12.7%）、貧血 8 例（10.1%）、LDH 増加 8 例（10.1%）、白血球減少症 8 例（10.1%）、悪心 8 例（10.1%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤投与 78 例中、副作用は 67 例（85.9%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）47 例（60.3%）、感染症 23 例（29.5%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。	
使用上の注意 副作用 重大な副作用	(1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患（15.1%）：間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺泡出血、肺毒性等を含む）があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（1.8%）：ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	又は減量するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 2) 感染症（21.8%）：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。（【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 3) 腎不全（1.0%）：重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 4) 高血糖（10.1%）、糖尿病の発症又は増悪（2.7%）：高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 5) 貧血（16.8%）、ヘモグロビン減少（2.3%）、白血球減少（5.5%）、リンパ球減少（4.6%）、好中球減少（5.5%）、血小板減少（10.6%）：貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 6) 口内炎（61.0%）：口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 7) アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシー（呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	2) 消化管穿孔（0.9%）：消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。 3) 瘻孔（0.3%）：消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。瘻孔が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腔瘻（直腸腔瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腔瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。 4) 創傷治癒遅延：創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 出血（19.4%）：腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.3%）、歯肉出血（1.4%）、腔出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。 6) 血栓塞栓症：脳血管発作（頻度不明^{注5}）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明^{注5}）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。 7) 高血圧性脳症（頻度不明^{注5}）、高血圧性クレーゼ（頻度不明^{注5}）

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	8) 急性呼吸窮迫症候群（0.2%）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 肺塞栓症（0.6%）、深部静脈血栓症（0.2%）：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10) 悪性腫瘍（二次発癌）（0.1%）：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 創傷治癒不良：創傷治癒不良（0.2%）や創傷治癒不良による創傷感染（0.1%）、癒痕ヘルニア（頻度不明）、創離開（頻度不明）等の合併症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 12) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13) BKウイルス腎症（頻度不明）：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14) 血栓性微小血管障害（頻度不明）：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 15) 肺胞蛋白症（頻度不明）：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 16) 心嚢液貯留（0.2%）：心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するな	5))：コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。 8) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。 9) ネフローゼ症候群（0.1%未満）：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 骨髄抑制：他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.7%）、白血球減少（24.5%）、貧血（8.8%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。 11) 感染症（10.0%）：好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明^{注5）}）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 12) うっ血性心不全（0.1%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。 13) 間質性肺炎（0.4%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14) 血栓性微小血管症（頻度不明^{注5）}）：血栓性血小板減少性紫斑病、

一般的名称	エベロリムス				ベバシズマブ（遺伝子組換え）				
	ど適切な処置を行うこと。				溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注 4) 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した 22 例の重複を除いた例数の合計。 注 5) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。				
使用上の注意 副作用 その他の副作用	(2) その他の副作用				(2) その他の副作用				
		頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満		5%以上又は頻度不明	1～5%未満	1%未満
	血液・リンパ	—	—	リンパ球減少症	—				
	代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症	鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白（LDL）増加	精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）（15.9%）	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、痙攣、傾眠、構語障害
	精神・神経系	—	味覚異常、頭痛	不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣	消化器	食欲減退（14.8%）、悪心（14.2%）、口内炎（11.8%）、下痢、嘔吐、便秘、胃腸障害 ^{注 6)}	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、齦歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落
	眼	—	—	—	結膜炎				
	心血管系	—	—	高血圧	うっ血性心不全				
	呼吸器	—	咳嗽、鼻出血	呼吸困難	喀血、咽頭の炎症	泌尿器	尿蛋白陽性（10.4%）	尿蛋白陽性	BUN 増加、血中クレアチニン増加
	消化器	胃腸潰瘍	下痢、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下障害、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃炎	肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 増加、LDH 増加等）	血中ビリルビン増加	
	肝臓	—	—	AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP の増加	血中ビリルビン増加	血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリン D ダイマー増加	INR 増加、フィブリノゲン増加、白血球数増加、APTT 延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長
	皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹（紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹）、そう痒症	皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫	心・血管系	高血圧（18.0%）、上室性頻脈 ^{注 6)}		動悸、洞性頻脈
	筋骨格系	—	—	関節痛	—	皮膚	脱毛症（10.9%）、発疹、皮膚変色 ^{注 6)} 、剥脱性皮膚炎 ^{注 6)}	色素沈着、爪の障害、手足症候群、痒痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化
	腎臓・泌尿器	—	—	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿				
	生殖器	無精子症	—	—	不規則月経、無月経、膣出血、月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下	筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩痛、殿部痛等）、筋力低下、側腹部痛

一般的名称		エベロリムス					ベバシズマブ（遺伝子組換え）			
					(テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加)、卵巣嚢胞	呼 吸 器	肺高血圧症 ^{注6)}	しゃっくり、発声障害、咽喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症	
						眼	眼障害 ^{注6)}		結膜炎、流涙増加、霧視	
	全 身 症 状	—	疲労、無力症、浮腫、体重減少	発熱、粘膜の炎症	胸痛、易刺激性、歩行障害	代 謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、高血糖、高マグネシウム血症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症	
	そ の 他	血中フィブリノーゲン減少、血中IgG減少、高クレアチン血症	—	LDH増加	出血（網膜出血、メレナ、血尿等） ^{注2)} 、APTT延長、血中アルブミン減少					
注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。						そ の 他		上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、Al-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応（疼痛等）	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染	
使用上の注意 高齢者への投与		5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。					4. 高齢者への投与 海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。			
使用上の注意 妊婦、産婦、授乳婦等への投与		6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 妊婦可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及び					5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠する可能性がある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導する			

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）										
	ウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。] (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕	こと。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること〔本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた〕（「その他の注意」の項参照）。 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は授乳しないことが望ましい〔ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある〕（「その他の注意」の項参照）。										
使用上の注意 小児等への投与	7. 小児等への投与 腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	6. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。 (2) 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。										
使用上の注意 臨床検査結果に及びず影響	—	—										
使用上の注意 過量投与	8. 過量投与 進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。	7. 過量投与 ヒトで検討された最高用量である 20mg/kg（静脈内投与）において、重度の片頭痛が認められた。										
使用上の注意 適用上の注意	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100mL とする。 《必要抜き取り量計算式》 抜き取り量(mL)=体重(kg)×$\frac{1 \text{ 回投与量(mg/kg)}}{25 \text{ (mg/mL)}}$ <table><tr><td>1 回投与量</td><td>必要抜き取り量（mL）計算式</td></tr><tr><td>5mg/kg</td><td>抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.2(mL/kg)</td></tr><tr><td>7.5mg/kg</td><td>抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.3(mL/kg)</td></tr><tr><td>10mg/kg</td><td>抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.4(mL/kg)</td></tr><tr><td>15mg/kg</td><td>抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.6(mL/kg)</td></tr></table>	1 回投与量	必要抜き取り量（mL）計算式	5mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.2(mL/kg)	7.5mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.3(mL/kg)	10mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.4(mL/kg)	15mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.6(mL/kg)
1 回投与量	必要抜き取り量（mL）計算式											
5mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.2(mL/kg)											
7.5mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.3(mL/kg)											
10mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.4(mL/kg)											
15mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.6(mL/kg)											

一般的名称	エベロリムス	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
		2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 (2) 投与時 1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。 2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと（【用法・用量】の項参照）。
使用上の注意 その他の注意	10. その他の注意 ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。	9. その他の注意 (1) ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。 (2) 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。 (3) 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつFSH≥30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。 (4) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。 (5) 適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている。
添付文書の 作成年月日	2018年6月改訂（第13版）	2017年11月改訂（第18版）

ベージニオ錠 50mg

ベージニオ錠 100mg

ベージニオ錠 150mg

1.8 添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8	添付文書（案）	1
1.8.1	添付文書（案）	1
1.8.2	効能・効果（案）及びその設定根拠.....	7
1.8.2.1	効能・効果（案）	7
1.8.2.2	設定根拠.....	7
1.8.3	用法・用量（案）及びその設定根拠.....	10
1.8.3.1	用法・用量（案）	10
1.8.3.2	設定根拠.....	10
1.8.3.2.1	臨床推奨用法・用量決定の経緯.....	10
1.8.3.2.2	日本人患者での推奨用法・用量の検討.....	11
1.8.4	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	14

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

ベージニオ錠 50mg、ベージニオ錠 100mg、ベージニオ錠 150mg の添付文書（案）を以下に示す。

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87 4291

劇薬
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋
により使用すること）

抗悪性腫瘍剤 CDK^注 4 及び 6 阻害剤

ベージニオ[®]錠 50mg^①
ベージニオ[®]錠 100mg^②
ベージニオ[®]錠 150mg^③

Verzenio[®]
アベマシクリブ錠

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

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

	①	②	③
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生			

【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（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】			
販売名	ベージニオ錠 50 mg	ベージニオ錠 100 mg	ベージニオ錠 150 mg
成分・含量 （1錠中）	アベマシクリブ として 50 mg	アベマシクリブ として 100 mg	アベマシクリブ として 150 mg
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三酸化鉄（50 mg 及び 150 mg 錠のみ含有）、三酸化鉄（50 mg 錠のみ含有）		
性状・剤形	薄い帯赤黄色の フィルムコーテ ィング錠	白色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
寸法・重量	長径：約 9.5 mm 短径：約 5.2 mm 厚さ：約 3.7 mm 重量：約 0.14 g	長径：約 12.0 mm 短径：約 6.6 mm 厚さ：約 4.6 mm 重量：約 0.29 g	長径：約 13.7 mm 短径：約 7.5 mm 厚さ：約 5.2 mm 重量：約 0.43 g
識別コード	Lilly 50	Lilly 100	Lilly 150

【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

＜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】
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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 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。〔「臨床成績」の項参照〕
2. 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬又は減量すること。

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 ^注	処置
下痢	グレード 1	休薬又は減量は不要である。
	グレード 2	24 時間以内に回復しない場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には、減量は不要である。
	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード 2 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	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

	い場合	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。

注) グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。

3. 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。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重度の肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- (3) 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

3. 相互作用

本剤は、主に CYP3A により代謝される。

(1) 併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

ホルモン受容体陽性かつ HER2^{注)} 陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした本剤とフルベストラントの併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 441 例（日本人 63 例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（86.4%）、好中球減少症（46.0%）、悪心（45.1%）、感染症（42.6%）、疲労（39.9%）等であった。また、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした本剤と非ステロイド性アロマターゼ阻害剤の併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 327 例（日本人 38 例を含む）に認められた主な副作用は、下

痢（81.3%）、好中球減少症（41.3%）、感染症（39.1%）、悪心（38.5%）、嘔吐（28.4%）、貧血（28.4%）等であった。（承認時）

注) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型)

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害: ALT (GPT) 増加（14.3%）、AST (GOT) 増加（13.3%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 重度の下痢（11.7%^{注)}）: 重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 骨髄抑制: 好中球減少（44.0%）、貧血（28.8%）、白血球減少（25.1%）、血小板減少（13.4%）、リンパ球減少（7.2%）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺疾患（2.7%）: 間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を中止するなど、適切に処置を行うこと。

注) NCI-CTCAE ver. 4.0 のグレード 3 以上の副作用

(2) その他の副作用^{注)}

以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、腹痛	口内炎、便秘、消化不良	胃炎
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
循環器			静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈洞血栓症、鎖骨下静脈血栓症、腋窩静脈血栓症、下大静脈血栓症、骨盤静脈血栓症等）、高血圧
感染		上気道感染、尿路感染	肺感染、咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、膈感染、敗血症
皮膚	脱毛症	そう痒症、発疹、皮膚乾燥	爪床状隆起、ざ瘡様皮膚炎
精神神経系		味覚異常、浮動性めまい	うつ病
臨床検査値異常		血中クレアチニン増加、低カリウム血症	γ-GTP 増加、低カルシウム血症、高カリウム血症
その他	疲労	筋力低下、流涙増加、頭痛、末梢性浮腫、体重減少、ほてり、発熱、インフルエンザ様疾患、四肢痛	悪寒、眼乾燥、脱水、倦怠感

注) 国際共同試験（MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験）の結果に基づく

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指

導すること。〔ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量から催奇形性（大動脈弓欠損、肋骨の欠損等）が認められている。〕

- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、糸球体機能に影響を与えないものの、腎尿管のトランスポーターを阻害し、血清クレアチニン濃度を増加させることがある。〔「薬物動態」の項参照〕

9. 過量投与

処置：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行うこと。

10. 適用上の注意

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

11. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

(1) 単回投与時¹⁾

日本人進行癌患者 12 例に本剤 100、150 及び 200 mg^(注1)を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

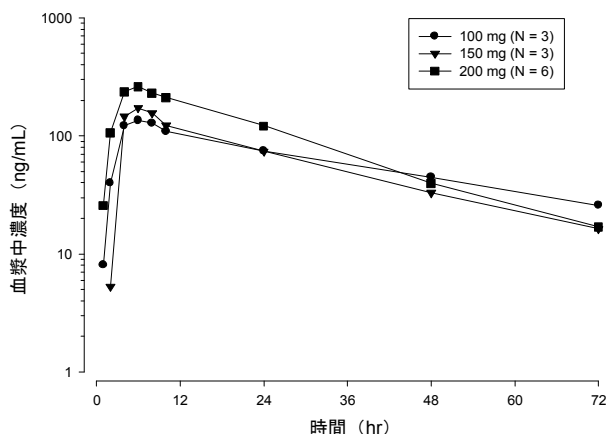


図 1) 本剤 100、150 及び 200 mg^(注1)を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値）

表 1) 本剤 100、150 及び 200 mg^(注1)を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

