審査報告書

令和 3 年 11 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　ベージニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg
［一　般　名］　アベマシクリブ
［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 1 月 14 日
［剤形・含量］　1 錠中にアベマシクリブ 50 mg、100 mg 又は 150 mg を含有する錠剤
［申請区分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
［特記事項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第五部

［審査結果］
別紙のとおり、提出された資料から、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法としての本薬と内分泌療法との併用投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］
ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
<u>ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法</u>
（下線部追加）

［用法及び用量］
内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与する。<u>ただし、術後薬物療法の場合には、投与期間は 24 カ月間までとする。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。
（下線部追加）

［承認条件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別　紙

審査報告（1）

令和 3 年 9 月 28 日

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

申請品目

［販　売　名］　ベージニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg

［一　般　名］　アベマシクリブ

［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社

［申請年月日］　令和 3 年 1 月 14 日

［剤形・含量］　1 錠中にアベマシクリブ 50 mg、100 mg 又は 150 mg を含有する錠剤

［申請時の効能・効果］　ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

（下線部追加）

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

（下線部追加）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 . 9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 35

［略語等一覧］

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Eli Lilly 社により創製された、CDK4/6 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、Rb タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、本薬は、2018 年 9 月に「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

HR 陽性かつ HER2 陰性の再発高リスクの乳癌に対する術後薬物療法に係る本薬の臨床開発として、申請者により、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（monarchE 試験）が 2017 年 7 月から実施された。

米国及び EU では、monarchE 試験を主要な試験成績として、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月及び [redacted] 月に申請が行われ、現在審査中である。

なお、2021 年 8 月時点において、本薬は、HR 陽性かつ HER2 陰性の再発高リスクの乳癌に対する術後薬物療法に係る効能・効果にて 2 カ国で承認されている。

本邦においては、monarchE 試験への患者の組入れが 2017 年 7 月から開始された。

今般、monarchE 試験を主要な試験成績として、HR 陽性かつ HER2 陰性の再発高リスクの乳癌に対する術後薬物療法に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

「非臨床薬物動態試験に関する資料」として、ラットを用いた反復投与試験等が提出された。当該資料に基づき本薬の反復投与時のラットにおける PK 等について考察されているが、機構は、提出された資料から、本薬の PK に関する申請者の考察はいずれも初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるが、新たな資料として、反復投与毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び代謝物の毒性試験の成績が提出された。

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

5.1　反復投与毒性試験

マウス（2 及び 13 週間）及びラット（26 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 1）。その結果、初回承認時に特定された本薬の標的毒性（骨髄、消化管、リンパ系組織及び雄性生殖器）が認められた他、新たに眼（ラットの水晶体、角膜及び網膜）及び心臓弁（ラット）に本薬の毒性が認められた。マウスを用いた 13 週間又はラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量（①マウス：30 mg/kg/日、②ラット：10 mg/kg/日未満）における本薬の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は、①マウス（雄）で 652 ng/mL 及び 7,430 ng･h/mL、マウス（雌）で 2,180 ng/mL 及び 32,900 ng･h/mL、②ラット（雌雄合算）で 695 ng/mL 及び 14,050 ng･h/mL であり、臨床曝露量[1)] と比較して、①マウス（雄）で 3.1 及び 1.8 倍、マウス（雌）で 10 及び 7.9 倍、②ラット（雌雄）で 3.3 倍未満及び 3.4 倍未満であった。

表 1　反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄マウス（CD-1）	経口	2 週間（QD）	0、10、50、150	≧10：血中グルコースの減少 ≧50：赤血球数･ヘマトクリットの減少 150：一過性の体重低値、ヘモグロビンの減少、血中 AST･ALT･ALP･A/G 比･リンの増加、血中アルブミン･総タンパク･グロブリンの減少	評価されていない	4.2.3.2.1
雌雄マウス（CD-1）	経口	13 週間（QD）	0、5、30、150	死亡又は切迫安楽死 [a)]：0（雌 1/14 例）、5（雄 1/25 例）、150（雄 8/25 例、雌 6/25 例） ≧5 [b)]：脱水の疑い、体重増加量減少、胸腺リンパ系細胞数減少、脾臓の造血亢進、十二指腸･空腸の陰窩過形成、心筋細胞空胞化 ≧30 [b)]：摂餌量低値、平均赤血球容積･平均赤血球ヘモグロビンの増加又は増加傾向、骨髄の造血細胞減少、好塩基性尿細管、回腸の絨毛萎縮･陰窩過形成、卵巣黄体数減少、脾臓白脾髄/赤脾髄マクロファージ･回腸絨毛上皮･空腸絨毛上皮･副腎皮質の空胞化、膵臓腺房空胞化･空胞変性 150：活動性低下、腹部膨満、円背位、冷触感、削痩、背骨の明瞭化、皮膚蒼白、部分閉眼、眼底蒼白、眼底反射性亢進、びまん性角膜混濁、好中球数･単球数･白血球数･リンパ球数･好酸球数･赤血球数･ヘモグリビン･ヘマトクリット･平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少又は減少傾向、赤血球分布幅･網状赤血球数の増加又は増加傾向、血中尿素窒素･リン･AST･ALT･ALP･クレアチンキナーゼ･総ビリルビンの増加又は増加傾向、血中総タンパク･アルブミン･グロブリンの減少又は減少傾向、脾臓･腸間膜リンパ節のリンパ系細胞数減少、網膜変性/萎縮、腎臓糸球体/尿細管の好塩基性顆粒、膵臓チモーゲン顆粒枯渇、回腸粘膜の単細胞壊死･好中球浸潤、盲腸陰窩過形成、精巣精細管萎縮、肝臓クッパー細胞･肝細胞の好塩基性顆粒、クッパー細胞肥大/過形成、肝細胞単細胞壊死、上皮小体上皮好塩基性顆粒、肺の肺胞マクロファージ集簇･混合細胞浸潤、十二指腸絨毛上皮･腎臓髄質尿細管･上皮小体上皮の空胞化	30 [c)]	4.2.3.2.2

[1)] monarchE 試験において日本人患者に本薬 150 mg を BID で経口投与した際の本薬の C_{max}（211 ng/mL）及び AUC_{24h}（4,180 ng· h/mL）。AUC_{24h} について、本薬は BID 投与であることから、$AUC_{\tau,ss}$（2,090 ng・h/mL）の 2 倍量として算出された。

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄ラット（SD）	経口	26 週間（QD）	本薬：0、10、30 M20：20（雄）、60（雌）	本薬 死亡又は切迫安楽死：10（雄 1/24 例）、30（雄 6/24 例）[d)] ≧10：脱水の疑い、流涎、削痩、背骨の明瞭化、立毛、体重低値、体重増加量減少、摂餌量減少、眼球混濁[e)]、前部水晶体皮質混濁、水晶体全体の混濁[e)]、赤血球数･好酸球数･網状赤血球数の減少、ヘモグロビン･ヘマトクリットの増加又は減少[f)]、平均赤血球容積･平均赤血球ヘモグロビンの増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、血中グルコース･尿素窒素･リンの増加、総タンパク･グロブリンの減少、水晶体線維変性[e)]、肺マクロファージ集簇、肺胞/間質性炎症、腎臓尿細管の空胞化･変性/再生･拡張、十二指腸陰窩過形成、胸腺･腸間膜リンパ節濾胞･下顎リンパ節濾胞･腸間関連リンパ組織濾胞のリンパ系細胞数減少、腸間膜リンパ節のマクロファージ空胞化･赤血球増加、下顎リンパ節傍皮質リンパ系細胞数増加、骨髄造血細胞数減少、膵臓腺房萎縮 30：円背位、過敏、好中球数増加、血中クレアチニン･フィブリノゲンの増加、血中アルブミンの減少、眼底蒼白、角膜混濁、網膜萎縮、ブドウ膜好酸性小球、糸球体好塩基性顆粒、心臓弁のマクロファージ空胞化･炎症、回腸･空腸粘膜のマクロファージ空胞化、回腸粘膜炎症、下顎リンパ節マクロファージ空胞化、脾臓の辺縁帯リンパ系細胞数減少･動脈周囲リンパ鞘リンパ系細胞数増加、涙腺萎縮、顎下腺萎縮、精嚢萎縮、乳腺萎縮、気管上皮の空胞化･好酸性小球 M20 死亡：20（雄 1/24 例） 20（雄）：流涎、削痩、背骨の明瞭化、立毛、過敏、体重低値、体重増加量減少、摂餌量減少、眼底蒼白、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、ヘモグロビン･ヘマトクリット･平均赤血球容積･平均赤血球ヘモグロビンの増加、網状赤血球数減少、血中グルコース･リンの増加、血中総タンパク･グロブリンの減少、前部水晶体皮質混濁、水晶体全体の混濁、網膜萎縮、水晶体線維変性、眼炎症、肺マクロファージ集簇、肺胞/間質性炎症、腎臓尿細管の空胞化･変性/再生･拡張、回腸粘膜･腸間膜リンパ節のマクロファージ空胞化･赤血球増加、胸腺･腸間膜リンパ節濾胞･下顎リンパ節濾胞･腸管関連リンパ組織濾胞のリンパ系細胞数減少、骨髄造血細胞数減少 60（雌）：流涎、背骨の明瞭化、過敏、体重低値、体重増加量減少、摂餌量減少、眼底蒼白、好中球数増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、血中総タンパク･アルブミンの減少、肺マクロファージ集簇、肺胞/間質性炎症、尿細管変性/再生･拡張、回腸粘膜･腸間膜リンパ節のマクロファージ空胞化･赤血球増加、胸腺･腸間膜リンパ節濾胞･下顎リンパ節濾胞･腸管関連リンパ組織濾胞のリンパ系細胞数減少、下顎リンパ節傍皮質リンパ系細胞数増加	本薬：＜10 M20[g)]：＜20（雄）、60（雌）	4.2.3.2.3

a）主試験群及び TK 群を含む。150 mg/kg/日では死亡又は切迫安楽死が多数認められたことから、投与 85 日目に当該群の残りの動物が解剖された。死亡又は切迫安楽死の原因は明確とはならなかったものの、本薬投与に関連すると判断されている。なお、5 mg/kg/日の雄 1 例で認められた死亡については、中間用量で死亡が認められなかったことから、本薬投与との関連性は低

いと判断されている、b）5 及び 30 mg/kg/日で認められた種々の変化については、軽微～軽度な変化であり、傷害又は機能障害を示唆する病理組織学的変化は認められなかったこと、関連する一般状態変化が認められなかったこと等から、毒性変化ではないと判断されている、c）申請者は、毒性変化ではないと考えること等から当該用量を無毒性量と判断しているものの、機構は、認められた所見の内容を踏まえると、無毒性量と判断することは困難と考える、d）主試験群及び TK 群を含む。10 mg/kg/日で認められた死亡の原因は不明であった。30 mg/kg/日では肺に間質性炎症を伴う中等度から重度のマクロファージ集簇が認められたことから、肺の変化が原因と考えられた、e）雄のみに認められた、f）10 mg/kg/日の雄では増加したが、その他は減少した、g）申請者は、M20 で認められた変化のうち、眼の変化（網膜萎縮・眼炎症・水晶体線維変性）、腎臓の変化（中等度の腎臓尿細管の空胞化、変性/再生）、及び肺の変化（中等度～高度の肺マクロファージ集簇、中等度の肺胞/間質性炎症）を毒性変化と判断し、それ以外の変化は毒性と判断しなかったこと等から、M20 の雌の無毒性量を 60 mg/kg/日と判断しているものの、機構は、認められた所見の内容を踏まえると、M20 の雌の無毒性量を 60 mg/kg/日と判断することは困難と考える

5.2　がん原性試験

ラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施された（表 2）。その結果、雌では本薬投与に関連した腫瘍性変化は認められなかったものの、雄では本薬の 3 mg/kg/日投与により、精巣間細胞腺腫の発現増加が認められた。ラットの非発がん用量（①ラット（雄）：1 mg/kg/日、②ラット（雌）：3 mg/kg/日）における本薬の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は、①ラット（雄）で 65.7 ng/mL 及び 1,000 ng･h/mL、②ラット（雌）で 354 ng/mL 及び 5,440 ng･h/mL であり、臨床曝露量[1)]と比較して、①ラット（雄）で 0.3 及び 0.2 倍、②ラット（雌）で 1.7 及び 1.3 倍であった。