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

注 1) 中央値（範囲）

注 2) 個別値（例数=2）

注 3) 幾何平均値（範囲）

(2) 反復投与時（外国人における成績）²⁾

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

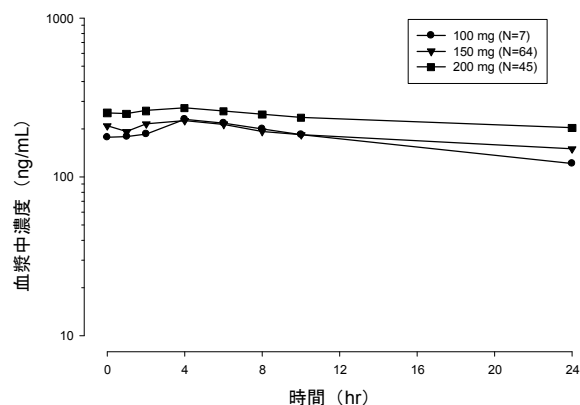


図 2) 本剤 100、150 及び 200 mg^(注1)を 1 日 2 回反復経口投与後（第 1 サイクル第 28 日目）の血漿中濃度推移（平均値）

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

	100 mg ^(注1) 1 日 2 回	150 mg 1 日 2 回	200 mg ^(注1) 1 日 2 回
例数	7	64	45
C _{max,ss} (ng/mL)	240 (52)	251 (89)	305 (77)
t _{max,ss} ^(注1) (hr)	4.00 (2.00 - 6.03)	3.97 (0.00 - 10.15)	4.08 (0.00 - 10.00)
AUC _{τ,ss} (ng·hr/mL)	2400 (54)	2380 ^(注2) (95)	3120 ^(注3) (72)

注 1) 中央値（範囲）

注 2) 例数=63

注 3) 例数=43

τ：投与間隔（12 時間）

(3) 絶対的バイオアベイラビリティ（外国人における成績）³⁾

健康成人 8 例に本剤 200 mg^(注1)を単回経口投与後、^[13C₈]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときのアベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティは 45%（90%信頼区間：40～51%）であった。

(4) 食事の影響（外国人における成績）⁴⁾

健康成人 24 例に本剤 150 mg を食後投与したとき、空腹時投与と比較して、アベマシクリブの AUC_{0-∞}及び C_{max}の最小二乗幾何平均値はそれぞれ 13%及び 30%増加し、t_{max}の中央値は同程度であった。

2. 分布（in vitroにおける成績）⁵⁾

アベマシクリブのヒト血漿蛋白結合率は高く（平均値：約 96～98%）、152～5066 ng/mL までの濃度範囲では濃度依存性は見られなかった。アベマシクリブは、血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合する。アベマシクリブと同程度の活性を有する主要代謝物である N-脱エチル体（M2）、水酸化 N-脱エチル体（M18）及び水酸化体（M20）のヒト血漿タンパク結合率も高く、約 89～94%であった。

3. 代謝^{6), 7)}

アベマシクリブは主として CYP3A により代謝され、主な代謝経路は、代謝物 M2 を産生する経路である。その他の代謝物として、M20、M18 及び酸化体（M1）が認められた（in vitroにおける成績）。健康成人 6 例に ^[14C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与後の AUC に基づくアベマシクリブ及び活性代謝物の血漿中での存在量は、アベマシクリブ（34%）、M2（13%）、M18（5%）及び M20（26%）であった（外国人における成績）。

4. 排泄（外国人における成績）⁷⁾

アベマシクリブは主に肝代謝により消失する。健康成人 6 例に ^[14C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与後 336 時間までに、投与量の約 81%が糞便中に排泄され、約 3.4%が尿中に排泄された。糞便中に検出された放射能のほとんどは代謝物であった。

5. 肝機能障害患者（外国人における成績）⁸⁾

重度の肝機能障害を有する被験者 6 例に本剤 200 mg^(注1)を単回経口投与したとき、正常な肝機能を有する被験者 10 例と比較して、総活性物質（アベマシクリブ、M2、M18 及び M20 の合算）の非結合型の曝露量（AUC）が 2.69 倍増加し、アベマシクリブの消失半減期は 24 時間から 55 時間へ延長した。一方、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者 9 例及び 10 例での曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同程度であった。

6. 相互作用（in vitro 及び外国人における成績）⁹⁾

In vitro において、アベマシクリブは P-gp 及び BCRP を阻害する。

(1) メトホルミン（外国人における成績）⁹⁾

健康成人 36 例に本剤 400 mg^(注1)を単回経口投与後、メトホルミン（腎トランスポーター-OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質）1000 mg を単回経口投与したとき、メトホルミンの AUC_{0-∞}は非併用例と比較して 37%増加した。

(2) クラリスロマイシン（外国人における成績）¹⁰⁾

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

(3) リファンピシン（外国人における成績）¹¹⁾

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

注) 本剤の承認された用法・用量は「用法・用量」の項参照。

【臨床成績】

1. 第III相無作為化比較試験（国際共同試験：MONARCH 2試験）¹²⁾
- ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者 669 例を対象に、本剤+フルベストラントとプラセボ+フルベストラントを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相国際共同試験を実施した。
- 本剤 150 mg^(注)又はプラセボ（1日2回）とフルベストラント 500 mg（1サイクルを28日間として、第1サイクルの1及び15日目並びに第2サイクル以降の1日目）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。
- 本剤+フルベストラントの併用投与により、プラセボ+フルベストラントの併用投与と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。
- 注）試験開始時には本剤の用量は 200 mg と設定されたものの、下痢等により休薬又は減量に至った症例が多数認められたことから、本剤の投与を新たに開始する患者及び 200 mg で投与されている患者に対して、本剤を 150 mg で投与することに変更された。本剤の承認された用法・用量は「用法・用量」の項参照。

表 1) 国際共同試験（MONARCH 2試験）における成績

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

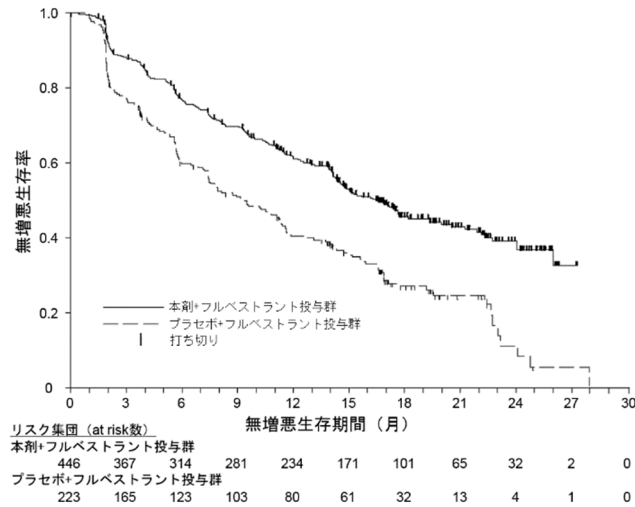


図 1) 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（MONARCH 2試験）

2. 第III相無作為化比較試験（国際共同試験：MONARCH 3試験）¹³⁾
- ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌治療歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者 493 例を対象に、本剤+非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（nonsteroidal aromatase inhibitor：NSAI、レトロゾール又はアナストロゾール）とプラセボ+NSAI を比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相国際共同試験を実施した。
- 本剤 150 mg 又はプラセボ（1日2回）とレトロゾール 2.5 mg 又はアナストロゾール 1 mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。
- 本剤+NSAI の併用投与により、プラセボ+NSAI の併用投与と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

表 2) 国際共同試験（MONARCH 3試験）における成績

	本剤+NSAI 投与群	プラセボ+NSAI 投与群
症例数（日本人症例数）	328（38）	165（15）
イベント発現例数	108	86
無増悪生存期間中央値（月） （95%信頼区間）	NE	14.73 （11.11-17.46）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.543（0.409-0.723）	
層別ログランク検定（両側）	p=0.000021	

NE：推定不能

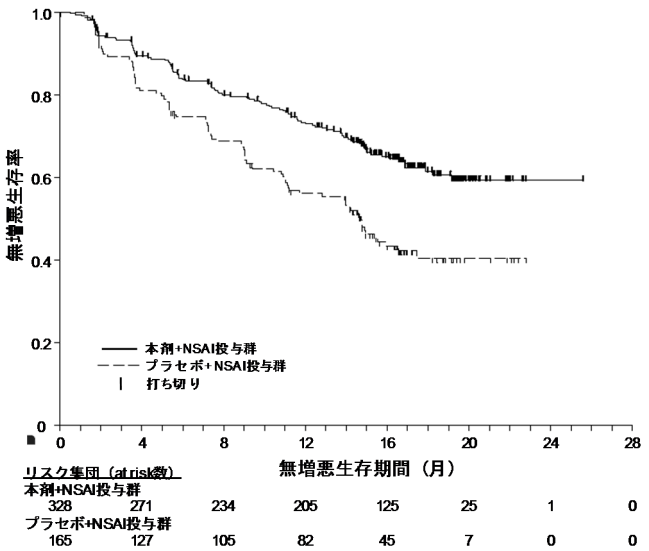


図 2) 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（MONARCH 3試験）

【薬効薬理】

1. 作用機序
- アベマシクリブは CDK4 及び 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、retinoblastoma (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、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる^{14), 15)}。
2. 抗腫瘍作用
- ヒト乳癌由来 ZR-75-1、MCF-7、T47-D 及び MDA-MB-453 細胞株並びにヒト乳癌患者由来 ST941/HI 腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、アベマシクリブは腫瘍増殖抑制作用を示した。また、T47-D 細胞株及び ST941/HI 腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、アベマシクリブと内分泌療法剤（フルベストラント又は 4-ヒドロキシタモキシフェン）との併用により、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アベマシクリブ（JAN）
Abemaciclib

化学名：N-{5-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine

分子式：C₂₇H₃₂F₂N₈

分子量：506.59

構造式：

性状：白色～黄色の粉末である。

融点：約 176℃

【包装】

錠剤 50 mg：30 錠 [10 錠（PTP）×3]
錠剤 100 mg：30 錠 [10 錠（PTP）×3]
錠剤 150 mg：30 錠 [10 錠（PTP）×3]

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Fujiwara, Y. et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016（doi: 10.1007/s00280-016-3085-8）
- 2) 社内資料：進行癌患者を対象としたアベマシクリブの外国第1相試験
- 3) 社内資料：アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティ
- 4) 社内資料：アベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響
- 5) 社内資料：アベマシクリブ及び代謝物のヒト血漿蛋白結合率
- 6) 社内資料：In vitro における代謝及び薬物相互作用の検討
- 7) 社内資料：アベマシクリブのマスバランス試験
- 8) 社内資料：様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるアベマシクリブの薬物動態
- 9) 社内資料：アベマシクリブとメトホルミンの相互作用
- 10) 社内資料：アベマシクリブとクラリスロマイシンの相互作用
- 11) 社内資料：アベマシクリブとリファンピシンの相互作用
- 12) Sledge, G. W. et al.: J. Clin. Oncol., 2017（doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585）
- 13) 社内資料：ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした非ステロイド性アロマターゼ阻害剤併用による国際共同第III相試験（MONARCH 3試験）

- 14) Gelbert, L. M. et al.: Invest. New Drugs., 2014（doi: 10.1007/s10637-014-0120-7）
15) Torres, G. R. et al.: Oncotarget., 2017（doi: 10.18632/oncotarget.17778）

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1}（医療関係者向け）

受付時間 月曜日～全曜日 8:45～17:30^{※2}

※1通話料は無料です。携帯電話、PCからご利用いただけます

※2夜間および当社休日を除きます

www.lillymedical.jp

®：登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

1.8.2 効能・効果 (案) 及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果 (案)

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

1.8.2.2 設定根拠

本剤の効能・効果 (案) は国際共同臨床試験及び国内外で実施された臨床試験結果に基づき設定した。そのうち、ホルモン受容体陽性 (hormone receptor positive : HR+) かつヒト上皮成長因子受容体 2 陰性 (human epidermal growth factor receptor 2 negative : HER2-) の転移性乳癌を対象とした 2 つの国際共同第 III 相試験である I3Y-MC-JPBL (MONARCH 2) (JPBL 試験) 及び I3Y-MC-JPBM (MONARCH 3) (JPBM 試験) を主な臨床試験成績とした。

MONARCH 2 の主要目的は、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与 (アベマシクリブ + フルベストラント群) を、プラセボとフルベストラントの併用投与 (プラセボ + フルベストラント群) と、無増悪生存期間について比較することであった。

1 サイクルを 28 日間として、1~28 日目までアベマシクリブ 150 mg 又はプラセボを 12 時間ごと (Q12H) で経口投与し、フルベストラント 500 mg を第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目、第 2 サイクル以降は 1 日目に筋肉内投与した。なお、治験開始時のアベマシクリブの用法・用量は、200 mg を Q12H での投与であったが、あらかじめ定めていた盲検下安全性評価の結果、投与中断又は減量 (主に第 1 サイクルでの下痢によるもの) が多数認められたことから、忍容性を向上させる目的で治験実施計画書を変更し、治験実施計画書変更 (a) 以降では新たに試験に組み入れられる患者のアベマシクリブの開始用量を 150 mg Q12H に変更した。アベマシクリブを 200 mg Q12H で投与開始していたすべての被験者は、150 mg Q12H に減量することとした。

本試験で併用薬としたフルベストラントは、European Society for Medical Oncology (ESMO) 及び European School of Oncology (ESO) の合同ガイドライン、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン、並びに日本乳癌学会のガイドラインにより、本試験の対象である、内分泌療法後に増悪した HR+ 乳癌患者に対する標準治療とされている (日本乳癌学会 2013; Cardoso et al. 2014; NCCN 2014) ことから、アベマシクリブの上乗せ効果を評価する併用薬として適切であると考えた。

本試験の結果、主要評価項目である無増悪生存期間について、内分泌療法治療歴のある (endocrine therapy pretreated : EP) 被験者からなる開始用量 200 mg 及び 150 mg のいずれも含む主要解析対象集団 (intent-to-treat : ITT 集団) 669 例において、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与 (446 例) により、プラセボとフルベストラントの併用投与 (223 例) と比較して、統計学的に有意な延長が認められた ($p < 0.0000001$ 、ログランク検定)。

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ + フルベストラント群 (16.4 ヶ月) でプラセボ + フルベストラント群 (9.3 ヶ月) に比べて 7.2 ヶ月長かった。

アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 44.7% 減少した (ハザード比 : 0.553、95% CI : 0.449~0.681)。

また、事前に計画した Gatekeeping 法を用いて、ITT 集団のうち開始用量が 150 mg Q12H に変更された後に無作為化されたすべての被験者からなる集団 (ITT 150 mg 集団) 491 例においても無増悪生存期間の解析を実施した。その結果、アベマシクリブ 150 mg Q12H とフルベストラントの併用投与 (325 例) により、プラセボ 150 mg Q12H とフルベストラントの併用投与 (166 例) と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められ ($p=0.000023$ 、ログランク検定)、アベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性が検証された。無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ 150 mg+フルベストラント群 (15.3 カ月) でプラセボ 150 mg+フルベストラント群 (10.5 カ月) に比べて 4.7 カ月長かった。

アベマシクリブ 150 mg Q12H とフルベストラントの併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 41.2%減少した (ハザード比 : 0.588、95% CI : 0.458~0.754)。

無作為化されたすべての EP 被験者のうち、アベマシクリブ、プラセボ又はフルベストラントのいずれかを少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団 (安全性解析対象集団) 664 例において、有害事象はアベマシクリブ+フルベストラント群 441 例中 435 例 (98.6%)、プラセボ+フルベストラント群 223 例中 199 例 (89.2%) に認められた。

アベマシクリブ+フルベストラント群において、グレード 3 の有害事象は 241 例 (54.6%) に認められ、そのうち発現割合が 10%以上であった事象は好中球減少症 (統合語) (23.6%) 及び下痢 (13.4%) であった。グレード 4 は 26 例 (5.9%) に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は好中球減少症 (統合語) (2.9%) 及び血小板減少症 (統合語) (1.4%) であった。グレード 5 は 9 例 (2.0%) に認められ、2 例以上に認められた事象は敗血症 (0.7%) のみであった。

プラセボ+フルベストラント群において、グレード 3 の有害事象は 46 例 (20.6%) に認められ、発現割合が 10%以上の事象はなかった。グレード 4 は 5 例 (2.2%) に、グレード 5 は 2 例 (0.9%) に認められたが、2 例以上に認められた事象はなかった。

グレード 3 以上でアベマシクリブ+フルベストラント群の発現割合がプラセボ+フルベストラント群より 10%以上高かった事象は下痢及び好中球減少症 (統合語) であった。

また、MONARCH 2 において、安全性解析対象 150 mg 集団 (アベマシクリブ 150 mg+フルベストラント群) で認められた安全性プロファイルは安全性解析対象集団の安全性プロファイル同様であり、新たに重要なリスクと特定される事象はなかった。

MONARCH 3 の主要目的は、アベマシクリブと非ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (Non-steroidal aromatase inhibitor : NSAI) の併用投与 (アベマシクリブ+NSAI 群) を、プラセボと NSAI の併用投与 (プラセボ+NSAI 群) と、無増悪生存期間について比較することであった。

1 サイクルを 28 日間として、1~28 日目までアベマシクリブ又はプラセボを 150 mg Q12H で経口投与し、レトロゾール 2.5 mg 又はアナストロゾール 1 mg を 24 時間ごと (Q24H) で経口投与した。

本試験で併用薬とした NSAI は、ESMO 及び ESO の合同ガイドライン、並びに日本乳癌学会のガイドラインにより、本試験の対象である、閉経後の HR+進行乳癌患者に対する一次治療の標準療法とされている (日本乳癌学会 2013; Cardoso et al, 2014) ことから、アベマシクリブの上乗せ効果を評価する併用薬として適切であると考えた。

本試験の結果、主要評価項目である無増悪生存期間について、ITT 集団 493 例において、アベマシクリブと NSAI の併用投与 (328 例) により、プラセボと NSAI の併用投与 (165 例) と比較して、統計学的に有意な延長が認められた ($p=0.000021$ 、ログランク検定)。

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ+NSAI 群は到達せず、プラセボ+NSAI 群は 14.7 ヶ月であった。

アベマシクリブと NSAI の併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 45.7%減少した [ハザード比 : 0.543、95% CI : 0.409~0.723]。

有害事象はアベマシクリブ+NSAI 群 327 例中 322 例 (98.5%)、プラセボ+NSAI 群 161 例中 145 例 (90.1%) に認められた。

アベマシクリブ+NSAI 群において、グレード 3 の有害事象は 159 例 (48.6%) に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象は好中球減少症 (統合語) (19.6%) のみであった。グレード 4 の有害事象は 21 例 (6.4%) に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は好中球減少症 (統合語) (1.5%) のみであった。グレード 5 の有害事象は 8 例 (2.4%) に認められ、2 例以上に認められた事象は肺感染 (統合語) (0.9%) 及び塞栓症 (0.6%) であった。

プラセボ+NSAI 群において、グレード 3 の有害事象は 32 例 (19.9%) に認められ、発現割合が 10%以上のグレード 3 の有害事象はなかった。グレード 4 の有害事象は 3 例 (1.9%) に、グレード 5 の有害事象は 2 例 (1.2%) に認められたが、2 例以上に認められた事象はなかった。

グレード 3 以上でアベマシクリブ+NSAI 群の発現割合がプラセボ+NSAI 群より 10%以上高かった事象は好中球減少症 (統合語) のみであった。

MONARCH 2 及び MONARCH 3 で認められた安全性プロファイルは臨床上許容できるものであった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合はプラセボ+内分泌療法群と比較して、アベマシクリブ+内分泌療法群で高かったものの、投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

アベマシクリブと内分泌療法を併用した際に認められた有害事象は可逆性であり、適切なモニタリングにより検出することで、休薬又は減量などにより事象からの回復が可能であった。併用した際の重要なリスクとして、グレード 3 以上の好中球減少症、下痢及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase : ALT) /アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase : AST) 増加、並びに間質性肺疾患があげられたが、これらによる重大な転帰はほとんどなく、好中球減少症、下痢については、事象の回復後に、減量するなどして大部分の被験者で継続投与が可能であった。また、ALT/AST 増加についても、投与中止例はみられたものの、モニタリングによる検出や休薬又は減量による対処を行うことで、その後の投与継続が可能な例が認められた。

以上の MONARCH 2 及び MONARCH 3 の結果を踏まえ、本剤は、HR+かつ HER2-の転移性乳癌患者に対する良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから、これらの試験に組み入れられた患者背景等を考慮して本剤の効能・効果 (案) を「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

1.8.3 用法・用量 (案) 及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量 (案)

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。

1.8.3.2 設定根拠

1.8.3.2.1 臨床推奨用法・用量決定の経緯

アベマシクリブの最大耐量 (maximum tolerated dose : MTD) は、進行がん患者を対象に実施した用量漸増、海外第 I 相試験である I3Y-MC-JPBA (JPBA 試験) で決定した。JPBA 試験では、用量漸増フェーズでアベマシクリブの 50、100、150、又は 225 mg Q24H を検討したが、MTD を決定できず、また Q24H 投与での薬物動態解析結果から曝露量の増加は用量比例性を下回ることが示された。そのため、アベマシクリブの 75、100、150、200、及び 275 mg Q12H を検討した。その結果、アベマシクリブ 275 mg Q12H を投与された 3 例中 2 例で、用量制限毒性 (dose-limiting toxicity : DLT) に該当するグレード 3 の疲労が発現し、MTD を超えたと判断された。1 段階下の 200 mg Q12H の用量での DLT 発現が 7 例中 1 例 (グレード 3 の疲労) であったため、Q12H 投与での MTD は 200 mg と決定された。

JPBA 試験では、アベマシクリブの毒性は、乳癌を含む異なる 5 つの癌腫を対象とした 6 つの拡大フェーズで許容可能であった。アベマシクリブに関連した可能性のある有害事象のうち、発現割合が高かった事象は、下痢、悪心、疲労、嘔吐及び好中球減少症であった。

JPBA 試験では、アベマシクリブは 150 mg Q12H 及び 200 mg Q12H のいずれでも転移性乳癌患者に対して抗腫瘍活性を示した。進行又は転移性乳癌患者 47 例を対象にアベマシクリブ (200 mg Q12H 又は 150 mg Q12H) を単独投与した拡大フェーズのパート D (47 例) では、乳癌患者を対象にアベマシクリブを投与した結果、HR+転移性乳癌患者 (36 例) の奏効率は 33.3% であり、HR+転移性乳癌患者に対する有効性が示唆された。また、HR+乳癌患者を対象にアベマシクリブとフルベストラントを併用投与した拡大フェーズのパート G (19 例) では、アベマシクリブ 200 mg Q12H とフルベストラントを併用投与した場合も、アベマシクリブ単剤投与と比較して臨床上問題となる毒性の発現頻度増加や重症度の悪化は認められず、測定可能病変を有する患者 (11 例) の奏効率は 45.5% であった。

これらの結果から、HR+の進行又は転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブとフルベストラントの併用投与を検討することが支持された。

MONARCH 2 は、アベマシクリブのフルベストラントへの上乗せ投与の効果を検討した第 III 相試験である。MONARCH 2 でのアベマシクリブの用法・用量は、治験実施計画書初版では JPBA 試験のパート G の結果に基づき 200 mg Q12H とした。JPBA 試験のパート G では、有害事象による投与中止はなく、またグレード 4 以上の事象も認められなかった。

I3Y-MC-JPBH (JPBH 試験) は、転移性乳癌患者を対象に、種々の併用薬存在下でアベマシクリブを経口投与した海外第 Ib 相試験である。JPBH 試験のパート A 及び B では HR+/HER2-の転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブ 200 mg Q12H と NSAI を併用した。MONARCH 2 より遅れて開始した MONARCH 3 開始前の時点で得られていた、JPBH 試験の安全性データから、下痢のために治療を早い段階で中止する被験者が認められ、またアベマシクリブ 200 mg Q12H では多く

の被験者が第 1 サイクルを完了せずに治験薬を中止又は減量していた。このため、MONARCH 2 でも治験開始時に定めた盲検下安全性評価を実施した。この結果、投与中断又は減量が多数認められたことから、以降新たに試験に組み入れられる患者のアベマシクリブの開始用量を 150 mg Q12H に変更した。

MONARCH 2 の有効性評価の結果は第 1.8.2.2 項で述べたとおりである。

MONARCH 2 での 50～200 mg Q12H を含んだ用量範囲でのシミュレーションの結果は、フルベストラントと併用時のアベマシクリブの開始用量を 150 mg Q12H とすることを支持するものであった (第 2.5.3.5.4.1 項)。

MONARCH 3 は、アベマシクリブの NSAI への上乗せ投与の効果を検討した第 III 相試験である。得られていた海外第 Ib 相試験である JPBH 試験の安全性データから、アベマシクリブ 200 mg Q12H と NSAI を併用したときの有害事象プロファイルは、JPBA 試験で進行又は転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブを単独投与したときと同様であったが、グレード 3 の下痢の発現割合は JPBA 試験よりも高かった (それぞれ 25.7%、13.6%)。したがって、これらの JPBH 試験の安全性データ、並びに JPBA 試験の安全性及び抗腫瘍活性の結果から、MONARCH 3 でのアベマシクリブの用法・用量は 150 mg Q12H が妥当であると考えられた。

MONARCH 3 の有効性評価の結果は第 1.8.2.2 項で述べたとおりである。

MONARCH 3 での 50～150 mg Q12H を含んだ用量範囲でのシミュレーションの結果は、NSAI と併用時のアベマシクリブの開始用量を 150 mg Q12H とすることを支持するものであった (第 2.5.3.5.4.1 項)。

MONARCH 2 及び MONARCH 3 で認められた安全性プロファイルは臨床上許容できるものであった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合はプラセボ＋内分泌療法群と比較して、アベマシクリブ＋内分泌療法群で高かったものの、投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。アベマシクリブと内分泌療法を併用した際に認められた有害事象は可逆性であり、適切なモニタリングにより検出することで、休薬又は減量などにより事象からの回復が可能であった。

以上、ベネフィット・リスクの観点から、内分泌療法剤と併用する際のアベマシクリブの用法・用量は 150 mg Q12H が妥当であると判断された。

1.8.3.2.2 日本人患者での推奨用法・用量の検討

国内では、MONARCH 2 及び MONARCH 3 への参加の妥当性を事前に検討した。その結果、外因性要因 (乳癌の疫学及び医療環境) 並びにフルベストラント及び NSAI 併用投与時のアベマシクリブの薬物動態プロファイルに大きな民族的差異は生じないと考えられたことから、国際共同第 III 相試験へ参加することは妥当と判断した。国際共同第 III 相試験へ参加するにあたり、海外第 I 相試験である JPBA 試験で決定したアベマシクリブの推奨用法・用量 (200 mg Q12H) までの忍容性を確認することを主要目的として、国内で進行がん患者を対象とした第 I 相試験であ