表 2　がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変		性	用量（mg/kg/日）				非発がん量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
						0	0.3	1	3		
					匹	60	60	60	60		
雌雄ラット（SD）	経口	104 週（QD）	腫瘍性病変	精巣間細胞腺腫	雄	0	1	1	7	1（雄） 3（雌）	4.2.3.4.1.1
					雌	―	―	―	―		
			非腫瘍性病変	精巣間細胞過形成	雄	2	4	9	16		
					雌	―	―	―	―		
				膀胱拡張	雄	8	7	12	39		
					雌	2	1	1	3		
				膀胱肥厚	雄	4	4	9	19		
					雌	5	2	1	9		
				膀胱炎症	雄	8	9	4	18		
					雌	2	1	0	7		
				膀胱移行上皮過形成	雄	8	7	4	17		
					雌	3	0	0	5		
				その他の非腫瘍性病変	精巣の胚細胞変性/枯渇･精子細胞残留、精巣上体の細胞残屑･精子減少/無精子、眼の混濁･水晶体変性･硝子体網膜症･房室/硝子体滲出物、腎臓の尿細管空胞化･尿細管拡張、肺のマクロファージ空胞化、膵臓のランゲルハンス島萎縮、胃主細胞肥大、十二指腸･空腸･回腸の拡張･肥厚･陰窩過形成、腸間膜リンパ節･腸管関連リンパ組織のリンパ系細胞数減少、赤血球貪食						

5.3　生殖発生毒性試験

雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに雄ラットを用いた受胎能に関する試験が実施された（表 3）。その結果、雌雄ラットにおいて、体重及び摂餌量の推移に本薬投与の影響が認められたものの、受胎能に影響は認めらなかった。

表 3　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌の受胎能及び着床までの初期胚発生	雌ラット（SD）	経口	交配 14 日前～雌の妊娠 6 日（QD）	0、1、4、20	親動物 20：体重増加量･摂餌量の減少	一般毒性：4 受胎能及び着床までの初期胚発生：20	4.2.3.5.1.1
雄の受胎能	雄ラット（SD）	経口	交配 28 日前～交配期間 2 週間～剖検前日（QD）	0、1、10	親動物 10：体重増加量･摂餌量の減少	一般毒性：1 受胎能：10	4.2.3.5.1.2

5.4　その他の試験

5.4.1　代謝物の毒性試験

本薬を申請用法・用量で投与した際のヒト主要代謝物 M2（LSN2839567）及び M20（LSN3106726）の曝露量について、本薬のヒト血漿中総曝露量の 10%を超えたことから、ヒト主要代謝物 M2 及び M20 の毒性評価として、①一般毒性、②遺伝毒性、③生殖発生毒性及びがん原性が評価された。

①M2 の一般毒性について、本薬をラットに 26 週間反復投与した際の M2 の曝露量が、本薬を申請用法・用量で投与した際のヒトにおける M2 の曝露量を上回っていたことから、適切に安全性が評価されている旨を、申請者は説明している。また、M20 の一般毒性について、M20 投与群が設定されたラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験（5.1 参照）が実施され、本薬と同質の変化が同程度又はより軽度に認められ、M20 に特異的な毒性は認められなかった旨を、申請者は説明している。

②M2 及び M20 の遺伝毒性について、げっ歯類を用いた小核試験が実施され、陰性であった（表 4）。なお、M2 及び M20 の細菌を用いた復帰突然変異誘発試験、及び哺乳類細胞を用いた染色体異常誘発試験の試験成績は本薬の初回承認時に提出され、陰性であることが既に報告されている（「平成 30 年 7 月 13 日付け審査報告書　ベージニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）。

③M2 及び M20 のがん原性及び胚・胎児発生について、本薬のがん原性試験及び胚・胎児発生における M2 及び M20 の曝露量は本薬を申請用法・用量で投与した際のヒトにおける M2 及び M20 の曝露量を上回らなかったものの、（ⅰ）M2 及び M20 の遺伝毒性について安全性上の特段の懸念はないこと、（ⅱ）本薬のラットがん原性試験において臨床曝露量を下回る曝露量で精巣間細胞腫の増加が認められること、及び（ⅲ）初回承認時に提出された本薬のラット胚・胎児発生に関する試験において臨床曝露量を下回る曝露量で催奇形性が認められていることから、代謝物のがん原性及び胚・胎児発生に関する追加検討は実施されていない。

以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に、M2 及び M20 が本薬を上回る安全性上の懸念を有する可能性は低いと説明している。

表 4　遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	用量（mg/kg/日）	試験成績	添付資料 CTD
in vivo	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄ラット（SD）骨髄	M2：0、500、1,000、2,000	陰性	4.2.3.7.5.1
			M20：0、500、1,000、2,000 a)	陰性	4.2.3.7.5.2

a）2,000 mg/kg/日の 1 例で M20 投与に起因する死亡が認められた

5.R　機構における審査の概略

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

5.R.1　初回承認申請時に認められなかった本薬の反復投与毒性について

申請者は、本薬の初回承認申請時にラット及びイヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験を実施したものの、本一変申請にあたり、より長期のラット 26 週間反復投与毒性試験、がん原性試験等を追加で実施している。

機構は、初回承認申請時に提出された試験成績においては認められていなかった毒性変化が、眼（水晶体、網膜及び角膜）、心臓弁及び膀胱に認められたことを踏まえ、当該変化のヒトへの外挿性及び安全性について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

①　水晶体

水晶体線維変性（白内障）が、ラット 26 週間反復投与毒性試験の 10 mg/kg/日（臨床曝露量の 2.9 倍）以上の雄、並びにラット 2 年間がん原性試験の 0.3 mg/kg/日（臨床曝露量の 0.09 倍）以上の雄及び 3 mg/kg/日の雌（臨床曝露量の 1.3 倍）で認められた。本薬投与による白内障の発現機序について、下記の点等から、血中グルコース濃度の増加が寄与する可能性が考えられたが、monarchE 試験の本薬群で認められた 22 例（0.8%）の白内障と血中グルコース濃度との関係は不明であった。なお、monarchE 試験において 1 例の重篤例（霧視）、製造販売後において 2 例の重篤例（白内障）が報告されたが、これらの重篤例については本薬の治療の変更を伴うものではなく、白内障の発現が本薬の臨床上のベネフィットリスクに影響する可能性は低いと考えられた。

- 26 週間反復投与毒性試験では、血中グルコース濃度の増加が認められた雄において白内障が認められたこと。なお、がん原性試験では、血中グルコース濃度は測定されていなかったため、白内障と血中グルコース濃度との関係性は明確とはならなかったが、雌と比べて雄で明らかに白内障の発現例数及び重篤度は高かった。
- 持続的な高血糖状態により、アルドース還元酵素経路の異常が生じ、最終的に浸透圧及び酸化ストレスをもたらし、水晶体線維変性に至る旨が報告されていること（J Ophthalmol 2010; 608751）。
- ラット 26 週間反復投与毒性試験及びラット 2 年間がん原性試験の病理組織学的検査において、膵 β 細胞の傷害を示唆する変化は認められなかったものの、以下の点を踏まえると、本薬の薬理作用である CDK4/6 阻害が高血糖の発現に関連している可能性が考えられること。
  - CDK4 はインスリン産生細胞である膵 β 細胞の増殖に不可欠であり、CDK4 を遺伝的に欠損したげっ歯類では膵 β 細胞が欠失し、糖代謝の異常が生じる旨が報告されていること（Oncogene 2003; 22: 5261-9、Mol Cancer Res 2017; 15: 1531-41）。
  - CDK4/6 阻害薬であるパルボシクリブを若齢ラット（投与開始時 2 カ月齢）に 6 カ月以上投与した際に、膵 β 細胞の増殖抑制、高血糖及び白内障が認められたこと（Mol Cancer Res 2017; 15: 1531-41）。

以上より、水晶体線維変性（白内障）について、臨床試験における発現状況等を踏まえると、当該変化のヒトへの外挿性は低いと考えられるため、現時点において添付文書等での注意喚起は不要と考えるが、臨床試験における白内障の発現状況を踏まえ、通常の医薬品安全性監視活動により白内障についてモニタリングする。

②　網膜及び角膜

網膜萎縮及び角膜混濁が、ラット 26 週間反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日群の雌雄（臨床曝露量の 6.7 倍）、及びマウス 13 週間反復投与毒性試験の 150 mg/kg/日群の雌（臨床曝露量の 14.3 倍）で認められた

ものの、いずれも本薬の最大耐量を上回る用量で認められる変化であった。一方、ラット 2 年間がん原性試験においては網膜萎縮及び角膜混濁は認められず、水晶体の変化の二次的変化と考えられる硝子体網膜症が上記試験の用量を下回る用量（雄は 0.3 mg/kg/日以上の群、雌は 3 mg/kg/日群）で認められた。血中グルコース濃度の増加が認められなかった雌ラット及びマウスでも網膜萎縮及び角膜混濁が発現したことから、血中グルコース濃度がそれらの発現に関係する可能性は低く、発現機序は不明であったが、動物では最大耐量を上回る用量で認められた変化であること、下記の臨床試験における網膜及び角膜の有害事象の発現状況等を踏まえると、当該変化のヒトへの外挿性は低く、臨床における安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられた。

- 網膜萎縮について、monarchE 試験では、「網膜障害（狭域及び広域）」に関連する有害事象が、対照群 51 例（1.8%）に対し本薬群で 101 例（3.6%）に認められたが、Grade 3 の有害事象（網膜剥離 2 例、黄斑変性及び糖尿病網膜症各 1 例）及び重篤な有害事象（網膜剥離 2 例及び黄斑円孔 1 例）はいずれも治験薬との因果関係は否定され、その他の多くの事象は軽度（Grade 1 及び 2）の事象であった。
- 角膜混濁について、monarchE 試験では、対照群 4 例（0.1%）に対し本薬群の 12 例（0.4%）で角膜炎を含む角膜関連事象の発現割合の増加が認められたが、いずれも軽度（Grade 1 又は 2）の事象であり、重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、網膜萎縮及び角膜混濁について添付文書等での注意喚起は不要と考えるが、通常の医薬品安全性監視活動により網膜障害についてモニタリングする。

③　心臓弁

心臓弁におけるマクロファージ空胞化又は炎症が、ラット 26 週間反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日群の雌雄で認められたが、本薬の最大耐量を上回る高い用量で認められる変化であった。また、粘液腫状変化、出血及び肥厚は認められず、心機能低下を示唆する変化も認められなかった。心臓弁におけるマクロファージ空胞化又は炎症の発現機序は不明であったが、他の動物種の毒性試験では当該変化が認められなかったこと、monarchE 試験で「心臓弁膜障害」に関連する重篤な有害事象の報告はなかったことから、当該変化のヒトへの外挿性は低く、臨床における安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられた。

以上より、心臓弁におけるマクロファージ空胞化又は炎症について添付文書等での注意喚起は不要と考えるが、心臓関連の事象について通常の安全性監視活動によりモニタリングを行う。

④　膀胱

膀胱の拡張、肥厚及び炎症並びに膀胱移行上皮の過形成が、ラットがん原性試験の 3 mg/kg/日で認められた。当該変化は、対照群並びに本薬の低及び中間用量群と比較し、3 mg/kg/日で発現頻度及び重篤度が増加したことから、本薬投与に関連した変化と判断した。当該変化と本薬の薬理作用との関連性は不明であり、明確な発現機序は明らかではないが、ラットにおいて本薬投与に関連する膀胱腫瘍は認められなかったこと、monarchE 試験で膀胱における炎症及び移行上皮過形成に関わる重篤な有害事象は認められなかったことから、当該変化のヒトへの外挿性は低く、臨床における安全性上の懸念となる可能性は低いと判断された。

以上より、膀胱における炎症及び移行上皮過形成について添付文書等での注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