る I3Y-JE-JPBC (JPBC 試験) を実施した。JPBC 試験では、進行がん患者を対象として国内でアベマシクリブの 100、150 又は 200 mg Q12H を検討した。その結果、200 mg Q12H の 1 例 (16.7%) が第 1 サイクルで DLT としてグレード 2 の悪心を発現し、予定された投与量の 25%以上の休薬を必要とした。その他に DLT の発現は認められず、200 mg Q12H までの忍容性が国内で実施した JPBC 試験でも確認された。

MONARCH 2 の有効性評価の結果、ITT 集団 (669 例) のうち、国内から参加したすべての被験者からなる集団 (日本人 ITT 集団) (95 例) では無増悪生存期間の中央値はアベマシクリブ +フルベストラント群 (64 例) (21.2 ヶ月) でプラセボ +フルベストラント群 (31 例) (14.3 ヶ月) より 6.9 ヶ月長く、アベマシクリブ +フルベストラント群でプラセボ +フルベストラント群より原疾患の増悪又は死亡のリスクが 32.8%減少した (ハザード比: 0.672)。これらの結果は、ITT 集団の結果 (ハザード比: 0.553、無増悪生存期間の中央値: アベマシクリブ +フルベストラント群及びプラセボ +フルベストラント群でそれぞれ 16.4 ヶ月及び 9.3 ヶ月、以降同順) と同様の傾向であった。また、ITT150 mg 集団のうち、国内から参加したすべての被験者からなる集団 (日本人 ITT 150 mg 集団) (65 例) の結果 (無増悪生存期間の中央値: 17.2 ヶ月及び 14.3 ヶ月) は ITT 150 mg 集団の結果 (無増悪生存期間の中央値: 15.3 ヶ月及び 10.5 ヶ月) と同様の傾向であった。ITT 150 mg 集団 (491 例) と同様に、日本人 ITT 150 mg 集団でも無増悪生存期間の中央値に投与群間で差が認められ、全体として日本人 ITT 150 mg 集団でアベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性が見られた。

全生存期間については、データカットオフ時点で ITT 集団と同様に日本人 ITT 集団でアベマシクリブとフルベストラントの併用投与をプラセボとフルベストラントの併用投与と比較した結果、XXXXXXXXXX。また、全生存期間の日本人 ITT 150 mg 集団の結果は、アベマシクリブ 150 mg +フルベストラント群 (44 例) では XXXXXXXXXX。日本人 ITT 集団の奏効率は、アベマシクリブ +フルベストラント群 37.5%及びプラセボ +フルベストラント群 12.9%であり、アベマシクリブ +フルベストラント群で約 25%高かった。日本人 ITT 150 mg 集団でも、奏効率はアベマシクリブ 150 mg +フルベストラント群 34.1%及びプラセボ 150 mg +フルベストラント群 (21 例) 14.3%であり、アベマシクリブ 150 mg +フルベストラント群で約 20%高かった。以上のことから、日本人患者に対しても、ITT 集団及び ITT 150 mg 集団と同様のアベマシクリブとフルベストラントの併用投与による有効性が期待できると考える。

MONARCH 2 の安全性解析対象集団のうち、国内から参加したすべての被験者からなる集団 (日本人安全性解析対象集団) 94 例のアベマシクリブ又はプラセボの dose intensity の中央値は、アベマシクリブ +フルベストラント群で 231.2 mg/day、アベマシクリブ 150 mg +フルベストラント群で 218.1 mg/day、プラセボ +フルベストラント群で 298.3 mg/day であり、安全性解析対象集団の dose intensity の中央値は、アベマシクリブ +フルベストラント群で 273.1 mg/day、アベマシクリブ 150 mg +フルベストラント群で 272.4 mg/day、プラセボ +フルベストラント群で 298.2 mg/day であった。日本人安全性解析対象集団のアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数の中央値は、アベマシクリブ +フルベストラント群及びアベマシクリブ 150 mg +フルベストラント群で 15 サイクル、プラセボ群で 16 サイクルであり、安全性解析対象集団 (アベマシクリブ +フルベストラント群及びアベマシクリブ 150 mg +フルベストラント群で 13 サイクル、プ

ラセボ群で 9 サイクル) よりも長かった。安全性解析対象集団と日本人安全性解析対象集団で認められた有害事象プロファイルは同様であり、定期的なモニタリングにより管理可能であった (第 2.5.5.2.6.1 項)。

MONARCH 3 の主要解析時のデータに基づく有効性評価の結果、日本人 ITT 集団 (53 例) ではデータカットオフ時点の原疾患の増悪又は死亡は、アベマシクリブ+NSAI 群 38 例のうち 10 例 (26.3%)、プラセボ+NSAI 群 15 例のうち 8 例 (53.3%) であった。無増悪生存期間のハザード比は 0.417 (95% CI : 0.152~1.146)、無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ+NSAI 群で到達せず、プラセボ+NSAI 群は 14.9 ヶ月であった。これらの結果は、ITT 集団の結果 (ハザード比 : 0.543、無増悪生存期間の中央値 : アベマシクリブ+NSAI 群及びプラセボ+NSAI 群でそれぞれ到達せず及び 14.7 ヶ月) と同様の傾向であった。

全生存期間について、データカットオフ時点では、ITT 集団と同様に日本人 ITT 集団でアベマシクリブと NSAI の併用投与をプラセボと NSAI の併用投与と比較した結果、XXXXXXXXXX。奏効率は、アベマシクリブ+NSAI 群 44.7%及びプラセボ+NSAI 群 40.0%であり、アベマシクリブ+NSAI 群で約 5%高かった。以上のことから、日本人患者に対しても、ITT 集団と同様のアベマシクリブと NSAI の併用投与による有効性が期待できると考える。

MONARCH 3 の無作為化されたすべての被験者のうち、アベマシクリブ、プラセボ又は NSAI のいずれかの治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団 (安全性解析対象集団) のうち、国内から参加したすべての被験者からなる集団 (日本人安全性解析対象集団) のアベマシクリブ又はプラセボの dose intensity の中央値は、アベマシクリブ+NSAI 群で 208.1 mg/day、プラセボ+NSAI 群で 295.7 mg/day であり、全体集団の dose intensity の中央値は、アベマシクリブ+NSAI 群で 257.0 mg/day、プラセボ+NSAI 群で 294.3 mg/day であった。日本人安全性解析対象集団のアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数の中央値は、アベマシクリブ+NSAI 群及びプラセボ+NSAI 群のいずれも 17 サイクルであり、安全性解析対象集団 (アベマシクリブ+NSAI 群で 16 サイクル、プラセボ+NSAI 群で 15 サイクル) よりも長かった。安全性解析対象集団と日本人安全性解析対象集団で認められた有害事象プロファイルは同様であり、定期的なモニタリングにより管理可能であった (第 2.5.5.2.6.2 項)。

また、MONARCH 2 及び MONARCH 3 の母集団薬物動態解析の結果から、アベマシクリブの薬物動態に日本人と外国人とで大きな違いは認められなかった。

以上の結果から、日本人患者に対しても、内分泌療法剤と併用する際のアベマシクリブの用法・用量は 150 mg Q12H が妥当であると判断された。

1.8.4 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) は、本剤の国際共同第 III 相試験成績、海外で実施された臨床試験ならびに企業中核データシート [Company Core Data Sheet (CCDS)] を参考にして設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠																								
【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。	患者の安全確保及び適正使用の観点から、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に設定した。																								
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者	添付文書で注意喚起すべき一般的な事項として設定した。																								
<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。	乳癌の術前及び術後の薬物療法における本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから設定した。																								
<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 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。[「臨床成績」の項参照] 2. 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬又は減量すること。 減量の基準 <table><tr><th>減量レベル</th><th>投与量</th></tr><tr><td>通常投与量</td><td>1回 150 mg 1日2回</td></tr><tr><td>1段階減量</td><td>1回 100 mg 1日2回</td></tr><tr><td>2段階減量</td><td>1回 50 mg 1日2回</td></tr></table> 副作用発現時の用量調節基準 <table><tr><th>副作用</th><th>程度^{注)}</th><th>処置</th></tr><tr><td rowspan="4">下痢</td><td>グレード1</td><td>休薬又は減量は不要である。</td></tr><tr><td>グレード2</td><td>24時間以内に回復しない場合、グレード1以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には、減量は不要である。</td></tr><tr><td>治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード2</td><td rowspan="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。</td></tr><tr><td>入院を要する又はグレード3もしくは4</td></tr><tr><td rowspan="2">血液毒性</td><td>グレード1又は2</td><td>休薬又は減量は不要である。</td></tr><tr><td>グレード3（初回発現）</td><td>グレード2以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減</td></tr></table>	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	程度 ^{注)}	処置	下痢	グレード1	休薬又は減量は不要である。	グレード2	24時間以内に回復しない場合、グレード1以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には、減量は不要である。	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード2	グレード1以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には投与量を1段階減量すること。	入院を要する又はグレード3もしくは4	血液毒性	グレード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	1. 主治医が本剤と併用する内分泌療法を適切に選択できるようにするため設定した。 2. 副作用の発現により、本剤を休薬又は減量する場合に参考とすべき基準、用量調節の目安を、臨床試験の実施計画及び CCDS の記載を参考に設定した。 3. 様々な重症度の肝機能障害を有する被験者を対象とした本剤の単回投与薬物動態試験（JPBV 試験）において、重度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、総活性物質〔アベマシクリブ、N-脱エチル体（M2）、水酸化 N-脱エチル体（M18）及び水酸化体（M20）の合算〕の非結合型の曝露量（AUC）が 2.69 倍増加し、本剤の消失半減期は 24 時間から 55 時間へ延長したため、重度の肝障害のある患者に対する注意喚起として設定した。
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	程度 ^{注)}	処置																							
下痢	グレード1	休薬又は減量は不要である。																							
	グレード2	24時間以内に回復しない場合、グレード1以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には、減量は不要である。																							
	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード2	グレード1以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には投与量を1段階減量すること。																							
	入院を要する又はグレード3もしくは4																								
血液毒性	グレード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																							

使用上の注意 (案)			設定根拠
	量すること。 グレード3 (2回目以降の発現) 又は4 G-CSF 製剤を投与した場合	グレード2以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には投与量を1段階減量すること。 G-CSF 製剤の最終投与後少なくとも48時間以上経過し、かつグレード2以下になるまで休薬すること。再開する場合には、投与量を1段階減量すること。	
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。	
注) グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。			
3. 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。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]			
1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 重度の肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]			様々な重症度の肝機能障害を有する被験者を対象とした本剤の単回投与薬物動態試験 (JPBV 試験) において、重度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、総活性物質 [アベマシクリブ、M2、M18 及び M20 の合算] の非結合型の曝露量 (AUC) が 2.69 倍増加し、本剤の消失半減期は 24 時間から 55 時間へ延長したため、重度の肝障害のある患者に対する注意喚起として CCDS の記載を参考に設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状 (呼吸困難、咳嗽、発熱等) の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。 (3) 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。			乳癌患者を対象とした MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験において、これらの事象が認められたため、検査もしくは観察の実施の必要性について CCDS の記載を参考に設定した。
3. 相互作用 本剤は、主に CYP3A により代謝される。			これらの薬剤との併用により、本剤の血漿中濃

使用上の注意（案）			設定根拠
(1) 併用注意（併用に注意すること）			度を上昇又は低下させるおそれがあるため、CCDS の記載を参考に設定した。
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ジルチアゼム ベラパミル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[「薬物動態」の項参照]	これらの薬剤が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。[「薬物動態」の項参照]	
グレープフルーツ グレープフルーツジュース	本剤服用時は飲食を避けること。		
CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A の代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。[「薬物動態」の項参照]	
4. 副作用			
ホルモン受容体陽性かつ HER2^注 陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした本剤とフルベストラントの併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 441 例（日本人 63 例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（86.4%）、好中球減少症（46.0%）、悪心（45.1%）、感染症（42.6%）、疲労（39.9%）等であった。また、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした本剤と非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤の併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 327 例（日本人 38 例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（81.3%）、好中球減少症（41.3%）、感染症（39.1%）、悪心（38.5%）、嘔吐（28.4%）、貧血（28.4%）等であった。（承認時） 注）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型）			乳癌患者を対象とした MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験にて認められた事象について設定した。
(1) 重大な副作用			
1) 肝機能障害：ALT（GPT）増加（14.3%）、AST（GOT）増加（13.3%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。			
2) 重度の下痢（11.7% ^注 ）：重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。			
3) 骨髄抑制：好中球減少（44.0%）、貧血（28.8%）、白血球減少（25.1%）、血小板減少（13.4%）、リンパ球減少（7.2%）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。			
4) 間質性肺疾患（2.7%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を中止するなど、適切に処置を行うこと。			
注）NCI-CTCAE ver. 4.0 のグレード 3 以上の副作用			
(2) その他の副作用 ^注			

使用上の注意（案）				設定根拠
以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕				
副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、腹痛	口内炎、便秘、消化不良	胃炎	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難		
循環器			静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈洞血栓症、鎖骨下静脈血栓症、腋窩静脈血栓症、下大静脈血栓症、骨盤静脈血栓症等）、高血圧	
感染		上気道感染、尿路感染	肺炎、咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、膈感染、敗血症	
皮膚	脱毛症	そう痒症、発疹、皮膚乾燥	爪線状隆起、ざ瘡様皮膚炎	
精神神経系		味覚異常、浮動性めまい	うつ病	
臨床検査値異常		血中クレアチニン増加、低カリウム血症	γ-GTP 増加、低カルシウム血症、高カリウム血症	
その他	疲労	筋力低下、流涙増加、頭痛、末梢性浮腫、体重減少、ほてり、発熱、インフルエンザ様疾患、四肢痛	悪寒、眼乾燥、脱水、倦怠感	
注）国際共同試験（MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験）の結果に基づく				
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多いため、一般的な注意として設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。 〔ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量から催奇形性（大動脈弓欠損、肋骨の欠損等）が認められている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。 〔本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。〕				(1) 本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への臨床使用経験はないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において催奇形性及び胎児体重の減少が認められたため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への注意喚起として CCDS の記載を参考に設定した。 (2) 本剤の乳汁生成への影響及び乳汁中への移行を検討した試験はないが、授乳婦に対する一般的な注意として設定した。
7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕				小児等を対象とした試験を実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。
8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、糸球体機能に影響を与えないものの、腎尿細管のトランスポーターを阻害し、血清クレアチニン濃度を増加させることがある。〔「薬物動態」の項参照〕				本剤の投与により腎尿細管のトランスポーターを阻害し、血清クレアチニン濃度を上昇させることがあるため設定した。
9. 過量投与				

使用上の注意 (案)	設定根拠
処置：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行うこと。	過量投与時の特異的な解毒剤は知られておらず、過量投与時は適切な対症療法を行う必要があることから設定した。
10. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	「PTP の誤飲対策について」（日薬連発第 240 号 1996 年 3 月 27 日、304 号 1996 年 4 月 18 日）に基づき設定した。
11. その他の注意 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量を下回る用量から雄性生殖器への影響（精細管上皮の変性、精巣上体における精子減少等）が認められ、4 週間の休薬で回復性は認められなかった。	非臨床試験において、男性の生殖機能への影響が示唆されたため、CCDS の記載を参考に設定した。

ベージニオ錠 50mg

ベージニオ錠 100mg

ベージニオ錠 150mg

1.9 一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

薬生薬審発 0 2 2 4 第 1 号
平成 2 9 年 2 月 2 4 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

(参照)

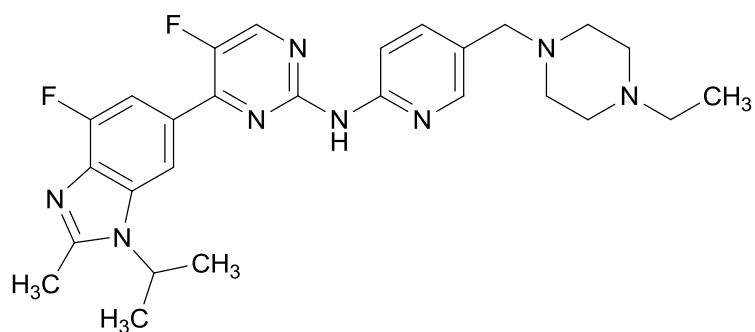
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpd.b.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 28-2-B4

JAN（日本名）：アベマシクリブ

JAN（英 名）：Abemaciclib

 $C_{27}H_{32}F_2N_8$

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

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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 74

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 74

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 74

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:
Recommended INN

*Chemical name or description; Molecular formula;
Graphic formula*

DCI Recommandée

*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule
développée*

DCI Recomendada

*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular;
Fórmula desarrollada*

abemaciclibum

abemaciclib

N-{5-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine

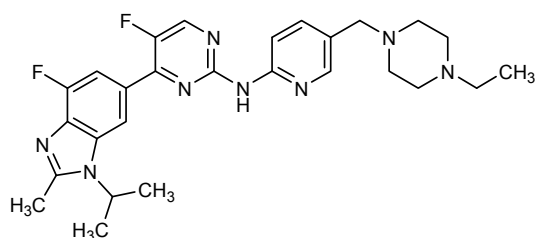
abémaciclib

N-{5-[(4-éthylpipérazin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-méthyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine

abemaciclib

N-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-6-il]pirimidin-2-amina

C₂₇H₃₂F₂N₈



amiselimodum

amiselimod

2-amino-2-{2-[4-(heptyloxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}propane-1,3-diol

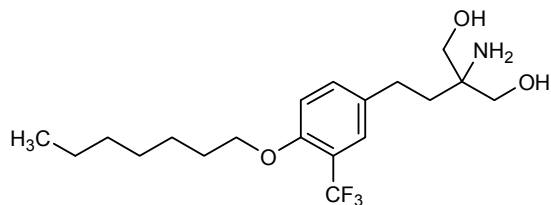
amiséli-mod

2-amino-2-{2-[4-(heptyloxy)-3-(trifluorométhyl)phényl]éthyl}propane-1,3-diol

amiselimod

2-amino-2-{2-[4-(heptiloxi)-3-(trifluorometil)fenil]etil}propano-1,3-diol

C₁₉H₃₀F₃NO₃



ベージニオ錠 50mg

ベージニオ錠 100mg

ベージニオ錠 150mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

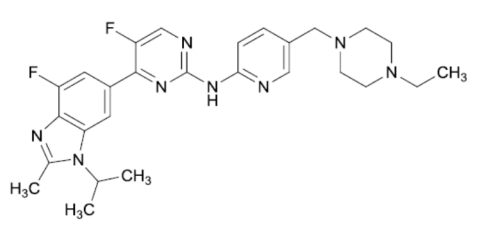
日本イーライリリー株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	1
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	<i>N</i> -{5-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(1-methylethyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine（別名：アベマシクリブ）及びその製剤																				
構造式																					
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。																				
劇薬等の指定																					
市販名及び有効成分・分量	原体：アベマシクリブ 製剤： ベージニオ錠 50mg（1 錠中アベマシクリブ 50 mg 含有） ベージニオ錠 100mg（1 錠中アベマシクリブ 100 mg 含有） ベージニオ錠 150mg（1 錠中アベマシクリブ 150 mg 含有）																				
毒性	単回投与毒性（経口） <table><tr><th>動物種</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr><tr><td>ラット</td><td>300 以上^a</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>30 以上^b</td></tr></table> a：小核試験投与初日の成績から推定した。 b：7 日間反復投与毒性予備試験投与初日の成績から推定した。 反復投与毒性（経口） <table><tr><th>動物種</th><th>期間</th><th>用量 (mg/kg)</th><th>NOAEL (mg/kg)</th><th>特記すべき所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>28 日間</td><td>10、30、50</td><td>< 10</td><td>死亡／途中屠殺各 1 例（TK 群雄 2 例） 骨髄：末梢血の汎血球減少を伴う造血細胞減少 胸腺：重量減少、小型化、皮質の細胞減少／萎縮、髄質の細胞数増加 リンパ系組織：下顎リンパ節濾胞及び胚中心の減少、リンパ節の腫大及び細胞数増加 雄生殖器：重量減少（前立腺、精巣及び精巣上体）、小型化（精巣上体及び前立腺）、精子低形成、萎縮 消化管：陰窩過形成、上皮の変性／萎縮、好中球性炎症、 肺：蒼白化、マクロファージ集簇、気管支肺炎炎症</td></tr></table>					動物種	概略の致死量 (mg/kg)	ラット	300 以上 ^a	イヌ	30 以上 ^b	動物種	期間	用量 (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	特記すべき所見	ラット	28 日間	10、30、50	< 10	死亡／途中屠殺各 1 例（TK 群雄 2 例） 骨髄：末梢血の汎血球減少を伴う造血細胞減少 胸腺：重量減少、小型化、皮質の細胞減少／萎縮、髄質の細胞数増加 リンパ系組織：下顎リンパ節濾胞及び胚中心の減少、リンパ節の腫大及び細胞数増加 雄生殖器：重量減少（前立腺、精巣及び精巣上体）、小型化（精巣上体及び前立腺）、精子低形成、萎縮 消化管：陰窩過形成、上皮の変性／萎縮、好中球性炎症、 肺：蒼白化、マクロファージ集簇、気管支肺炎炎症
動物種	概略の致死量 (mg/kg)																				
ラット	300 以上 ^a																				
イヌ	30 以上 ^b																				
動物種	期間	用量 (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	特記すべき所見																	
ラット	28 日間	10、30、50	< 10	死亡／途中屠殺各 1 例（TK 群雄 2 例） 骨髄：末梢血の汎血球減少を伴う造血細胞減少 胸腺：重量減少、小型化、皮質の細胞減少／萎縮、髄質の細胞数増加 リンパ系組織：下顎リンパ節濾胞及び胚中心の減少、リンパ節の腫大及び細胞数増加 雄生殖器：重量減少（前立腺、精巣及び精巣上体）、小型化（精巣上体及び前立腺）、精子低形成、萎縮 消化管：陰窩過形成、上皮の変性／萎縮、好中球性炎症、 肺：蒼白化、マクロファージ集簇、気管支肺炎炎症																	

		91日間	3、10、30	10	死亡 (TK 群雄 1 例) 骨髓：末梢血の汎血球減少を伴う造血細胞減少 十二指腸：陰窩過形成 リンパ系組織：細胞数減少 胸腺：小型化、重量減少、細胞数減少 肺：蒼白化巣及び隆起巣、肺泡マクロファージ集簇、間質／肺泡の炎症																																																																		
	イヌ	28日間	1、3、10 ^a	<1	途中屠殺 (雌雄各 1 例) 便異常、嘔吐 骨髓：末梢血の汎血球減少を伴う造血細胞減少 リンパ系組織：細胞数減少 胸腺：重量減少、細胞数減少 雄生殖器：精細管変性、精子低形成 消化管：暗色化、絨毛／粘膜の萎縮、陰窩過形成／壊死、亜急性炎症及び出血																																																																		
		91日間	0.3、1、3	雄：<0.3 雌：1	骨髓：末梢血の汎血球減少を伴う造血細胞減少 雄生殖器：小型化 (精巣)、重量減少 (精巣)、精細管変性／壊死、精子低形成																																																																		
a：投与 12 日目まで投与、投与 13 日目から 15 日目まで休薬。投与 12 日及び 15 日に各 1 例を途中屠殺し、投与 16 日に他の動物を安楽殺した。																																																																							
副作用	局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした本剤とフルベストラントの併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第 III 相試験において本剤が投与された 441 例 (日本人 63 例を含む) 及び局所再発又は転移性乳癌患者を対象とした本剤と非ステロイド性アロマターゼ阻害剤の併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第 III 相試験において本剤が投与された 327 例 (日本人 38 例を含む) から発現例数及び発現率を集計した。 有害事象発現率 757/768=98.5% 臨床検査値異常発現率 755/768=98.3% <table> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>発現率 (%)</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th><th>発現率 (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>下痢</td><td>647</td><td>84.2</td><td>血中クレアチニン増加</td><td>755</td><td>98.3</td></tr> <tr> <td>好中球減少症</td><td>338</td><td>44.0</td><td>白血球数減少</td><td>667</td><td>86.8</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>325</td><td>42.3</td><td>貧血</td><td>637</td><td>82.9</td></tr> <tr> <td>感染</td><td>316</td><td>41.1</td><td>好中球数減少</td><td>646</td><td>84.2</td></tr> <tr> <td>貧血</td><td>221</td><td>28.7</td><td>リンパ球数減少</td><td>450</td><td>58.6</td></tr> <tr> <td>嘔吐</td><td>207</td><td>27.0</td><td>血小板数減少</td><td>353</td><td>46.0</td></tr> <tr> <td>食欲減退</td><td>197</td><td>25.6</td><td>ALT 増加</td><td>336</td><td>43.8</td></tr> <tr> <td>白血球減少症</td><td>193</td><td>25.1</td><td>AST 増加</td><td>285</td><td>37.1</td></tr> <tr> <td>疲労</td><td>176</td><td>22.9</td><td></td><td></td><td>等</td></tr> <tr> <td>脱毛症</td><td>156</td><td>20.3</td><td></td><td></td><td>等</td></tr> </tbody> </table>					副作用の種類	例数	発現率 (%)	臨床検査値異常の種類	例数	発現率 (%)	下痢	647	84.2	血中クレアチニン増加	755	98.3	好中球減少症	338	44.0	白血球数減少	667	86.8	悪心	325	42.3	貧血	637	82.9	感染	316	41.1	好中球数減少	646	84.2	貧血	221	28.7	リンパ球数減少	450	58.6	嘔吐	207	27.0	血小板数減少	353	46.0	食欲減退	197	25.6	ALT 増加	336	43.8	白血球減少症	193	25.1	AST 増加	285	37.1	疲労	176	22.9			等	脱毛症	156	20.3			等
副作用の種類	例数	発現率 (%)	臨床検査値異常の種類	例数	発現率 (%)																																																																		
下痢	647	84.2	血中クレアチニン増加	755	98.3																																																																		
好中球減少症	338	44.0	白血球数減少	667	86.8																																																																		
悪心	325	42.3	貧血	637	82.9																																																																		
感染	316	41.1	好中球数減少	646	84.2																																																																		
貧血	221	28.7	リンパ球数減少	450	58.6																																																																		
嘔吐	207	27.0	血小板数減少	353	46.0																																																																		
食欲減退	197	25.6	ALT 増加	336	43.8																																																																		
白血球減少症	193	25.1	AST 増加	285	37.1																																																																		
疲労	176	22.9			等																																																																		
脱毛症	156	20.3			等																																																																		
会社	日本イーライリリー株式会社 製剤：輸入																																																																						

ベージニオ錠 50mg

ベージニオ錠 100mg

ベージニオ錠 150mg

1.12 添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.1	General Information		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.2	Manufacture		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.3	Characterisation		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.4	Control of Drug Substance		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.5	Reference Standards or Materials		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.6	Container Closure System		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.7	Stability		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.2	Pharmaceutical Development		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.3	Manufacture		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.4	Control of Excipients		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.5	Control of Drug Product		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.6	Reference Standards or Materials		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.7	Container Closure System		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.8	Stability		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