水晶体、角膜、心臓弁及び膀胱への本薬の影響に対する申請者の説明を了承した。しかしながら網膜については、非臨床試験で認められた網膜変性/萎縮の非発現曝露量は臨床曝露量の 3 倍程度であること、認められた所見は病理組織学的に回復性が想定されないこと、発現機序が不明でありヒトへの外挿性が明確に否定されているとは言えないと考えること等を踏まえると、動物で認められた網膜変性/萎縮について添付文書等において注意喚起することが適切と判断した。

5.R.2　本薬のラットがん原性試験で認められた精巣間細胞腺腫について

申請者は、本薬のラットがん原性試験で認められた精巣間細胞腺腫について、以下のように説明している。

ラット 2 年間がん原性試験において、臨床曝露量を下回る用量である 3 mg/kg/日の雄で精巣間細胞腺腫の発現頻度が増加した（5.2 参照）。ラットの精巣間細胞腺腫発現の多くは血中 LH の変動に起因するものであり、LH の増加を介したラットの精巣間細胞腺腫についてヒトへの外挿性は低いと報告されている（Crit Rev Toxicol 1999; 29: 169-261）ものの、本薬を投与したラットの血中 LH 濃度は測定していないこと、LH の変動を示唆する毒性学的変化は認められていないことから、明確な発現機序は不明である。なお、臨床試験において本薬の投与を受けた男性患者 304 例において、精巣間細胞過形成の有害事象並びに精巣及び精巣上体新生物に関連する事象は特定されていないが、ヒトへの影響は不明であるため、本薬のラットがん原性試験で認められた精巣間細胞腺腫については添付文書等において適切に注意喚起する。また、雄性生殖器官の事象について、通常の安全性監視活動によりモニタリングする。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.2　臨床薬理試験

6.2.1　海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4.1：JPCB 試験＜2016 年 3 月～2018 年 2 月＞）

進行固形癌患者 44 例（PK 解析対象は 44 例）を対象に、各種 CYP 基質の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、第 1 期の 7 日目以降に第 2 期を開始した。

第 1 期：第 1 日目にカクテル基質（クエン酸カフェイン（CYP1A2 基質）200 mg、ワルファリン（CYP2C9 基質）10 mg、デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）30 mg 及びミダゾラム（CYP3A 基質）0.2 mg）を経口投与。

第 2 期：第 1～12 日目に本薬 200 mg を BID で経口投与するとともに、第 8 日目にカクテル基質（同上）を経口投与。

カクテル基質単独投与時に対する本薬併用投与時における各種 CYP の基質の C_{max} 及び AUC_{24h} の最小二乗幾何平均値の比は、表 5 のとおりであった。本薬との併用投与が各種 CYP の基質の曝露量に及ぼす

影響はいずれも限定的であったことから、各種 CYP の基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える、と申請者は説明している。

表 5　本薬投与による各種 CYP 基質の PK に及ぼす影響

測定対象	n	最小二乗幾何平均値の比［90%CI］	
		C_{max}	AUC_{24h}
カフェイン（CYP1A2 基質）	32	1.01［0.965, 1.06］	1.29［1.18, 1.42］
S-ワルファリン（CYP2C9 基質）	30	0.935［0.871, 1.00］	0.981［0.920, 1.05］
デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）	36	1.05［0.898, 1.22］	1.02［0.870, 1.21］
ミダゾラム（CYP3A 基質）	37	0.845［0.760, 0.940］	0.871［0.781, 0.972］

6.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 6 に示す海外第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 6　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	monarchE	Ⅲ	HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者	5,637 ①2,808 ②2,829	①内分泌療法との併用で本薬 150 mg を BID で経口投与（本薬投与は最長 2 年間） ②内分泌療法	有効性 安全性
参考	海外	JPCB	I	進行固形癌患者	44	カクテル基質（クエン酸カフェイン、ワルファリン、デキストロメトルファン及びミダゾラム）との併用で、本薬 200 mg を BID で経口投与	PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験は、「6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2　臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1　評価資料

7.1.1　国際共同試験

7.1.1.1　国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：monarchE 試験＜2017 年 7 月～実施中［データカットオフ日：2020 年 7 月 8 日］＞）

HR陽性かつHER2 陰性であり、再発高リスク[2] の乳癌の術後患者[3] [4]（目標症例数：4,580 例）を対象に、内分泌療法と本薬との併用療法（本薬群）と内分泌療法単独（対照群）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 38 の国又は地域、611 施設で実施された。

用法・用量について、本薬は 150 mg を BID で 2 年間経口投与、内分泌療法は治験責任医師の選択する標準的な内分泌療法剤[5] を 5～10 年間投与することとされ、再発又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 5,637 例[6]（本薬群 2,808 例、対照群 2,829 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 181 例、対照群 196 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 46 例（本薬群 14 例、対照群 32 例）を除く 5,591 例[7]（本薬群 2,791 例、対照群 2,800 例）が安全性の解析対象とされた（日本人患者は全例に治験薬が投与され、有効性の解析対象と同一の集団が安全性の解析対象とされた）。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定による IDFS[8] とされた。なお、有効性評価に係る治験実施計画書の改訂が、主に以下のような経緯で行われた。

- 試験開始当初は Ki-67 index の評価方法が標準化されていなかったこと等を考慮し、乳癌の再発リスク評価に関して一般的に用いられている項目に基づく定義が設定されたコホート 1 のみが主要解析対象とされた。また、有効性評価を目的とした中間解析が計画され、IDFS の 1 回目及び 2 回目の中間解析並びに最終解析はそれぞれ 115 件、230 件及び 345 件の IDFS に関するイベントが観察された時点で実施することとされた（治験実施計画書初版（2017 年 3 月 10 日付け））。
- その後、申請者等によって本試験において使用する Ki-67 index の検査キット[9] が開発されたことに

---

[2] コホート 1 及びコホート 2 が設定され、それぞれ以下の患者が対象とされた。
- コホート 1：下記のいずれかに該当する患者。
  - ➢ 病理検査で 4 個以上の同側腋窩リンパ節転移陽性
  - ➢ 病理検査で 1～3 個の同側腋窩リンパ節転移陽性（術前薬物療法前の細胞診も可）、かつ原発巣の腫瘍径が 5 cm 以上（術前薬物療法前の画像検査も可）又は Modified Bloom-Richardson grading system による組織学的グレード 3（Histopathology 1991; 19: 403-10）
- コホート 2：上記コホート 1 の基準のいずれにも該当せず、病理検査で 1～3 個の同側腋窩リンパ節転移陽性（術前薬物療法前の細胞診も可）、かつ未治療の原発巣における Ki-67 index（中央検査機関による判定）が 20%以上の患者。

[3] 性別、閉経状況にかかわらず対象とされた。

[4] 周術期化学療法歴の有無にかかわらず対象とされ、周術期放射線療法歴がある場合には標準的な診療ガイドラインに沿って実施された患者が対象とされた。なお、登録された患者のうち、周術期化学療法歴及び周術期放射線療法歴のある患者はそれぞれ 94.4 及び 95.4%であった。また、組入れ時点において術後内分泌療法が開始されている場合は投与期間が 12 週間以内であれば許容された。

[5] フルベストラントは許容されなかった。また、IDFS イベントが認められていない場合に限り、治療期間中の内分泌療法剤の変更は許容された。

[6] 患者登録が想定よりも速く進んだことに伴い、予定していた目標症例数よりも多い組入れとなった。

[7] 本薬群に割り付けられたものの本薬が投与されなかった 3 例は、対照群として取り扱われた。

[8] 無作為化された日から以下①～⑥のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。
①同側乳房における浸潤性乳癌の再発、②局所領域における浸潤性乳癌の再発、③遠隔再発、④対側乳房の浸潤性乳癌、⑤乳癌以外の浸潤癌、及び⑥あらゆる理由による死亡。

[9] Ki-67 IHC pharmDx「ダコ」（アジレント・テクノロジー株式会社）を用いて、腫瘍組織検体における腫瘍細胞の核染色強度を 3＋（強い染色）、2＋（中程度の染色）、1＋（弱い染色）又は 0（染色されない）と判定し、スライド上の総生存浸潤性腫瘍細胞（200 個以上）のうち「1＋以上」と判定される生存浸潤性腫瘍細胞の割合（%）が算出された。

より、コホート 2 の基準を満たす患者を適切に選択可能な状況になったと考えられたことから、主要解析対象にコホート 2 を加える変更がなされ、コホート 1 及びコホート 2 が主要解析対象とされた。また、当該変更に伴い IDFS の 1 回目及び 2 回目の中間解析並びに最終解析はそれぞれ 130 件、260 件及び 390 件の IDFS に関するイベントが観察された時点で実施することとされた。（治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 12 月 19 日付け））。

- しかしながら、患者登録が想定よりも速く進んだため、IDFS の 1 回目の中間解析時時点における観察期間の中央値が 12 カ月未満になると想定された。そのため、本薬の有効性及び安全性を評価するにはより長期間の観察が必要と考えられたことから、IDFS の 1 回目及び 2 回目の中間解析はそれぞれ 195 件及び 293 件の IDFS に関するイベントが観察された時点で実施することとされた。また、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数法を用いることとされた（治験実施計画書改訂第 4 版（2019 年 6 月 25 日付け））。

有効性について、主要解析時点における IDFS の 2 回目の中間解析（2020 年 3 月 16 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 1 のとおりであり、対照群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 7　IDFS の 2 回目の中間解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2020 年 3 月 16 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	2,808	2,829
イベント数（%）	136（4.8）	187（6.6）
2 年 IDFS 率［95%CI］	92.2［90.4, 93.7］	88.7［86.5, 90.5］
ハザード比［95%CI］*1	0.747［0.598, 0.932］	
p 値（両側）*2	0.00957	

*1：前治療（術前化学療法あり、術後化学療法あり、化学療法なし）、閉経状態（閉経前、閉経後）及び地域（北米/欧州、アジア、その他）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-lank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準（両側）0.0264

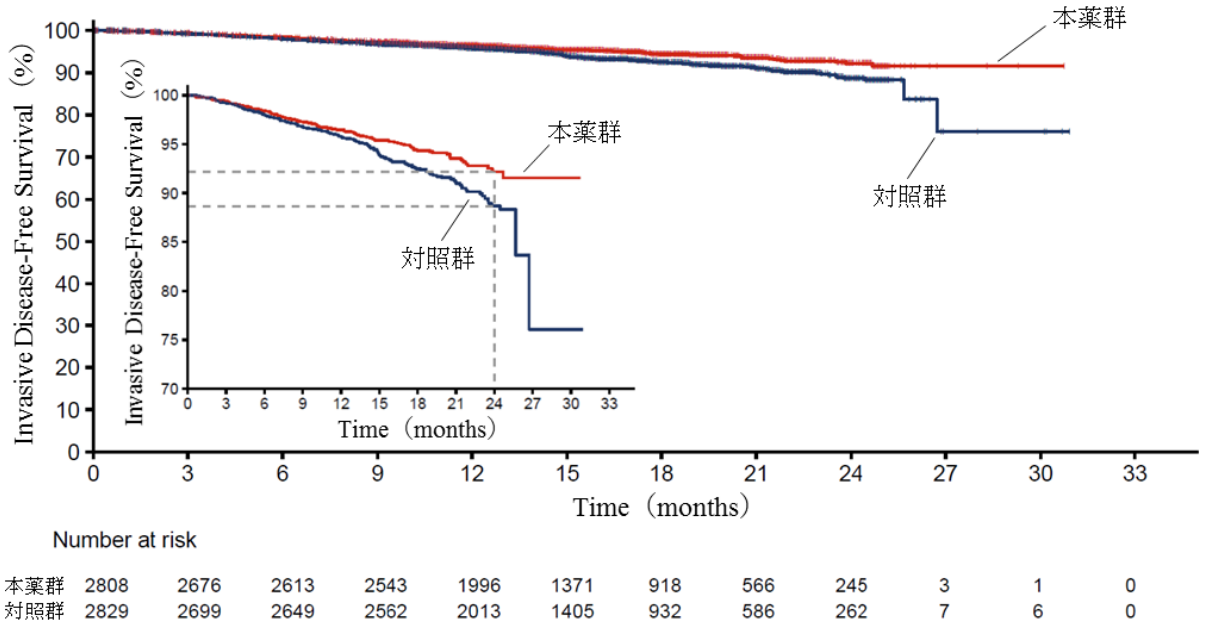

図 1　IDFS の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT 集団、2020 年 3 月 16 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 21/2,791 例（0.8%）、対照群 19/2,800 例（0.7%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡例（本薬群 6 例、対照群 9 例）を除く死因は、本薬群でうっ血性心不全 2 例、COVID-19 肺炎、心停止、脳出血、脳血管発作、下痢、全身健康状態悪化、低酸素症、腸間膜動脈血栓症、急性心筋梗塞、肺炎、肺臓炎、COVID-19 の疑い及び心室細動各 1 例、対照群で COVID-19 肺炎、死亡、消化器腺癌、インフルエンザ、胸水、肺炎、肺塞栓症、敗血症性ショック、突然死及び尿路性敗血症各 1 例であった。このうち、本薬群の下痢及び肺臓炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2　参考資料