3.2.A その他

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.A.3	Novel Excipients		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

3.2.R 各極の要求資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.R	Regional Information	-	-	-	-	-	-	-

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.1.1	Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine		-	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.2	QSB40: In Vitro Kinetic Assessment of Inhibition Binding Constants (K_i^{ATP}) for Abemaciclib LY2835219 in Complexes of CDK4/CyclinD1, CDK6/CyclinD1, and CDK6/CyclinD3		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.3	CCGS293: Mechanistic Characterization of the Major Human Metabolites of Abemaciclib (LY2835219) in Cell-Free Kinase Assays and in Human Cancer Cell Lines In Vitro		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.4	CCGS311: In Vitro LY2835219 Inhibits CDK4 and CDK6, but not CDK9 in Human Cancer Cell Lines		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.5	CCGS302: In Vitro Characterization of Transcriptional Changes in Human Breast Cancer Cell Lines Resulting from Treatment with the CDK4/CDK6 Inhibitor LY2835219 (Abemaciclib)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

4.2.1.1.6	CCGS15: In Vitro Cell Cycle Analysis of LY2835219 (LSN2813542) in Rb1-Positive and Negative Human Breast Cancer Cell Lines		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.7	CCGS292: Determinants of Sensitivity to the Anti-proliferative Effects of Abemaciclib Mesylate (LSN2813542) Across a Panel of Human Cancer Cell Lines In Vitro		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.8	CCGS294: In Vitro Generation and Characterization of Human Cancer Cells Resistant to the CDK4 and CDK6 Inhibitors Abemaciclib Mesylate (LSN2813542) and Palbociclib Mesylate		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.9	CCGS291: In Vitro Growth Inhibition Studies in Human Breast Cancer Cell Lines Identify Biomarkers that Predict Response to LY2835219 (Abemaciclib)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.10	CCGS304: LY2835219 (Abemaciclib) Induces Senescence, Inhibits Cell Cycle Reentry, and Reduces Expression of ERα in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer Cell Lines		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.11	QSB35: In Vitro Mechanism of Single Agent Activity in Breast Cancer Cell Line: Senescence, Apoptosis, and Effects on Metabolism		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.12	IMC38: LY2835219 Inhibits In Vitro Endothelial Cell Sprouting and Tumor Driven Cord Formation in Endothelial Cell Co-Culture Angiogenesis Assays		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.13	CCGS320: Combination Therapy In Vitro with Abemaciclib and Fulvestrant Enhances the Inhibition of Growth and the Suppression of Cell Cycle-Dependent Gene Expression Compared to Monotherapy in Human Breast Cancer Cell Lines		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

4.2.1.1.14	CCGS14: Murine In Vivo Target Inhibition in Human Colorectal Cancer Xenograft Tumors with LY2835219 (LSN2813542)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.15	CCGS185: Evaluation of the In Vivo Efficacy of LY2835219 in a Mouse Xenograft Model for Mantle Cell Lymphoma		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.16	CCGS303: Evaluation of the In Vivo Efficacy of LY2835219 (Abemaciclib) in a Mouse Xenograft Model for Human Breast Cancer		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.17	CCGS314: Evaluation of the In Vivo Efficacy of LY2835219 Alone or in Combination with Tamoxifen or Fulvestrant in the MCF-7 Mouse Xenograft Model for ER+ Human Breast Cancer		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.18	CCGS321: Evaluation of the In Vivo Efficacy of Abemaciclib (LY2835219) Alone or In Combination with Fulvestrant in ST941/HI, a Mouse Patient- Derived Xenograft (PDX) Model for Human Estrogen Receptor-Positive (ER+) Breast Cancer with an ESR-1 Mutation		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.19	CCGS295: Evaluation of the In Vivo Efficacy of LY2835219 in Mouse a Xenograft Model for Human Gastric Cancer		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.20	CCGS296: Evaluation of the In Vivo Efficacy of LY2835219 in Mouse a Xenograft Model for Human Small Cell Lung Cancer (SCLC)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.21	CCGS328: Evaluation of the In Vivo Efficacy of Abemaciclib (LY2835219) in Mice Bearing Human MDA-MB-453 Tumor Xenografts, an Estrogen Receptor Negative (ER-) Breast Cancer Model with an Activating Mutation in the Cyclin D1 (CCND1) Gene		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.22	CCGS19: In Vivo Efficacy of LY2835219 (LSN2813542) in a Rat Orthotopic Brain Tumor Model		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

4.2.1.1.23	CCGS319: Evaluation of the In Vivo Efficacy of Abemaciclib (LY2835219) Alone or in Combination with 4-Hydroxytamoxifen or Fulvestrant in the T-47D Mouse Xenograft Model for ER+ Human Breast Cancer		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
------------	---	--	----------	-----------------------	----	-----	------	---

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.3.1	090210.FMD: Effects of LY2835219 (Compound 2835219) on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.3.2	140516.FMD: Effects of 2839543, 3151113 and 3151114 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (HEK293)		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
4.2.1.3.3	692944: A Cardiovascular Telemetry Study in the Unrestrained Conscious Beagle Dog Given LY2835219 (Compound 2835219) by Oral Gavage		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.3.4	692942: A Pharmacological Safety Assessment on the Central Nervous System of the Sprague-Dawley Rat Given LY2835219 by Oral Gavage		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.3.5	692943: A Pharmacological Safety Assessment on the Respiratory System of the Sprague-Dawley Rat Given LY2835219 by Oral Gavage		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.1.1	101474: Long-term Matrix Stability Assessment of LY2835219 in Rat Plasma (EDTA) using Liquid Chromatography- tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.2	102013: Partial Validation of a Method for the Determination of LY2835219 in Gravid Rat Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.3	130662VRLC_EII: Method Validation for the Quantitation of LY2835219, LSN2839567, LSN3106726 and LSN3106729 in Sprague Dawley Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.4	101475: Partial Validation of a Method for the Determination of LY2835219 in Dog Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC- MS/MS)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.5	130661VRLC_EII: Method Validation for the Quantitation of LY2835219, LSN2839567, LSN3106726 and LSN3106729 in Beagle Dog Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.6	2835219syn01: Synthesis of N-[5-[(4-ethyl-1- piperazinyl)methyl]-2- pyridinyl]-5-fluoro-4-[4- fluoro-2-methyl-2-(¹⁴ C)-1-(1- methylethyl)-1H- benzimidazol-6-yl]-2- pyrimidinamine, LY2835219- [¹⁴ C]		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.2 吸収

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.2.1	8221544PK: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Elimination of [¹⁴ C]LY2835219 in Male Sprague Dawley and Male and Female Long Evans Rats Following a Single 10-mg/kg Oral Dose of [¹⁴ C]LY2835219 (PK/Excretion/QWBA Section)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.2.2	8243-263: Dose-Exposure Relationship of LY2835219 in Male Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose of 5, 15, 40, or 80 mg/kg of LY2835219 and Pharmacokinetics Following a Single Intravenous Infusion Dose of 5 mg/kg LY2835219		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.2.3	8246-574TK: Pharmacokinetics of LY2835219 in Male Sprague Dawley Rats Following a Single Intravenous Infusion Dose of 5, 15, 40, or 80 mg/kg or a Single Oral Dose of 80 mg/kg LY2835219		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.2.4	8221545PK: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [¹⁴ C]LY2835219 in Male Beagle Dogs Following a Single 3-mg/kg (50-μCi/kg) Oral Dose or a Single 1-mg/kg (15-μCi/kg) Intravenous Dose of [¹⁴ C]LY2835219 (PK/excretion section)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.3 分布

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.3.1	8240798: Distribution of Radioactivity in Selected Tissues of the Male Long-Evans Rat Following a Single Oral Administration of 10 mg/kg (659 μCi/kg) [¹⁴ C]LY2835219 Using Microautoradiography (MARG) Techniques		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.3.2	RAUR08LO: Preliminary Evaluation of Brain Exposure of LY2835219 in Male Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose of 30 mg/kg LY2835219 as the Mesylate Salt (Compound 2813542)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.3.3	N0574: In vitro investigation of LY2835219 binding to mouse, rat, dog, and human plasma proteins and human liver microsomes using equilibrium dialysis		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.3.4	LY2835219-Metab-prelim-pb: In Vitro Protein Binding of LY2835219 Metabolites LSN2839567, LSN3106726, and LSN3106729 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma and Human Liver Microsomes		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.4 代謝

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.4.1	2835219ME: Preliminary Identification of In Vitro and In Vivo Metabolites of LY2835219		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.4.2	8221544ME: Metabolism of LY2835219 in Biliary Cannulated and Intact Male Sprague Dawley Rats Following a Single 10 mg/kg Oral Dose of [¹⁴ C]LY2835219		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.4.3	8221545ME: Metabolism of LY2835219 in Male Beagle Dogs Following a Single 3 mg/kg (50 µCi/kg) Oral Dose or a Single 1 mg/kg (15 µCi/kg) Intravenous Dose of [¹⁴ C]LY2835219		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.5 排泄

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.2.1	803871: A Repeat Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague-Dawley Rats Given LY2835219 (Compound 2835219) by Oral Gavage for 28 Days Followed by a Recovery Period of 28 Days		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.2.2	8000444: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Given LY2835219 (Compound 2835219) by Oral Gavage for 91 days		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.2.3	803872: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs Given LY2835219 (Compound 2835219) by Oral Gavage for 28 Days Followed by a Recovery Period of 28 Days		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.2.4	8000445: A Repeat Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in the Beagle Dog Given LY2835219 by Oral Gavage for 3 Months		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.2.5	5100-006: A Pilot Toxicity Study in Sprague-Dawley CD/IGS Rats Given Daily or Every Other Day Gavage Doses of Compound 2835219 for Fourteen Days		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-

4.2.3.2.6	5100-019: A Pilot Toxicity Study in Beagle Dogs Given Daily Oral Gavage Doses of Compound 2835219 for 7 Days		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
-----------	--	--	----------	--	----	-----	------	---

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.3.1.1	962562: LY2835219 (Compound 2835219) Bacterial Mutation Test		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.3.1.2	962563: LY2835219 (Compound 2835219) Chromosome Aberration Test		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.3.2.1	962564: LY2835219 (Compound 2835219) Rat Micronucleus Test		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.4.2 短期または中期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.2.1	8299046: Oral Gavage Embryo-fetal Development and Toxicokinetic Study for Effects with LY2835219 in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED] 年[REDACTED]月	[REDACTED]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.5.2.2	902075: A Pilot Embryo-fetal Development Study in Sprague-Dawley Rats of LY2835219 (Compound 2835219) Administered Orally (Gavage)	[REDACTED]	(20[REDACTED]年[REDACTED]月)	[REDACTED]	国外	社内報	参考資料	-

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.5.1	8324137: LSN2839543 (Metabolite M2): Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.5.2	8323847: LSN3151113 (Metabolite M20): Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.5.3	8323848: LSN2839543 (Metabolite M2): Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells	■■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.5.4	8323846: LSN3151113 (Metabolite M20): Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells	■■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.6.1	8308027: LSN2918846: Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.2	8316499: LSN3327633 (2,3- Dibromopyridine – 97%): Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.3	8320167: LSN22574 (2-Bromopyridine, 99%): Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.4	8320168: LSN42122 (2-Amino-5- bromopyridine, 97%): Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.5	8293205: LSN2800269: Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.7.6.6	8308026: LSN2918845: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.7	8308029: LSN3228930: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.8	8320171: LSN3329368 (3-Bromo-2,6- difluororiline): Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.9	8320170: LSN2496899 (4-Bromo-2- fluoroaniline, 98%): Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.10	8322057: LSN2451486 (4-Bromo-2- chloro-6-fluoroaniline): Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.11	8308012: LSN2431768: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 9 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.12	8322780: LSN3332419 (2-Chloro-5- fluoropyrimidin-4(3H)-one): Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.13	8308015: LSN2812839: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.14	8308011: LSN548020: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.15	8320642: LSN3331451: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.16	8308013: LSN3306480: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.17	8308030: LSN3297162: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.18	8322607: LSN3333012: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.19	8309753: LSN3304336: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.20	8322608: LSN3333015: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.21	8308014: LSN2807573: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.7.6.22	8308028: LSN3041593: Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■	20■■年■■月～20■■年 9月	■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.23	AD28VA.501028.BTL- 2945971: Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■	(20■■年■■月)	■■■■	国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.7.6.24	AC18BR.501.BTL-2833975: <i>Salmonella</i> Plate Incorporation Mutagenicity Assay	■■■■	(20■■年■■月)	■■■■	国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.7.6.25	AB38RD.501.BTL-2112864: <i>Salmonella</i> Plate Incorporation Mutagenicity Assay	■■■■	(20■■年■■月)	■■■■	国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.7.6.26	AC24NA.501.BTL-2929813: <i>Salmonella</i> Plate Incorporation Mutagenicity Assay	■■■■	(20■■年■■月)	■■■■	国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.7.6.27	AD09EN.501028.BTL- 2929027: Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■	(20■■年■■月)	■■■■	国外	社内報	参考資料	-

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.7.1	20063965: A Multiple Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration of LY2835219 on Eyes and Skin in Pigmented Rats	■■■■	20■■年■■月～20■■年 ■■月	■■■■	国外	社内報	評価資料	-