7.2.1　臨床薬理試験

進行固形癌患者を対象とした臨床薬理試験 1 試験が提出され、当該試験において治験薬投与期間中又は投与終了後 10 日以内の死亡は認められなった。

7.2.1.1　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.4.1：JPCB 試験＜2016 年 3 月～2018 年 2 月＞）

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　有効性について

機構は、提出された monarchE 試験を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、monarchE 試験等に基づき体系的に検討した。

機構は、以下に示す検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスク（monarchE 試験のコホート 1 の基準）[10] の乳癌の術後患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1　対照群の設定について

申請者は、monarchE 試験の対照群として内分泌療法を設定した理由について、以下のように説明している。

monarchE 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.2.2016）、国内診療ガイドライン（2015 年版）等において、HR 陽性かつ HER2 陰性の乳癌の術後患者に対して、タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤等の高い有効性が認められた旨の報告（Lancet Oncol 2005; 365: 1687-717、Lancet Oncol 2005; 365: 60-2 等）に基づき、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、腋窩リンパ節転移陽性の乳癌の術後患者に対して、放射線療法及び化学療法の後に内分泌療法を施行することが推奨されていたことから、対照群として内分泌療法を設定した。

---

[10] 以下のいずれかに該当する患者（monarchE 試験のコホート 1 の対象患者）。
- 病理検査で 4 個以上の同側腋窩リンパ節転移陽性
- 病理検査で 1～3 個の同側腋窩リンパ節転移陽性（術前薬物療法前の細胞診も可）、かつ原発巣の腫瘍径が 5 cm 以上（術前薬物療法前の画像検査も可）又は Modified Bloom-Richardson grading system による組織学的グレード 3（Histopathology 1991; 19: 403-10）

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2　有効性の評価項目について

申請者は、monarchE 試験における主要評価項目として治験責任医師判定による IDFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

monarchE 試験では、主要評価項目として治験責任医師判定による IDFS を設定し、下記①～⑥をイベントとして取り扱うこととした。

① 同側乳房における浸潤性乳癌の再発
② 同側の局所領域（腋窩、所属リンパ節、胸壁又は皮膚）における浸潤性乳癌の再発
③ 遠隔再発
④ 対側乳房の浸潤性乳癌
⑤ 乳癌以外の浸潤癌
⑥ あらゆる理由による死亡

乳癌の術後患者では、乳癌が再発すると根治することはなく、上記①～⑥をイベントとして定義した IDFS が延長することは、乳癌の再発までの期間の延長が期待でき、臨床的意義があると考えること等から、monarchE 試験の主要評価項目として IDFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

癌に対する薬物治療は延命を期待して施行されるものであるが、乳癌の術後患者に対する治療は再発の回避を主な目的として行われるものであることから、monarchE 試験の対象患者における IDFS の延長は臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明については、一定の理解が可能である。

以上より、本薬の有効性については、monarchE 試験において主要評価項目とされた IDFS の結果に加えて、OS 等の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

7.R.1.3　有効性の評価結果について

monarchE 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による IDFS（ITT 集団）の主要解析時点である 2 回目の中間解析（2020 年 3 月 16 日データカットオフ）について、対照群に対する本薬群の優越性が示された（7.1.1.1 参照）。なお、併用された内分泌療法（①タモキシフェン、②アロマターゼ阻害剤、③LH-RH アゴニスト併用あり、④LH-RH アゴニスト併用なし）別の各部分集団における対照群に対する本薬群の IDFS のハザード比［95%CI］は、それぞれ①0.670［0.445, 1.010］、②0.790［0.605, 1.031］、③0.669［0.385, 1.161］及び④0.760［0.596, 0.968］であり、併用された内分泌療法間で、本薬の有効性評価に影響を及ぼす明らかな差異は認められなかった。

また、主要解析対象とされた ITT 集団の IDFS について統計学的な有意差が認められた場合には、①ITT 集団のうち Ki-67 index 高値（≧20%）の集団における IDFS、②コホート 1 の集団のうち Ki-67 index 高値（≧20%）の集団における IDFS、③ITT 集団における OS の順で、階層的に仮説検定を実施することとされた。さらに、OS について、試験開始当初は有効性評価を目的とした 1 回の中間解析を実施することとされ、（ⅰ）IDFS の最終解析の 2 年後に中間解析、（ⅱ）390 件の OS イベントが認められる又は登録された最後の患者が無作為化されてから 10 年後のいずれか早い時点で最終解析を実施すること

とされていた。しかしながら、上記（ⅰ）及び（ⅱ）の時点よりも前に、一定の観察期間[11] に基づく OS の結果を確認することを目的とした新たな中間解析の実施が追加され、当該中間解析（OS の 1 回目の中間解析）は 2021 年 4 月 1 日時点をデータカットオフとして実施することとされた（統計解析計画書（20■ 年 ■ 月 ■ 日付け））。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

IDFS の最終解析時点（2020 年 7 月 8 日データカットオフ）における上記①及び②の対照群に対する本薬群の IDFS のハザード比［95%CI］は、それぞれ①0.691［0.519, 0.920］（層別 log-rank 検定、p 値（両側）＝0.01108、有意水準（両側）0.0424）、②0.643［0.475, 0.872］（層別 log-rank 検定、p 値（両側）＝0.00422、有意水準（両側）0.0426）であり、統計学的な有意差が認められたため、③ITT 集団における OS についても検定することとされた。なお、コホート 1 の集団のうち、Ki-67 index 低値（＜20%）の集団（本薬群 946 例、対照群 968 例）における対照群に対する本薬群の IDFS のハザード比［95%CI］は、0.685［0.462, 1.017］（2020 年 7 月 8 日データカットオフ）であり、Ki-67 index 高値（≧20%）及び低値（＜20%）の間で、本薬の有効性評価に影響を及ぼす明らかな差異は認められなかった。

OS の 1 回目の中間解析（2021 年 4 月 1 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 2 のとおりであった。

表 8　OS の 1 回目の中間解析結果（ITT 集団、2021 年 4 月 1 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	2,808	2,829
イベント数（%）	96（3.4）	90（3.2）
2 年生存率［95%CI］	97.5［96.9, 98.1］	97.3［96.6, 97.9］
ハザード比［95%CI］*1	1.091［0.818, 1.455］	
p 値（両側）*2	0.55338	

*1：前治療（術前化学療法あり、術後化学療法あり、化学療法なし）、閉経状態（閉経前、閉経後）及び地域（北米/欧州、アジア、その他）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-lank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準（両側）0.0023

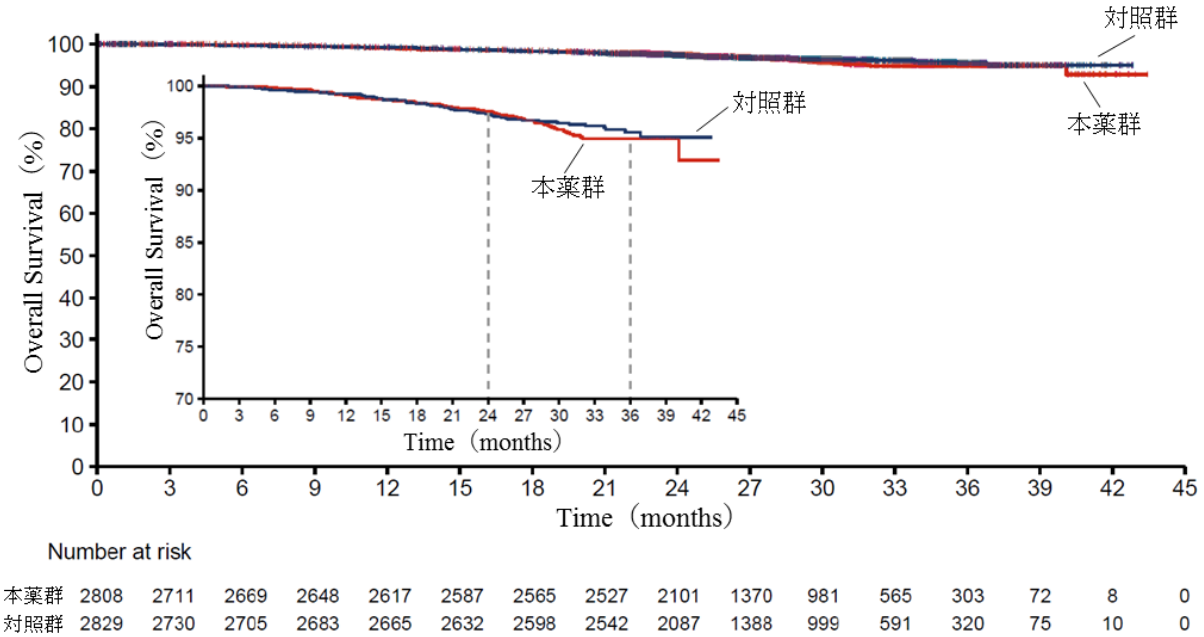

図 2　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2021 年 4 月 1 日データカットオフ）

[11] 観察期間の中央値として約 28.5 カ月を想定。

なお、副次評価項目の一つとされた DRFS[12]（2021 年 4 月 1 日データカットオフ）について、対照群に対する本薬群のハザード比［95%CI］は 0.687［0.571, 0.826］であった。

日本人患者における有効性について、monarchE 試験の主要解析時点である IDFS の 2 回目の中間解析（2020 年 3 月 16 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 3 のとおりであった。なお、日本人患者における OS の 1 回目の中間解析時点（2021 年 4 月 1 日データカットオフ）での対照群に対する本薬群の IDFS のハザード比[13]［95%CI］は 0.779［0.408, 1.487］であった。

表 9　日本人患者における IDFS の 2 回目の中間解析結果
（治験責任医師判定、ITT 集団、2020 年 3 月 16 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	181	196
イベント数（%）	13（7.2）	11（5.6）
2 年 IDFS 率［95%CI］	89.8［82.4, 94.2］	79.0［57.2, 90.5］
ハザード比［95%CI］*	1.282［0.568, 2.892］	

*：前治療（術前化学療法あり、術後化学療法あり、化学療法なし）及び閉経状態（閉経前、閉経後）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

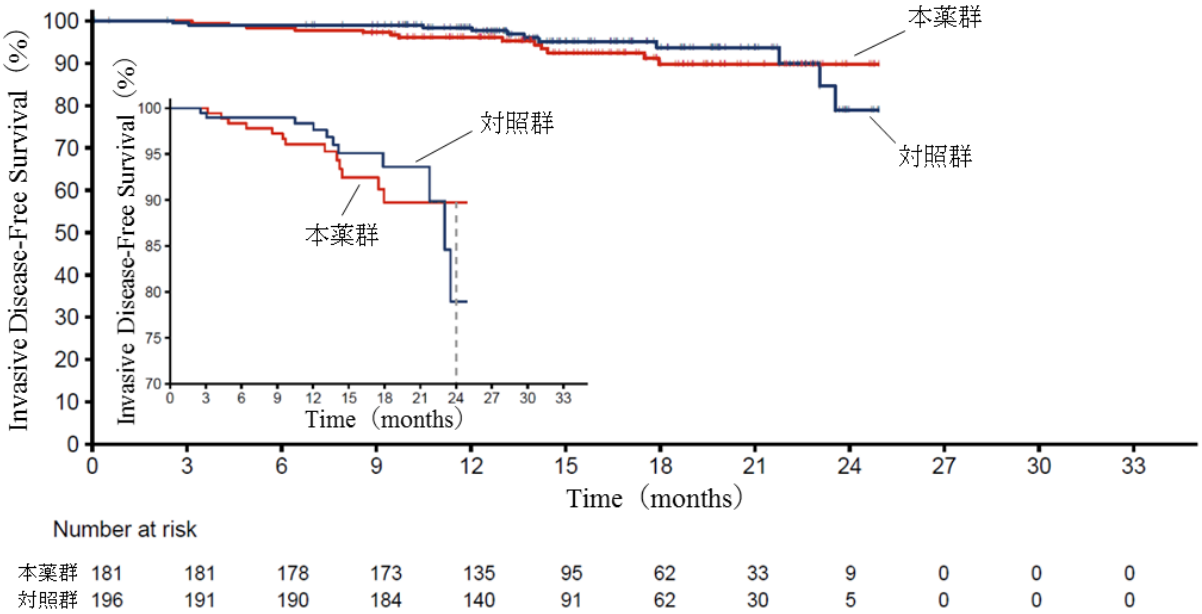

図 3　日本人患者における IDFS の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、ITT 集団、2020 年 3 月 16 日データカットオフ）

機構は、試験開始時点では、コホート 1 及びコホート 2 が別々に無作為化された上で、コホート 1 のみが有効性の主要解析対象とされていたこと（7.1.1.1 参照）から、コホート別の有効性の結果について説明を認め、申請者は以下のように説明した。

コホート別の IDFS（①2020 年 3 月 16 日（主要解析時点）及び②2021 年 4 月 1 日データカットオフ）並びに OS（2021 年 4 月 1 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 10～11 及び図 4～6 のとおりであった。

[12] 無作為化された日から、遠隔再発又はあらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された（IDFS の定義のうちの③及び⑥に該当）。
[13] IDFS イベント数（%）は、本薬群 16 件（8.8%）、対照群 22 件（11.2%）であった。

なお、コホート 1 及びコホート 2 において、それぞれの本薬群と対照群との間で、本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子（ECOG PS、前治療、閉経状態、地域、原発巣の腫瘍径、リンパ節転移個数、組織学的グレード等）の分布に明確な偏りは認められなかった。

表 10　コホート別の IDFS の解析結果
（治験責任医師判定、①2020 年 3 月 16 日データカットオフ、②2021 年 4 月 1 日データカットオフ）

		投与群	例数	イベント数（%）	2 年 IDFS 率（%）［95%CI］	ハザード比*1［95%CI］	交互作用*2 の p 値
①	コホート 1	本薬群	2,555	127（5.0）	92.1［90.3, 93.6］	0.714［0.569, 0.896］	0.082
		対照群	2,565	182（7.1）	88.4［86.2, 90.2］		
	コホート 2	本薬群	253	9（3.6）	－	2.430［0.746, 7.914］	
		対照群	264	5（1.9）	－		
②	コホート 1	本薬群	2,555	218（8.5）	92.6［91.4, 93.5］	0.680［0.572, 0.808］	0.331
		対照群	2,565	318（12.4）	89.6［88.3, 90.8］		
	コホート 2	本薬群	253	14（5.5）	93.9［89.9, 96.3］	0.986［0.475, 2.048］	
		対照群	264	15（5.7）	94.1［90.1, 96.4］		

－：推定不能、*1：前治療（術前化学療法あり、術後化学療法あり、化学療法なし）、閉経状態（閉経前、閉経後）及び地域（北米/欧州、アジア、その他）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：（ｉ）投与群、（ⅱ）コホート及び（ⅲ）投与群とコホート 1 との交互作用を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデル。

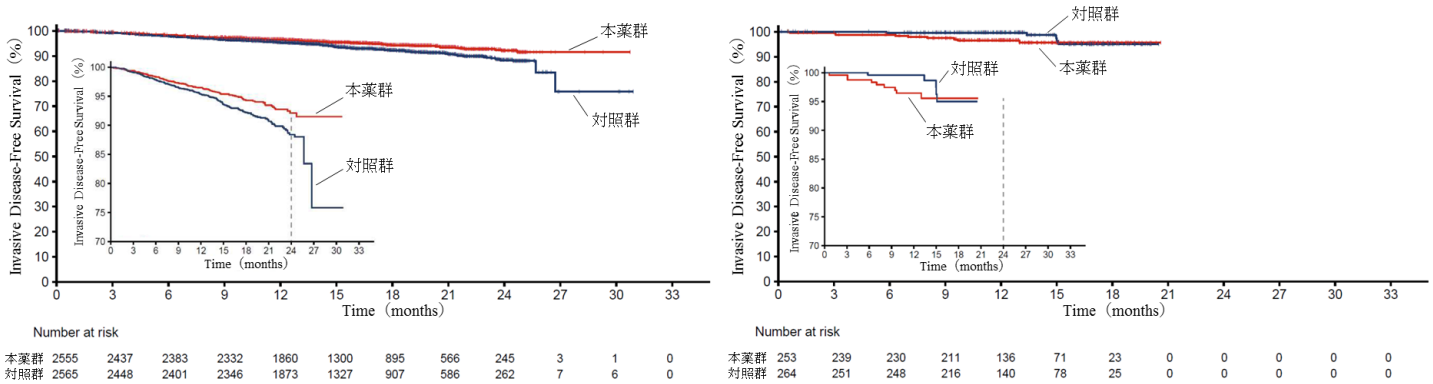

図 4　コホート別の IDFS の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、①2020 年 3 月 16 日データカットオフ）
（左図：コホート 1、右図：コホート 2）

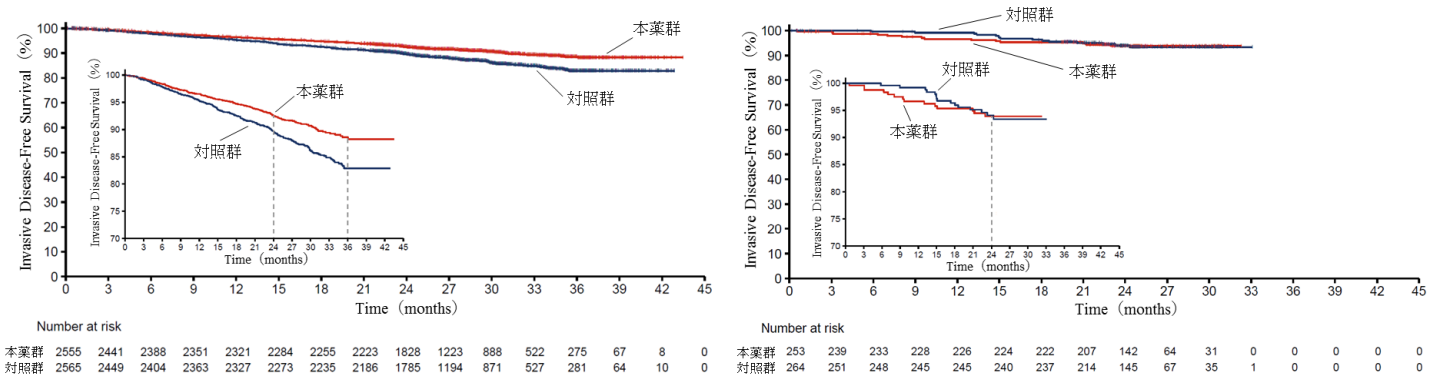

図 5　コホート別の IDFS の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、②2021 年 4 月 1 日データカットオフ）
（左図：コホート 1、右図：コホート 2）

表 11　コホート別の OS の解析結果（2021 年 4 月 1 日データカットオフ）

	投与群	例数	イベント数（%）	2 年 OS 率（%）［95%CI］	ハザード比*1［95%CI］	交互作用*2 の p 値
コホート 1	本薬群	2,555	90（3.5）	97.5［96.8, 98.0］	1.044［0.778, 1.401］	0.177
	対照群	2,565	88（3.4）	97.2［96.4, 97.8］		
コホート 2	本薬群	253	6（2.4）	98.2［95.1, 99.3］	3.382［0.675, ＞9.999］	
	対照群	264	2（0.8）	99.2［96.8, 99.8］		

*1：前治療（術前化学療法あり、術後化学療法あり、化学療法なし）、閉経状態（閉経前、閉経後）及び地域（北米/欧州、アジア、その他）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：（ⅰ）投与群、（ⅱ）コホート及び（ⅲ）投与群とコホート 1 との交互作用を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデル。

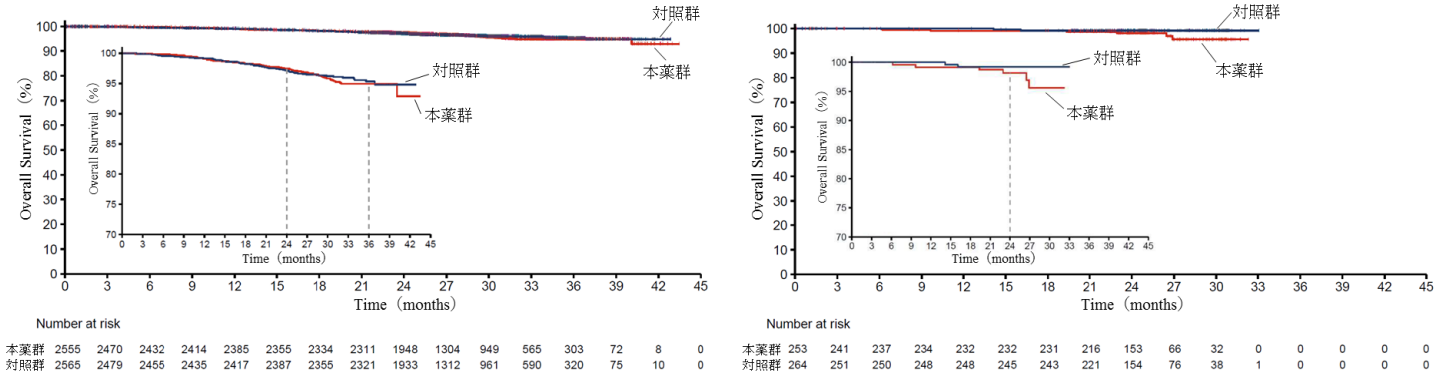

図 6　コホート別の OS の Kaplan-Meier 曲線（2021 年 4 月 1 日データカットオフ）
（左図：コホート 1、右図：コホート 2）

加えて、副次評価項目の一つとされたコホート 1 及びコホート 2 における DRFS（2021 年 4 月 1 日データカットオフ）について、対照群に対する本薬群のハザード比［95%CI］はそれぞれ 0.669［0.554, 0.809］及び 1.040［0.467, 2.318］であった。

以上より、コホート 2 の有効性の結果は全体集団及びコホート 1 の結果と異なる傾向が認められているものの、以下の点等を考慮すると、コホート 2 の集団においても内分泌療法への本薬の上乗せ効果は期待できると考える。

- コホート 2 に組み入れられた患者数（本薬群：253 例、対照群：264 例）の割合は、全体集団の 10%に満たないことに加えて、コホート 2 の monarchE 試験への登録開始がコホート 1 の登録開始と比較して 1 年程度遅延したこと[14] 等により、コホート 2 のイベント発生数は少なく、得られた結果の解釈には限界があると考えること。
- コホート 2 における対照群に対する本薬群の IDFS のハザード比［95%CI］は、主要解析時点である IDFS の 2 回目の中間解析（2020 年 3 月 16 日データカットオフ）時は 2.430［0.746, 7.914］であったのに対して、OS の 1 回目の中間解析（2021 年 4 月 1 日データカットオフ）時では 0.986［0.475, 2.048］であり、改善する傾向が認められていること。

なお、コホート 1 の日本人患者における IDFS（①2020 年 3 月 16 日（主要解析時点）及び②2021 年 4 月 1 日データカットオフ）について、対照群に対する本薬群のハザード比［95%CI］はそれぞれ①0.999［0.443, 2.304］及び②0.673［0.341, 1.330］であった。