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
4.3.1	PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines <i>in vitro</i> .	R.S. Finn, et al.	-	-	-	Breast Cancer Res. 2009;11: R77.	参考文献	-
4.3.2	Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer.	R. Jeselsohn, et al.	-	-	-	Clin Cancer Res. 2014;20: 1757-67.	参考文献	-
4.3.3	Control of glutamine metabolism by the tumor suppressor Rb.	M.R. Reynolds, et al.	-	-	-	Oncogene. 2014;33: 556-66.	参考文献	-
4.3.4	ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer.	W. Toy, et al.	-	-	-	Nat Genet. 2013;45: 1439-45.	参考文献	-

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.1.1	治験総括報告書I3Y-MC-JPBS試験: An Absolute Bioavailability Study of LY2835219 in Healthy Subjects Using the Intravenous Tracer Method	Eli Lilly and Company	2015年1月■日 ～ 2015年2月■日	■	国外	社内報	参考資料	-

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.2.1	治験総括報告書I3Y-MC-JPCC試験: A Bioequivalence Study Comparing Abemaciclib Capsule and Tablet Formulations and Effect of Food on Abemaciclib Tablet Pharmacokinetics in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	2016年2月■日 ～ 2016年10月■日	■	国外	社内報	評価資料	-

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4.1	141609: Validation of a Method for the Determination of LY2835219 and Metabolites LSN2839567 and LSN2878851 in Human Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		(Original: 20 年 月, Revision: 20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.2	142981: Validation of a Method for the Determination of LY2835219 and Metabolites LSN2839567, LSN3106726 and LSN3106729 in Human Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		(Original: 20 年 月, Revision1: 20 年 月, Revision2: 20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.3	130663VRLC-EII: Method Validation for the Quantitation of LY2835219, LSN2839567, LSN3106726, LSN3106729, and LSN2878851 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		(Original: 20 年 月, Revision1: 20 年 月, Revision2: 20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.4	141337PVCD_EII: Partial Method Validation for the Quantitation of LY2835219, LSN2839567, LSN3106726, and LSN3106729 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		(Original: 20 年 月, Revision1: 20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.5	140149VRLC_EII: Method Validation for the Quantitation of LSN3241916 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		(Original: 20 年 月, Revision1: 20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.6	120489-EII-DBA3: Determination of LY2835219, LSN2839567, and LSN3106726 in Human Cerebrospinal Fluid by Turbo Ion Spray LC-MS/MS		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-

5.3.1.4.7	143002, LY2835219 Cross-Val-CRM: Cross Validation of Two Methods for the Determination of LY2835219 and Metabolite LSN2839567 in Human Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.8	1400528, LY2835219 Cross Val-CRM-Q2: Preparation and Analysis of Cross Validation Samples for a Cross Validation of a Method for the Determination of LY2835219 and Metabolites LSN2839567, LSN3106726, LSN3106729 and LSN2878851 in Human Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.9	1400348: Partial Validation for the Impact Assessment of Co-administered Drug Fulvestrant on the Method for the Determination of LY2835219 and Metabolites LSN2839567, LSN3106726 and LSN3106729 in Human Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.10	1400346: Validation of a Method for the Determination of Fulvestrant in Human Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		(Original: 20 年 月, Revision: 20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.11	130797VRLC-EII: Method Validation for the Quantitation of Clarithromycin in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		(Original: 20 年 月, Revision1: 20 年 月, Revision2: 20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.12	8323008: Validation of a Method for the Determination of Loperamide and N-Desmethyl Loperamide in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(Original: 20 年 月, Addendum: 20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-

5.3.1.4.13	2100-814: Validation of a Method for the Determination of Metformin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(Original: 20 年 月, Addendum1: 20 年 月, Addendum2: 20 年 月, Addendum3: 20 年 月, Addendum4: 20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.14	160867VALM_EII_DBA3: Non-GLP Determination of Metformin in Human Urine (Treated with CHAPS) by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.15	2100-775: Validation of a Method for the Determination of Iohexol in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(Original: 20 年 月, Addendum1: 20 年 月, Addendum2: 20 年 月, Addendum3: 20 年 月, Addendum4: 20 年 月, Addendum5: 20 年 月, Addendum6: 20 年 月, Addendum7: 20 年 月, Addendum8: 20 年 月, Addendum9: 20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.16	8264525: Validation of a Method for the Determination of Letrozole in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.17	8293044: Validation of a Method for the Determination of Anastrozole in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.18	1000-111654: QUANTIFICATION OF TAMOXIFEN, 4-HYDROXY TAMOXIFEN, AND ENDOXIFEN IN SODIUM HEPARINIZED HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.19	1000-131797: Determination of Exemestane in Human Plasma by Turbo-Ion Spray LC/MS/MS		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-

5.3.1.4.20 (4.2.2.1.6)	2835219syn01: Synthesis of N-[5-[(4-ethyl-1-piperazinyl)methyl]-2-pyridinyl]-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-2- ¹⁴ C]-1-(1-methylethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-pyrimidinamine, LY2835219- ¹⁴ C]		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	-
---------------------------	---	--	----------	-----------------------	----	-----	------	---

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.1.1 (4.2.2.3.3)	N0574: In vitro investigation of LY2835219 binding to mouse, rat, dog, and human plasma proteins and human liver microsomes using equilibrium dialysis		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.1.2 (4.2.2.3.4)	LY2835219-Metab-prelim-pb: In Vitro Protein Binding of LY2835219 Metabolites LSN2839567, LSN3106726, and LSN3106729 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma and Human Liver Microsomes		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.1.3	150188-EIIDPB-PB-SR: Analysis of Ex Vivo Binding of LY2835219 and Metabolites LSN2839567, LSN3106726, and LSN3106729 in Human Plasma for Study I3Y-MC-JPBV		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.1.4	N1297: In vitro binding of LY2835219 to human serum albumin and human alpha-l-acid-glycoprotein		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.1.5	LY2835219_in vitro b/p: In Vitro Human Blood to Plasma Ratio of LY2835219 at Concentrations of 1 and 3 μM		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	-

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.2.1	LY2835219 MM INH PBPK 50mg: Prediction of the Effect of CYP3A4 Inhibitors on the Systemic Exposure of Abemaciclib (LY2835219) and its Active Metabolites LSN2839567, LSN3106726, and LSN3106729 after a 50- mg Oral Dose of LY2835219 in Cancer Patients Using Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	有
5.3.2.2.2	LY2835219 MM CYP3A4 Inh 200mg: Prediction of the Effect of CYP3A4 Inhibitors on the Systemic Exposure of Abemaciclib (LY2835219) and its Active Metabolites LSN2839567, LSN3106726 and LSN3106729 in Humans After a 200mg Oral Dose of Abemaciclib (LY2835219) Using Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	有
5.3.2.2.3	LY2835219 PBPK IND CYP3A: Prediction of the Effect of CYP3A Inducers on the Systemic Exposure of Abemaciclib (LY2835219) and its Active Metabolites LSN2839567, LSN3106726 and LSN3106729 in Humans using Physiologically-based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling		(Original: 20 年 月, Amendment: 20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	有
5.3.2.2.4	2835219ME: Preliminary Identification of In Vitro and In Vivo Metabolites of LY2835219		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	-

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.3.1	110941: Identification of Human Cytochromes P450 Metabolizing LY2835219 with Prediction of Contributions to Microsomal CYP-mediated Clearance		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-

5.3.2.3.2	130964: Identification of Human Cytochromes P450 Metabolizing LSN2839567, a metabolite of LY2835219, with Prediction of Contributions to Hepatic CYP- mediated Clearance		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.3	121068: Identification of Human Cytochromes P450 Metabolizing LSN3106726, a metabolite of LY2835219, with Prediction of Contributions to Hepatic CYP- mediated Clearance		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.4	130683: Identification of Human Cytochromes P450 Metabolizing LSN3106729, a metabolite of LY2835219, with Prediction of Contributions to Hepatic CYP- mediated Clearance		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.5	11106, 2110-1106-2300: In Vitro Interaction of LY2835219 with CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6, and CYP1A2 in Human Liver Microsomes		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.6	125052: In Vitro Interaction of LSN2839567, an N-desethyl Metabolite of LY2835219, with CYP3A, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 and CYP1A2 in Human Liver Microsomes		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.7	130257/130258: Determination of the Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A by LSN3106726		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.8	11158, 3210-1158-1800: Effects of LY2835219 on the Activity of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A in Primary Cultures of Human Hepatocytes		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.9	133052: In Vitro Evaluation of the Effects of LY2835219 on Cytochromes P450 in Cultured Human Hepatocytes		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.10	133051: In Vitro Evaluation of LSN2839567, a Metabolite of LY2835219, on Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.11	133108: In Vitro Evaluation of the Effects of LSN3106726, a Metabolite of LY2835219, on Cytochromes P450 in Cultured Human Hepatocytes		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-

5.3.2.3.12	13ELIP4R3: P-gp Substrate Assessment of LY2835219 in MDR1-MDCK Cell Monolayers		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.13	14ELIP3: P-gp Substrate Assessment of LSN2839567, a Metabolite of LY2835219, in MDR1-MDCK Cell Monolayers		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.14	13ELIP5R1: BCRP Substrate Assessment of LY2835219 in BCRP-MDCK Cell Monolayers		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.15	15ELIP1R3: BCRP Substrate Assessment of LSN2839567, a Metabolite of LY2835219, in BCRP-MDCK Cell Monolayers		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.16	LY2835219-2016TP-SLC-Sub: In Vitro Assessment of LY2835219 and its metabolites, LSN2839567 and LSN3106726, for OATP1B1, OATP1B3, and OCT1 Substrate Potential		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.17	LY2835219 Pgp Inh: In Vitro Assessment of LY2835219 for P-glycoprotein Inhibition Potential		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.18	LY2835219-2015TP-SLC-Inh: In Vitro Assessment of LY2835219 and Its Metabolites, LSN2839567 and LSN3106726, for OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, and OATP1B3 Inhibition Potential		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.19	LY2835219 MATE1 and 2K Inh: In Vitro Assessment of LY2835219 and its metabolites, LSN2839567 and LSN3106726, for MATE1 and MATE2K Inhibition Potential		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	-
5.3.2.3.20	LY2835219-2016TP-BCRP-Inhib: In Vitro Assessment of LY2835219 for Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) Inhibition Potential		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	-

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.1.1	治験総括報告書I3Y-MC-JPBG試験: Effect of Food on the Pharmacokinetics of LY2835219 in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	2014年2月 ～ 2014年8月		国外	社内報	参考資料	-

5.3.3.1.2	治験総括報告書I3Y-MC-JPBU: The Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Proposed Commercial Formulation of Abemaciclib in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	2015年6月 ～ 2015年9月		国外	社内報	参考資料	-
-----------	--	-----------------------	-------------------------	--	----	-----	------	---

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.2.1	治験総括報告書I3Y-MC-JPBA試験: Phase 1 Study of a CDK4/6 Dual Inhibitor in Patients with Advanced Cancer	Eli Lilly and Company	2009年12月 ～ 2014年5月 (データ・カット オフ)		国外	社内報	評価資料	-
5.3.3.2.2	治験総括報告書I3Y-JE-JPBC試験: A Phase 1 Study of LY2835219 in Japanese Patients with Advanced Cancer	Eli Lilly and Company	2013年12月 ～ 2015年4月 (データ・カット オフ)		国内	社内報	評価資料	有
5.3.3.2.3	治験総括報告書I3Y-MC-JPBH試験: A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Therapies for Patients with Metastatic Breast Cancer	Eli Lilly and Company	2014年3月 ～ 2014年11月 (データ・カットオフ)		国外	社内報	評価資料	-

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.3.1	治験総括報告書I3Y-MC-JPBV試験: A Single-Dose Pharmacokinetic Study of Abemaciclib (LY2835219) in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment	Eli Lilly and Company	2015年3月 ～ 2015年8月		国外	社内報	参考資料	-

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.4.1	治験総括報告書I3Y-MC-JPBE試験: Effects of CYP3A Inhibition by Clarithromycin on the Pharmacokinetics of LY2835219 and Its Metabolites in Cancer Patients	Eli Lilly and Company	2014年4月 ～ 2015年2月		国外	社内報	参考資料	有

5.3.3.4.2	治験総括報告書I3Y-MC-JPBF試験: Effects of CYP3A Induction by Rifampin on the Pharmacokinetics of LY2835219 and its Metabolites in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	2014年10月 ～ 2014年11月		国外	社内報	参考資料	有
5.3.3.4.3	治験総括報告書I3Y-MC-JPCK試験: Effect of Abemaciclib on Metformin Pharmacokinetics and Iohexol Clearance	Eli Lilly and Company	2016年8月 ～ 2016年12月		国外	社内報	参考資料	-

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.5.1	I3Y-MC-JPBN Population PK Report : Meta Population Pharmacokinetic Analysis of Studies I3Y-MC-JPBN; I3Y-MC-JPBA; I3Y-MC-JPBB; I3Y-JE-JPBC; I3Y-MC-JPBD; I3Y-MC-JPBE; I3Y-MC-JPBF; I3Y-MC-JPBG; I3Y-MC-JPBS; and Exposure-Response Analysis of I3Y-MC-JPBN		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	-
5.3.3.5.2	I3Y-MC-JPBL Population PK/PD Report: Meta Population Pharmacokinetic Analysis of Studies I3Y-MC-JPBL, I3Y-MC-JPBN, I3Y-MC-JPBA, I3Y-MC-JPBB, I3Y-JE-JPBC, I3Y-MC-JPBD, I3Y-MC-JPBE, I3Y-MC-JPBF, I3Y-MC-JPBG, I3Y-MC-JPBS, I3Y-MC-JPBU, I3Y-MC-JPBV, and Exposure-Response Analysis of I3Y-MC-JPBL		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	有
5.3.3.5.3	I3Y-MC-JPBM Population PK/PD Report: Population Pharmacokinetic Analysis and Exposure-Response Analysis of Study I3Y-MC-JPBM		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	有