[14] Ki-67 index の中央検査機関での検査体制の構築に時間を要したため。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

monarchE 試験の全体集団において、対照群と比較して本薬群で統計学的に有意な IDFS の延長が示された（7.1.1.1 参照）。

しかしながら、コホート別の有効性について、当該解析は探索的な検討であり、結果解釈については慎重に行う必要があるものの、コホート 2 の患者集団では対照群と比較して本薬群で IDFS 及び DRFS の延長傾向は認められていないこと等を踏まえると、当該患者集団に対しては内分泌療法への本薬の上乗せ効果が期待できると判断することは困難である。一方、コホート 1 の患者集団においては、下記の点等から、本薬投与について一定の有効性は示されたと判断した。

- monarchE 試験のコホート 1 の患者集団において、対照群と比較して本薬群で臨床的意義のある IDFS の延長傾向が認められたこと。また、当該集団において、DRFS についても対照群と比較して本薬群で延長傾向が認められ、かつ OS の 1 回目の中間解析（2021 年 4 月 1 日データカットオフ）の結果では、対照群と比較して本薬群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかったこと。
- コホート 1 の集団において、日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人患者における本薬投与の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の IDFS の結果について、2021 年 4 月 1 日データカットオフの結果等も踏まえると、日本人集団の結果は全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.2　安全性について（有害事象については、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象（消化管障害、骨髄抑制、肝機能障害及び ILD）（「平成 30 年 7 月 13 日付け審査報告書ベージニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）に加え、静脈血栓塞栓症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者に対しても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.2.1　安全性プロファイルについて

①　monarchE 試験の安全性の概要

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

monarchE 試験における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

表 12　安全性の概要（monarchE 試験、2021 年 4 月 1 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬群 2,791 例	対照群 2,800 例
全有害事象	2,745（98.4）	2,486（88.8）
Grade 3 以上の有害事象	1,388（49.7）	456（16.3）
死亡に至った有害事象	24（0.9）	14（0.5）
重篤な有害事象	424（15.2）	247（8.8）
投与中止に至った有害事象		
すべての治験薬	181（6.5）	30（1.1）
本薬*	349（12.5）	－
本薬の休薬に至った有害事象	1,721（61.7）	－
本薬の減量に至った有害事象	1,212（43.4）	－

－：該当なし、*：本薬を先に中止した場合

monarchE 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（本薬群：2,331 例（83.5%）、対照群：242 例（8.6%）、以下、同順）、疲労（870 例（31.2%）、366 例（13.1%））、悪心（824 例（29.5%）、252 例（9.0%））、腹痛（727 例（26.0%）、154 例（5.5%））、白血球数減少（710 例（25.4%）、141 例（5.0%））、好中球数減少（698 例（25.0%）、85 例（3.0%））、貧血（664 例（23.8%）、98 例（3.5%））、好中球減少症（627 例（22.5%）、75 例（2.7%））、嘔吐（491 例（17.6%）、130 例（4.6%））、白血球減少症（363 例（13.0%）、52 例（1.9%））及び血中クレアチニン増加（311 例（11.1%）、23 例（0.8%））であった。同様に、本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（288 例（10.3%）、11 例（0.4%））、好中球減少症（272 例（9.7%）、12 例（0.4%））、白血球数減少（227 例（8.1%）、9 例（0.3%））、下痢（219 例（7.8%）、6 例（0.2%））、リンパ球数減少（106 例（3.8%）、8 例（0.3%））、白血球減少症（91 例（3.3%）、2 例（0.1%））、ALT 増加（77 例（2.8%）、19 例（0.7%））及び疲労（63 例（2.3%）、3 例（0.1%））であった。同様に、本薬群で発現率が 2%以上高かったすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢（69 例（2.5%）、0 例）であった。本薬群において、2%以上に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、下痢 543 例（19.5%）、好中球減少症 237 例（8.5%）、好中球数減少 211 例（7.6%）、白血球数減少 142 例（5.1%）、疲労 113 例（4.0%）、ALT 増加 68 例（2.4%）、腹痛及びリンパ球数減少各 59 例（2.1%）であった。2%以上に認められた本薬の減量に至った有害事象は、下痢 482 例（17.3%）、好中球減少症 124 例（4.4%）、好中球数減少 104 例（3.7%）、疲労 102 例（3.7%）及び白血球数減少 71 例（2.5%）であった。対照群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

② 併用される内分泌療法別の安全性

申請者は、monarchE 試験において認められた安全性情報を基に、併用される内分泌療法別の安全性について、以下のように説明している。

monarchE 試験の本薬群において、アロマターゼ阻害剤を併用した患者（1,928 例）と比較して、タモキシフェンを併用した患者（857 例）において、発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。同様に、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

monarchE 試験の本薬群において、タモキシフェンを併用した患者（857 例）と比較して、アロマターゼ阻害剤を併用した患者（1,928 例）において、発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。同様に、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、下痢（アロマターゼ阻害剤を併用した患者：171 例（8.9%）、タモキシフェンを併用した患者：48 例（5.6%）、以下、同順）、発現率が 3%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、下痢（432 例（22.4%）、109 例（12.7%））、発現率が 3%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、下痢（385 例（20.0%）、96 例（11.2%））であった。同様に、発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

monarchE 試験の本薬群において、LH-RH アゴニスト非併用の患者（2,157 例）と比較して、LH-RH アゴニスト併用の患者（634 例）において、発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少（LH-RH アゴニスト併用患者：216 例（34.1%）、LH-RH アゴニスト非併用患者：494 例（22.9%）、以下、同順）及び上気道感染（119 例（18.8%）、182 例（8.4%））であった。同様に、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球数減少（70 例（11.0%）、157 例（7.3%））、発現率が 3%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、白血球数減少（51 例（8.0%）、91 例（4.2%））であった。同様に、発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

monarchE 試験の本薬群において、LH-RH アゴニスト併用の患者（634 例）と比較して、LH-RH アゴニスト非併用の患者（2,157 例）において、発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。同様に、発現率が 3%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、下痢（LH-RH アゴニスト非併用患者：442 例（20.5%）、LH-RH アゴニスト併用患者：101 例（15.9%））であった。同様に、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

③　既承認効能・効果との安全性の差異

申請者は、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者と既承認の効能・効果（HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者）との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

monarchE 試験の本薬群において認められた有害事象について、下記の臨床試験の本薬群[15]における発現状況と比較した結果は、表 13 のとおりであった。

- HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MONARCH 2 試験）
- HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MONARCH 3 試験）

[15] MONARCH 2 試験は本薬 150 mg 投与群の成績のみ集計。

表 13　再発高リスクの乳癌の術後、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌及び内分泌療法歴のない手術不能再発乳癌の安全性の概要

	例数（%）		
	再発高リスクの乳癌の術後（内分泌療法併用）monarchE 試験 2,791 例	内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌（フルベストラント併用）MONARCH 2 試験*1 320 例	内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌（NSAI 併用）MONARCH 3 試験 327 例
全有害事象	2,745（98.4）	315（98.4）	322（98.5）
Grade 3 以上の有害事象	1,388（49.7）	190（59.4）	188（57.5）
死亡に至った有害事象	24（0.9）	9（2.8）	8（2.4）
重篤な有害事象	424（15.2）	70（21.9）	90（27.5）
投与中止に至った有害事象			
すべての治験薬	181（6.5）	20（6.3）	42（12.8）
本薬*2	349（12.5）	22（6.9）	25（7.6）
本薬の休薬に至った有害事象	1,721（61.7）	154（48.1）	184（56.3）
本薬の減量に至った有害事象	1,212（43.4）	121（37.8）	142（43.4）

*1：本薬 150 mg 投与群、*2：本薬を先に中止した場合

MONARCH 2及びMONARCH 3試験のいずれと比較してもmonarchE試験で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、白血球減少症（monarchE試験：1,049例（37.6%）、MONARCH 2試験：83例（25.9%）、MONARCH 3試験：68例（20.8%）、以下、同順）及び関節痛（742例（26.6%）、32例（10.0%）、42例（12.8%））であった。同様に、発現率が3%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、下痢（543例（19.5%）、47例（14.7%）、50例（15.3%））、白血球減少症（195例（7.0%）、8例（2.5%）、5例（1.5%））、発現率が3%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、下痢（482例（17.3%）、45例（14.1%）、42例（12.8%））であった。同様に、発現率が3%以上高かったGrade 3以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、手術不能又は再発乳癌に係る既承認の効能・効果と比較して、術後の乳癌で発現率の高かった有害事象が認められたものの、いずれも既知の事象であり、術後の乳癌と手術不能又は再発乳癌に係る既承認の効能・効果との間で本薬の安全性に明確な差異はないと考える。

④　安全性の国内外差

申請者は、monarchE 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

monarchE 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 14 のとおりであった。

表 14　安全性の概要（monarchE 試験、2021 年 4 月 1 日データカットオフ）

	例数（%）	
	日本人患者 181 例	外国人患者 2,610 例
全有害事象	180（99.4）	2,565（98.3）
Grade 3 以上の有害事象	108（59.7）	1,280（49.0）
死亡に至った有害事象	0	24（0.9）
重篤な有害事象	25（13.8）	399（15.3）
投与中止に至った有害事象		
すべての治験薬	4（2.2）	177（6.8）
本薬*	26（14.4）	323（12.4）
本薬の休薬に至った有害事象	127（70.2）	1,594（61.1）
本薬の減量に至った有害事象	78（43.1）	1,134（43.4）

*：本薬を先に中止した場合

monarchE 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少（日本人患者：134 例（74.0%）、外国人患者：576 例（22.1%）、以下、同順）、好中球数減少（127 例（70.2%）、571 例（21.9%））、上咽頭炎（81 例（44.8%）、178 例（6.8%））、貧血（64 例（35.4%）、600 例（23.0%））、リンパ球数減少（51 例（28.2%）、214 例（8.2%））、血小板数減少（42 例（23.2%）、193 例（7.4%））、口内炎（42 例（23.2%）、129 例（4.9%））、血中クレアチニン増加（41 例（22.7%）、270 例（10.3%））、ALT 増加（40 例（22.1%）、303 例（11.6%））及び倦怠感（32 例（17.7%）、56 例（2.1%））であった。同様に、日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（60 例（33.1%）、228 例（8.7%））、白血球数減少（50 例（27.6%）、177 例（6.8%））及びリンパ球数減少（19 例（10.5%）、87 例（3.3%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（45 例（24.9%）、166 例（6.4%））及び白血球数減少（29 例（16.0%）、113 例（4.3%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少（21 例（11.6%）、83 例（3.2%））及び白血球数減少（13 例（7.2%）、58 例（2.2%））であった。同様に、日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

monarchE 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果と比較して、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者で発現率の高かった有害事象が認められたものの、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、本薬の減量、休薬、中止等の適切な対応がなされるのであれば、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者に対しても本薬は忍容可能と判断した。

また、日本人の HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者に対する本薬投与経験は限られているものの、現時点で得られている情報から、日本人患者において特有の特に注意が必要な有害事象は認められていないと判断した。

機構は、以下の項では、monarchE 試験成績及び製造販売後の使用経験等を踏まえ、ILD、静脈血栓塞栓症及び動脈血栓塞栓症に着目して検討を行った。

7.R.2.2　ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

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

monarchE 試験における ILD の発現状況は表 15 のとおりであった。

表 15　いずれかの群で 2 例以上に認められた ILD の発現状況
（monarchE 試験、2021 年 4 月 1 日データカットオフ）

PT （MedDRA ver.24.0）	例数（%）			
	本薬群 2,791 例		対照群 2,800 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	89（3.2）	11（0.4）	37（1.3）	1（0.0）
肺臓炎	49（1.8）	7（0.3）	10（0.4）	0
放射線肺臓炎	25（0.9）	2（0.1）	15（0.5）	1（0.0）
ILD	6（0.2）	1（0.0）	1（0.0）	0
肺線維症	4（0.1）	0	3（0.1）	0
肺陰影	3（0.1）	0	2（0.1）	0
器質化肺炎	2（0.1）	1（0.0）	3（0.1）	0
放射線肺線維症	2（0.1）	0	2（0.1）	0

*：集計対象とされた事象の合計

monarchE 試験において、死亡に至った ILD は本薬群で 1/2,791 例（0.0%：肺臓炎 1 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった（対照群では認められなかった）。重篤な ILD は本薬群で 14/2,791 例（0.5%：肺臓炎 8 例、放射線肺臓炎 3 例、ILD 2 例及び器質化肺炎 1 例）、対照群で 1/2,800 例（0.0%：放射線肺臓炎 1 例）に認められ、うち、本薬群の肺臓炎 7 例、ILD 2 例、器質化肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。すべての治験薬の投与中止に至った ILD は本薬群で 2/2,791 例（0.1%：肺臓炎及び肺線維症各 1 例）に認められ、対照群では認められなかった。本薬群において、本薬のみの投与中止に至った ILD は 17/2,791 例（0.6%：肺臓炎 12 例、ILD 3 例、器質化肺炎及び放射線性肺臓炎各 1 例）、本薬の休薬に至った ILD は 13/2,791 例（0.5%：肺臓炎 8 例、放射線肺臓炎 3 例、ILD 2 例及び器質化肺炎 1 例（重複あり））、本薬の減量に至った ILD は本薬群で 5/2,791 例（0.2%：肺臓炎 3 例及び放射線肺臓炎 2 例）に認められた。

monarchE 試験における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、本薬群及び対照群で、それぞれ 211（23、736）及び 176（29、655）であった。

機構は、本薬投与による ILD の発現状況の①国内外差、及び②乳癌の術後患者と既承認の手術不能又は再発乳癌患者との差異ついて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①　国内外差：

monarchE 試験の本薬群において、日本人患者集団（181 例）及び外国人患者集団（2,610 例）における全 Grade の ILD の発現率は、それぞれ 7.7%（14/181 例）及び 2.9%（75/2,610 例）、Grade 3 以上の ILD の発現率は、それぞれ 0%（0/181 例）及び 0.4%（11/2,610 例）、死亡に至った ILD の発現率は、それぞれ 0%（0/181 例）及び 0.0%（1/2,610 例）、重篤な ILD の発現率は、それぞれ 0.6%（1/181 例）及び 0.5%（13/2,610 例）であった。ILD の発現頻度は日本人患者で高い傾向が認められたものの、Grade 3 以上の ILD、重篤な ILD の発現頻度等に明らかな国内外差は認められなかったことから、現時点において重度の ILD の発現リスクに明確な国内外差があると結論付けることは困難である。

②　乳癌の術後患者と手術不能又は再発乳癌患者との差異：

乳癌の術後患者を対象とした monarchE 試験（2,791 例）と手術不能又は再発乳癌患者を対象とした MONARCH 2 試験（320 例[16]）及び MONARCH 3 試験（327 例）における全 Grade の ILD の発現率は、

[16] 本薬 150 mg 投与例。

それぞれ 3.2%（89/2,791 例）、2.2%（7/320 例）及び 3.4%（11/327 例）、Grade 3 以上の ILD の発現率は、それぞれ 0.4%（11/2,791 例）、0.6%（2/320 例）及び 0.6%（2/327 例）、死亡に至った ILD の発現率は、それぞれ 0.0%（1/2,791 例）、0.3%（1/320 例）及び 0.3%（1/327 例）、重篤な ILD の発現率は、それぞれ 0.5%（14/2,791 例）、0.9%（3/320 例）及び 1.2%（4/327 例）であった。乳癌の術後患者と手術不能又は再発乳癌患者において本薬投与による ILD の発現リスクに明確な差異は認められなかった。

なお、乳癌の術後患者では手術不能又は再発乳癌患者よりも、より長期の予後が期待できること等を考慮し、ILD のリスクを可能な限り最小化することが重要と考え、添付文書等において ILD に関する管理方法（副作用発現時の対応、ILD のモニタリング）等について、既承認時から更に詳細な内容を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められていること、外国人患者と比較して日本人患者において ILD の発現頻度が高い傾向が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況及び管理方法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.3　静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症として、MedDRA PT の「塞栓症」、「肺塞栓症」、「深部静脈血栓症」、「医療機器関連血栓症」、「頚静脈血栓症」、「大脳静脈血栓症」、「鎖骨下静脈血栓症」、「門脈血栓症」、「四肢静脈血栓症」、「カテーテル留置部位血栓症」、「肝静脈血栓症」、「卵巣静脈血栓症」及び「頚静脈閉塞」に該当する事象を集計した。

monarchE 試験における静脈血栓塞栓症の発現状況は表 16 のとおりであった。

表 16　いずれかの群で 2 例以上に認められた静脈血栓塞栓症の発現状況
（monarchE 試験、2021 年 4 月 1 日データカットオフ）

PT（MedDRA ver.24.0）	例数（%）			
	本薬群 2,791 例		対照群 2,800 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症*	71（2.5）	38（1.4）	17（0.6）	8（0.3）
深部静脈血栓症	36（1.3）	10（0.4）	7（0.3）	2（0.1）
肺塞栓症	27（1.0）	27（1.0）	4（0.1）	4（0.1）
頚静脈血栓症	3（0.1）	0	2（0.1）	1（0.0）
医療機器関連血栓症	3（0.1）	0	1（0.0）	0
大脳静脈血栓症	2（0.1）	2（0.1）	1（0.0）	1（0.0）
鎖骨下静脈血栓症	2（0.1）	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

monarchE 試験において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は、本薬群で 1/2,791 例（0.0%：肺塞栓症 1 例）、対照群で 1/2,800 例（0.0%：肺塞栓症 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な静脈血栓塞栓症は、本薬群で 34/2,791 例（1.2%：肺塞栓症 18 例、深部静脈血栓症 16 例、大脳静脈血栓症 2 例、塞栓症及び四肢静脈血栓症各 1 例（重複あり））、対照群で 8/2,800 例（0.3%：肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 4 例、頚静脈血栓症 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の肺塞栓症 16 例、

深部静脈血栓症 12 例、大脳静脈血栓症 2 例、塞栓症及び四肢静脈血栓症各 1 例、対照群の深部静脈血栓症 2 例、肺塞栓症及び頚静脈血栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。すべての治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症は、本薬群で 6/2,791 例（0.2%：肺塞栓症 3 例、大脳静脈血栓症 2 例及び深部静脈血栓症 1 例）、対照群で 2/2,800 例（0.1%：肺塞栓症及び頚静脈血栓症各 1 例）に認められた。本薬群において、本薬のみの投与中止に至った静脈血栓塞栓症は 8/2,791 例（0.3%：深部静脈血栓症 6 例、肺塞栓症及び鎖骨下静脈血栓症各 1 例）、本薬の休薬に至った静脈血栓塞栓症は 40/2,791 例（1.4%：深部静脈血栓症 18 例、肺塞栓症 16 例、鎖骨下静脈血栓症 2 例、大脳静脈血栓症、医療機器関連血栓症、頚静脈血栓症及び四肢静脈血栓症各 1 例）、本薬の減量に至った静脈血栓塞栓症は 4/2,791 例（0.1%：深部静脈血栓塞栓症及び肺塞栓症各 2 例）に認められた。

monarchE 試験における静脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、本薬群及び対照群で、それぞれ 204（8、714）及び 202（9、716）であった。

（ⅰ）上記以外の本薬の臨床試験及び（ⅱ）国内外の製造販売後の使用経験[17] において、重篤な静脈血栓塞栓症[18] は（ⅰ）100 例及び（ⅱ）92 例に認められ、うち（ⅰ）23 例及び（ⅱ）69 例は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った静脈血栓塞栓症は（ⅰ）11 例及び（ⅱ）1 例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

機構は、本薬投与による静脈血栓塞栓症の発現状況の①タモキシフェン[19] 併用の有無による差異及び②BMI による差異ついて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① タモキシフェン併用の有無：

monarchE 試験の本薬群において、タモキシフェン併用の患者（857 例）及びタモキシフェン非併用の患者（1,934 例）における全 Grade の静脈血栓塞栓症の発現率は、それぞれ 4.3%（37/857 例）及び 1.8%（34/1,934 例）、Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症の発現率は、それぞれ 2.3%（20/857 例）及び 0.9%（18/1,934 例）、死亡に至った静脈血栓塞栓症の発現率は、それぞれ 0.1%（1/857 例）及び 0%（0/1,934 例）、重篤な静脈血栓塞栓症の発現率は、それぞれ 2.6%（22/857 例）及び 0.6%（12/1,934 例）であった。

② BMI：

monarchE 試験の本薬群において、（ⅰ）BMI 18.5 未満の患者（49 例）、（ⅱ）BMI 18.5 以上 25.0 未満の患者（1,070 例）、（ⅲ）BMI 25.0 以上 30.0 未満の患者（890 例）及び（ⅳ）BMI 30.0 以上の患者（721 例）における、Grade 3 以上の深部静脈血栓症は、それぞれ（ⅰ）0%、（ⅱ）0.7%、（ⅲ）1.1%及び（ⅳ）2.6%、Grade 3 以上の肺塞栓症は、それぞれ（ⅰ）0%、（ⅱ）0.5%、（ⅲ）0.9%及び（ⅳ）1.7%に認められた。

以上、①及び②より、タモキシフェン併用及び BMI が高値であることが本薬投与による静脈血栓塞栓症のリスク因子である可能性が示唆されたものの、検討された患者数が限られていること等を考慮すると、明確なリスク因子であると判断することは困難である。

---

17) 申請者が保有する本薬に関する安全性情報のデータベースより、2021 年 4 月 30 日までに集積されたデータ。

18) 静脈血栓塞栓症として MedDRA SMQ の「静脈の塞栓及び血栓（狭域）」、並びに MedDRA PT の「塞栓症」、「医療機器関連血栓症」、「大脳静脈血栓症」及び「カテーテル留置部位血栓症」に該当する事象が集計された。

19) タモキシフェンの重大な副作用の一つとして、血栓塞栓症・静脈炎がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、対照群に比べて本薬群において重篤な静脈血栓塞栓症の発現頻度が高い傾向が認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して静脈血栓塞栓症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況及び管理方法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.4　動脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による動脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

動脈血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「動脈の塞栓及び血栓」、「血管タイプ不明或いは混合型の塞栓及び血栓」、「心筋梗塞」及び「その他の虚血性心疾患」、並びに MedDRA PT の「末梢動脈血栓症」、「心停止」、「心肺停止」、「脳循環不全」、「腸管虚血」、「虚血」、「末梢血管障害」及び「網膜虚血」に該当する事象を集計した。

monarchE 試験における動脈血栓塞栓症の発現状況は表 17 のとおりであった。

表 17　いずれかの群で 2 例以上に認められた動脈血栓塞栓症の発現状況
（monarchE 試験、2021 年 4 月 1 日データカットオフ）

PT （MedDRA ver.24.0）	例数（%）			
	本薬群 2,791 例		対照群 2,800 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
動脈血栓塞栓症*	61（2.2）	19（0.7）	40（1.4）	12（0.4）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12（0.4）	1（0.0）	4（0.1）	0
狭心症	5（0.2）	1（0.0）	3（0.1）	0
不全片麻痺	5（0.2）	0	1（0.0）	0
虚血性脳卒中	3（0.1）	3（0.1）	1（0.0）	0
医療機器関連血栓症	3（0.1）	0	1（0.0）	0
心筋虚血	3（0.1）	1（0.0）	0	0
心筋梗塞	2（0.1）	2（0.1）	3（0.1）	3（0.1）
急性心筋梗塞	2（0.1）	2（0.1）	1（0.0）	1（0.0）
心停止	2（0.1）	2（0.1）	0	0
脳血管発作	2（0.1）	1（0.0）	2（0.1）	2（0.1）
脳梗塞	2（0.1）	1（0.0）	1（0.0）	0
医療機器閉塞	2（0.1）	0	1（0.0）	0
単麻痺	2（0.1）	0	1（0.0）	0
一過性脳虚血発作	2（0.1）	1（0.0）	4（0.1）	0
冠動脈疾患	1（0.0）	0	4（0.1）	4（0.1）
ストレス心筋症	0	0	2（0.1）	1（0.1）
血栓性痔核	0	0	2（0.1）	0