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.4.1.1	治験総括報告書I3Y-MC-JPBD試験: Disposition of [14C]-LY2835219 Following Oral Administration in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	2013年8月 ～ 2013年10月		国外	社内報	参考資料	-
5.3.4.1.2	治験総括報告書I3Y-MC-JPCA試験: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Determine the Exposure-Response Relationship between Abemaciclib and QT Interval in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	2016年2月 ～ 2016年7月		国外	社内報	参考資料	-

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.4.2.1	-	-	-	-	-	-	-	-

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.1.1	治験総括報告書I3Y-MC-JPBL試験: MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	Eli Lilly and Company	2014年8月 ～ 2017年2月 (データ・カットオフ)		国内外	社内報	評価資料	有
5.3.5.1.2	治験総括報告書I3Y-MC-JPBM試験: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting	Eli Lilly and Company	2014年11月 ～ 2017年1月 (データ・カットオフ)		国内外	社内報	評価資料	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.2.1	治験総括報告書I3Y-MC-JPBB試験: Phase 2 Study of a CDK4/6 Inhibitor for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma	Eli Lilly and Company	2013年 月 ～ 2015年9月 (データ・カットオフ)		国外	社内報	参考資料	-
5.3.5.2.2	治験総括報告書I3Y-MC-JPBN試験: A Phase 2 Study of LY2835219 for Patients with Previously Treated Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer	Eli Lilly and Company	2014年6月 ～ 2016年4月 (データ・カットオフ)		国外	社内報	参考資料	-

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.3.1	MONARCH 3 G-CTD M2747	Eli Lilly and Company	-	-	-	社内報	参考資料	-

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.4.1	JPBL_JPBM related SAE CIOMS form	Eli Lilly and Company	-	-	-	社内報	参考資料	-
5.3.5.4.2	正誤表	Eli Lilly and Company	-	-	-	社内報	参考資料	-

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.6.1	-	-	-	-	-	-	-	-

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.1.1	症例一覧表 I3Y-MC-JPCC試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.2	症例一覧表 I3Y-MC-JPBA試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.3	症例一覧表 I3Y-JE-JPBC試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.4	症例一覧表 I3Y-MC-JPBH試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.5	症例一覧表 I3Y-MC-JPBL 試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.6	症例一覧表 I3Y-MC-JPBM 試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 I3Y-MC-JPCC試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 I3Y-MC-JPBA試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 I3Y-JE-JPBC試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内	社内報	評価資料	-
5.3.7.2.4	有害事象発現症例一覧表 I3Y-MC-JPBH試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-
5.3.7.2.5	有害事象発現症例一覧表 I3Y-MC-JPBL 試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.2.6	有害事象発現症例一覧表 I3Y-MC-JPBM 試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一 覧表 I3Y-MC-JPBA試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一 覧表 I3Y-MC-JPBH試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一 覧表 I3Y-MC-JPBL 試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.3.4	重篤な有害事象発現症例一 覧表 I3Y-MC-JPBM 試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 I3Y-MC-JPBA試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 I3Y-MC-JPBH試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表 I3Y-MC-JPBL 試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.4.4	臨床検査値異常症例一覧表 I3Y-MC-JPBM 試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-

5.3.7.5 臨床検査値変動図

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.5.1	臨床検査値変動図 I3Y-MC-JPBA試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-
5.3.7.5.2	臨床検査値変動図 I3Y-JE-JPBC試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内	社内報	評価資料	-
5.3.7.5.3	臨床検査値変動図 I3Y-MC-JPBL 試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.5.4	臨床検査値変動図 I3Y-MC-JPBM 試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
5.4.1	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality- of-life instrument for use in international clinical trials in oncology	Aaronson NK, et al	-	-	-	J Natl Cancer Inst. 1993;85(5) :365-376	参考文献	-
5.4.2	Creatinine as an endogenous marker for renal function- emerging role of transporters in the overall assessment of renal toxicity	Arya V, et al	-	-	-	Annual Meeting of the American Society of Clinical Pharmacol ogy and Therapeuti cs; March 18-22, 2014;	参考文献	-
5.4.3	The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy	Asghar U, et al	-	-	-	Nat Rev Drug Discov. 2015;14(2) :130-146	参考文献	-
5.4.4	Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer	Bartsch R, et al	-	-	-	Eur J Cancer. 2012;48:19 32-1938	参考文献	-
5.4.5	Current Management of Male Breast Cancer. A review of 104 cases	Borgen PI, et al	-	-	-	Ann Surg. 1992;215(5) :451-457	参考文献	-

5.4.6	Alpha-1-Acid glycoprotein as an independent predictor for treatment effects and a prognostic factor of survival in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel	Bruno R, et al	-	-	-	Clin Cancer Res. 2003;9(3): 1077-1082	参考文献	-
5.4.7	Comprehensive molecular portraits of human breast tumours	The Cancer Genome Atlas Network	-	-	-	Nature 2012 (490), 61–70	参考文献	-
5.4.8	ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)	Cardoso F, et al	-	-	-	Ann Oncol. 2014;25(10):1871-1888	参考文献	-
5.4.9	The liver and portal hypertension	Child CG, et al	-	-	-	Child CG. Editor. The liver and portal hypertension. Philadelphia: Saunders; 1964:p 50-64	参考文献	-
5.4.10	Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015	Coates AS, et al	-	-	-	Ann Oncol. 2015;26(8):1533-1546	参考文献	-
5.4.11	Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	Cocks K, et al	-	-	-	J Clin Oncol. 2011;29(1):89-96	参考文献	-
5.4.12	Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	Cocks K, et al	-	-	-	Eur J Cancer. 2012;48(11):1713-1721	参考文献	-
5.4.13	FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets	Cohen MH, et al	-	-	-	Oncologist. 2003;8(4): 303-306	参考文献	-
5.4.14	EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3	Cortes J, et al	-	-	-	Lancet. 2011;377(9769):914-923	参考文献	-

5.4.15	Regression models and life-tables	Cox DR	–	–	–	J R Stat Soc Series B Stat Methodol. Wiley-Blackwell. 1972;34(2):187-220	参考文献	–
5.4.16	Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial	Cristofnilli M, et al	–	–	–	Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439	参考文献	–
5.4.17	Results from the IQ-CSRC prospective study support replacement of the thorough QT study by QT assessment in the early clinical phase	Darpo B, et al	–	–	–	Clin Pharmacol Ther. 2015;97(4):326-335	参考文献	–
5.4.18	Deep vein thrombosis and pulmonary embolism	Di Nisio M, et al	–	–	–	Lancet. 2016;388(10063):3060-3073	参考文献	–
5.4.19	Comparing various in vitro prediction criteria to assess the potential of a new molecular entity (NME) to inhibit OCT2 and MATE transporters in vivo	Dong Z, et al	–	–	–	Clin Pharm Ther. 2016;99(Suppl 1):S94-S95	参考文献	–
5.4.20	The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport	Dreisbach AW, et al	–	–	–	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(8):1065-1074	参考文献	–
5.4.21	Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function	EMA	–	–	–	EMA, 2005	参考文献	–
5.4.22	Guideline on the investigation of drug interactions	EMA	–	–	–	EMA, 2012	参考文献	–
5.4.23	Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies	FDA	–	–	–	FDA, 2002	参考文献	–
5.4.24	Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations	FDA	–	–	–	FDA, 2003 (revision 1)	参考文献	–

5.4.25	Guidance 2010 Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling	FDA	—	—	—	FDA, 2010	参考文献	—
5.4.26	Clinical Pharmacology. Draft Guidance for Industry. Drug interaction studies – study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations.	FDA	—	—	—	FDA, 2012	参考文献	—
5.4.27	Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.	FDA	—	—	—	FDA, 2015 (revision 1)	参考文献	—
5.4.28	Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012	Ferlay J, et al	—	—	—	Int J Cancer. 2015;136(5):E359-E386	参考文献	—
5.4.29	Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18	Finn RS, et al	—	—	—	Breast Cancer Res. 2016a;18(1):67	参考文献	—
5.4.30	Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer	Finn RS, et al	—	—	—	N Engl J Med. 2016b;375(20):1925-1936	参考文献	—
5.4.31	Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs	Friberg LE, et al	—	—	—	J Clin Oncol. 2002;20(24):4713-4721	参考文献	—
5.4.32	Risk factors for venous thromboembolism	Goldhaber SZ	—	—	—	J Am Coll Cardiol. 2010;56(1):1-7	参考文献	—
5.4.33	Optimization of drug-drug interaction study design: Comparison of minimal physiologically based pharmacokinetic models on prediction of CYP3A inhibition by ketoconazole	Han B, et al	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2013;41(7):1329-1338	参考文献	—
5.4.34	Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer	Hortobagyi GN, et al	—	—	—	N Engl J Med. 2016;375(18):1738-1748	参考文献	—

5.4.35	Comparing the standard EQ-5D three-level system with a five-level version	Janssen MF, et al	-	-	-	Value Health. 2008;11(2):275-284	参考文献	-
5.4.36	Nonparametric estimation of incomplete observations	Kaplan EL, et al	-	-	-	J Amer Stat Assoc. 1958;53:457-481.	参考文献	-
5.4.37	Comparison of time trends in female breast cancer incidence (1973-1997) in East Asia, Europe and USA, from Cancer Incidence in Five Continents, Vols IV-VIII	Katanoda K, et al	-	-	-	Jpn J Clin Oncol. 2007;37(8):638-639	参考文献	-
5.4.38	Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane	Kaufman PA, et al	-	-	-	J Clin Oncol. 2015;33(6):594-601	参考文献	-
5.4.39	Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis	Khorana AA, et al	-	-	-	Blood. 2008;111(10):4902-4907	参考文献	-
5.4.40	Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial	Krop IE, et al	-	-	-	Lancet Oncol. 2014;15(7):689-699	参考文献	-
5.4.41	Renal drug-drug interactions: what we have learned and where we are going.	Lepist EI, et al	-	-	-	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(4):433-448	参考文献	-
5.4.42	In vitro-to-in vivo predictions of drug-drug interactions involving multiple reversible inhibitors	Lutz JD, et al	-	-	-	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 Apr;8(4):449-466	参考文献	-
5.4.43	To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer	Malumbres M, et al	-	-	-	Nat Rev Cancer. 2001;1(3):222-231	参考文献	-
5.4.44	Cyclin D1 stimulation of estrogen receptor transcriptional activity independent of cdk4	Neuman E, et al	-	-	-	Mol Cell Biol. 1997;17(9):5338-5347	参考文献	-
5.4.45	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer	NCCN	-	-	-	NCCN 2014 version 3	参考文献	-
5.4.46	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer	NCCN	-	-	-	NCCN 2017 version 2	参考文献	-

5.4.47	A multiple testing procedure for clinical trials	O'Brien PC, et al	-	-	-	Biometrics. 1979;35(3):549-556	参考文献	-
5.4.48	Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results	O'Shaughnessy J, et al	-	-	-	J Clin Oncol. 2002;20(12):2812-2823	参考文献	-
5.4.49	Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices	Pugh RN, et al	-	-	-	Br J Surg. 1973;60(8):646-649	参考文献	-
5.4.50	Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016	Reinert T, et al	-	-	-	Ther Adv Med Oncol. 2015;7(6):304-320	参考文献	-
5.4.51	Reversible elevations of serum creatinine levels but no effect on glomerular filtration during treatment with the direct thrombin inhibitor AZD0837	Schützer KM, et al	-	-	-	Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(9):903-910	参考文献	-
5.4.52	Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Senkus E, et al	-	-	-	Ann Oncol. 2015;26(suppl 5):v8-v30	参考文献	-
5.4.53	Two-sample repeated significance tests based on the modified Wilcoxon statistic	Slud E, et al	-	-	-	J Amer Stat Assoc. 1982;77(380):862-868	参考文献	-
5.4.54	Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development	Smelick GS, et al.	-	-	-	Mol Pharm. 2013;10(11):4055-4062	参考文献	-
5.4.55	The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study	Sprangers MA, et al	-	-	-	J Clin Oncol. 1996;14(10):2756-2768	参考文献	-
5.4.56	Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts	Tate SC, et al	-	-	-	Clin Cancer Res. 2014;20(14):3763-3774	参考文献	-
5.4.57	Asian ethnicity and breast cancer subtypes: a study from the California Cancer Registry	Telli ML, et al	-	-	-	Breast Cancer Res Treat. 2011;127(2):471-478	参考文献	-

5.4.58	Tivicay [package insert]	GlaxoSmithKline	-	-	-	GlaxoSmithKline, 2015	参考文献	-
5.4.59	Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer	Torres-Guzmán R, et al	-	-	-	Oncotarget. 2017	参考文献	-
5.4.60	Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets	van Hout B, et al	-	-	-	Value Health. 2012;15(5):708-715	参考文献	-
5.4.61	Loperamide and P-glycoprotein inhibition: assessment of the clinical relevance	Vandenbossche J, et al	-	-	-	J Pharm Pharmacol. 2010;62(4):401-412	参考文献	-
5.4.62	pH-dependent drug-drug interactions for weak base drugs: potential implications for new drug development	Zhang L, et al	-	-	-	Clin Pharmacol Ther. 2014;96(2):266-277	参考文献	-
5.4.63	Impact of creatinine renal clearance by the interplay of multiple renal transporters: a case study with INCB039110	Zhang Y, et al	-	-	-	Drug Metab Dispos. 2015;43(4):485-489	参考文献	-