*：集計対象とされた事象の合計

monarchE 試験において、死亡に至った動脈血栓塞栓症は、本薬群で 4/2,791 例（0.1%：急性心筋梗塞、心停止、脳血管発作及び腸間膜動脈血栓症各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された（対照群では認められなかった）。重篤な動脈血栓塞栓症は、本薬群で 22/2,791 例（0.8%：虚血性脳卒中 3 例、心筋梗塞、急性心筋梗塞、心停止、脳梗塞及び一過性脳虚血発作各 2 例、冠動脈疾患、脳虚血、脳血管発作、末梢動脈血栓症、狭心症、脳底動脈血栓症、播種性血管内凝固、塞栓症、不全片麻痺、腸間膜動脈血栓症及び心筋虚血各 1 例（重複あり））、対照群で 16/2,800 例（0.6%：冠動脈疾患 3 例、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳血管発作及びストレス心筋症各 2 例、虚血性脳卒中、脳虚血、末

梢動脈血栓症、不全単麻痺及び出血性卒中各 1 例）に認められ、うち、本薬群の脳梗塞 2 例、急性心筋梗塞、心停止、一過性脳虚血発作、冠動脈疾患、脳虚血、狭心症、脳底動脈血栓症及び塞栓症各 1 例、対照群の虚血性脳卒中、脳虚血及び出血性卒中各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。すべての治験薬の投与中止に至った動脈血栓塞栓症は、本薬群で 7/2,791 例（0.3%：心停止 2 例、脳底動脈血栓症、急性心筋梗塞、脳梗塞、脳血管発作及び腸間膜動脈血栓症各 1 例）に認められ、対照群では認められなかった。本薬群で、本薬のみの投与中止に至った動脈血栓塞栓症は、3 例（0.1%：急性心筋梗塞、心停止及び末梢動脈閉塞各 1 例）、本薬の休薬に至った動脈血栓塞栓症は、9/2,791 例（0.3%：虚血性脳卒中 3 例、急性冠症候群、狭心症、脳底動脈血栓症、心停止、脳梗塞、医療機器関連血栓症及び不全片麻痺各 1 例（重複あり））、本薬の減量に至った動脈血栓塞栓症は、2/2,791 例（0.1%：狭心症及び虚血性脳卒中各 1 例）に認められた。

monarchE 試験における動脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、本薬群及び対照群で、それぞれ 149（1、1109）及び 226（15、721）であった。

（ⅰ）上記以外の本薬の臨床試験及び（ⅱ）国内外の製造販売後の使用経験[17]において、重篤な動脈血栓塞栓症[20]は（ⅰ）101 例及び（ⅱ）97 例に認められ、うち（ⅰ）14 例及び（ⅱ）58 例は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った動脈血栓塞栓症は（ⅰ）16 例及び（ⅱ）11 例に認められ、うち（ⅰ）2 例及び（ⅱ）4 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び製造販売後の使用経験において、重篤な動脈血栓塞栓症が認められているものの、ほとんどは狭心症、糖尿病等の併存疾患を有する患者であり、併存疾患による影響の可能性も否定できないこと等を考慮すると、動脈血栓塞栓症について現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。ただし、本薬による静脈血栓塞栓症のリスクが認められていること等から、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3　臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項はそれぞれ下表のように設定されていた（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法	＜効能共通＞ • 本薬の術前~~・術後~~薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 ＜HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法＞ • 臨床試験に組み入れられた患者の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[20] 動脈血栓塞栓症として MedDRA SMQ の「動脈の塞栓及び血栓（狭域）」、「血管タイプ不明或いは混合型の塞栓および血栓（狭域）」、「心筋梗塞（狭域及び広域）」、「その他の虚血性心疾患（狭域及び広域）」、並びに MedDRA PT の「末梢動脈血栓症」、「心停止」、「心肺停止」、「脳循環不全」、「腸管虚血」、「虚血」、「末梢血管障害」、及び「網膜虚血」に該当する事象を集計した。

機構は、「7.R.1　有効性について」及び「7.R.2　安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項はそれぞれ下表のように設定・変更することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法	＜効能共通＞ • 本薬の術前~~・術後~~薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 ＜HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法＞ • 再発高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.3.1　本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、本薬の乳癌の術後薬物療法に関する記載は認められなかった。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者を対象とした monarchE 試験の主要評価項目とされた IDFS について、対照群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた（7.1.1.1 参照）こと等から、当該患者に対して本薬/内分泌療法投与が治療選択肢の一つになると考える。なお、monarchE 試験のコホート 2 の患者集団の結果については、組み入れられた患者数及び IDFS イベント数は限られており結果解釈には限界があること、観察期間の延長に伴い IDFS の結果が改善する傾向にあること等を考慮すると、コホート 2 の患者集団においても本薬投与による有効性が得られる可能性は否定できないと考えられる。したがって、コホート 2 の定義に合致する患者[21] に対して本薬を投与する臨床的意義はあると考える。

ただし、①術前薬物療法としての本薬投与、及び②monarchE 試験で設定された再発高リスクに係る組入れ基準[2] に該当しない患者を対象とした本薬投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、monarchE 試験の対象とされた患者の詳細を記載するとともに、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本一変申請に係る本薬の効能・効果を「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」と設定した。

- 本薬の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

monarchE 試験において、主要評価項目である ITT 集団の IDFS について、対照群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められたものの、「7.R.1.3　有効性の評価結果について」の項における検討のとおり、monarchE 試験のコホート 2 の基準を満たす患者に対しては本薬投与による有効性が期待でき

[21] コホート 1 の基準（脚注 10 参照）のいずれにも該当せず、病理検査で 1～3 個の同側腋窩リンパ節転移陽性（術前薬物療法前の細胞診も可）、かつ未治療の原発巣における Ki-67 index が 20%以上の患者。

ると判断することは困難と考えることから、本薬の投与対象は monarchE 試験のコホート 1 の基準を満たす患者とすることが適切であると判断した。本薬/内分泌療法投与は、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

以上より、本薬の投与対象を選択する上で重要な「再発高リスク」の定義について、添付文書の臨床成績の項において、monarchE 試験のコホート 1 の対象患者の基準[10]を明記するとともに、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本一変申請に係る効能・効果を申請どおり「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 再発高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4　用法・用量について

本一変申請において、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ以下のように設定されていた。

＜用法・用量＞（既承認の内容に下線部追加）
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。<u>ただし、術後薬物療法の場合には、投与期間は 24 カ月間までとする。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞（用量調節基準を除き、既承認の内容と同一）
- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。
- 副作用発現時の用量調節基準について。

機構は、「7.R.1　有効性について」及び「7.R.2　安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1　本薬の用法・用量及び併用する内分泌療法剤について

申請者は、本薬の用法・用量及び併用する内分泌療法剤について、以下のように説明している。

既承認と同様の用法・用量（150 mg BID）の設定に加え、術後薬物療法としての本薬の投与期間が最大 24 カ月間と設定された monarchE 試験において、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌患者に対して、術後薬物療法としての本薬/内分泌療法投与の臨床的有用性が示されたことから、monarchE 試験における設定に基づき、本薬の用法・用量を設定した。ただし、本薬と併用することにより臨床的有用性が示された内分泌療法剤は、monarchE 試験で用いられた標準的な内分泌療法（タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤等の単独投与、又は LH-RH アゴニストとの併用）であり、その他の内分泌療法剤と本薬を併用投与した際の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項において monarchE 試験で用いられた内分泌療法剤について情報提供するとととも

に、当該内容を十分に理解した上で併用する内分泌療法剤を選択する旨を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

また、monarchE 試験に登録された患者のほとんどは周術期の放射線療法歴を有していたこと[22]、及びmonarchE 試験において本薬と放射線療法を同時併用することは許容されていなかったことから、本薬と放射線療法の同時併用は推奨されないと考える。以上のことから、monarchE 試験における放射線療法の状況について、添付文書の臨床成績の項において情報提供する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2　本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

既承認の効能・効果に係る承認審査時には MONARCH 2 及び MONARCH 3 試験における用量調節基準の設定を参考に、下痢、血液毒性及びそれら以外の副作用（「上記以外の副作用」と表記）に関する本薬の用量調節基準を設定した（「平成 30 年 7 月 13 日付け審査報告書　ベージニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）。当該審査後に、製造販売後臨床試験として継続していた MONARCH 2 及び MONARCH 3 試験の用量調節基準が改訂され、AST 又は ALT 増加、ILD 及び静脈血栓塞栓症に係る用量調節基準が新たに追加された。その上で、monarchE 試験は当該追加内容を含め、MONARCH 2 及び MONARCH 3 試験と同様の用量調節基準（ただし、静脈血栓塞栓症は異なる）が設定されていた。

以上の状況を踏まえ実施された monarchE 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたことから、用法・用量に関する注意の項に、既承認の効能・効果と共通で monarchE 試験の設定に準じた用量調節基準を設定した。なお、静脈血栓塞栓症については、既承認の効能・効果（MONARCH 2 及び MONARCH 3 試験）では Grade 3 以上に関しての基準、monarchE 試験では Grade 2 以上に関しての基準がそれぞれ設定されていたが、当該基準の規定を基に下記の変更を加えた上で、用法・用量に関連する注意の項において、それぞれ効能・効果別に用量調節基準を設定した。

- monarchE 試験においては Grade 2～4 の静脈血栓塞栓症が生じた場合には治験責任医師の判断によって本薬を減量することとしていたものの、当該事象が発現した患者のほとんど（94.2%、65/69 例）は減量を要しなかったことより減量不要とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、monarchE 試験において静脈血栓塞栓症が発現した場合には適切と判断された場合にのみ本薬投与を再開することとされており、当該判断には本薬の投与中止も選択肢に含まれると考えられること、また、治験責任医師の判断により本薬を減量する旨が設定されていることを考慮すると、術後の乳癌患者に対しては、添付文書の用量調節基準においても当該内容を注意喚起する必要があると考える。

また、MONARCH 2 及び MONARCH 3 試験において、用量調節基準が改訂され、静脈血栓塞栓症が発現した場合には、monarchE 試験とは異なる対応が設定されたものの、当該改訂以降における本薬の安全性の評価が困難であること等を考慮し、当該改訂に基づく添付文書の用量調節基準の変更は適切ではないと判断した。

---

[22] 放射線療法歴のある患者は 95.4%であった。

以上より、用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

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*1	処置
肝機能障害	持続する又は再発の Grade 2 の AST 又は ALT 増加、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を 1 段階減量する。
	Grade 3 の AST 又は ALT 増加、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下	
	Grade 2 以上の AST 又は ALT 増加、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超*2	投与を中止する。
	Grade 4 の AST 又は ALT 増加	
血液毒性	Grade 3（初回発現）	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を 1 段階減量する。
	Grade 3（2 回目以降の発現）又は 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を 1 段階減量する。
	G-CSF 製剤を投与した場合	G-CSF 製剤の最終投与後少なくとも 48 時間以上経過し、かつ Grade 2 以下になるまで休薬する。 再開する場合には投与量を 1 段階減量する。
下痢	Grade 2 で、24 時間以内に回復しない場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には減量は不要である。
	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発した Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を 1 段階減量する。
	入院を要する又は Grade 3 もしくは 4	
ILD		投与を中止する。
静脈血栓塞栓症（術後薬物療法としての投与時）	Grade 2～4	投与を中止する、又は適切な治療を行い状態が安定するまで休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を 1 段階減量する。
上記以外の副作用	治療しても症状が継続する又は再発の Grade 2 で、7 日以内にベースライン又は Grade 1 まで回復しない場合	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで必要に応じて休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を 1 段階減量する。
	Grade 3 又は 4	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を 1 段階減量する。

*1：Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。*2：明らかな胆汁うっ滞を認めない場合。

7.R.5　製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現

時点では乳癌の術後患者を対象とした新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- monarchE 試験における本薬群の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における本薬群の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められなかったこと（7.R.2.1 参照）。
- monarchE 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.2.1 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記については、「7.R.2　安全性について」の項における検討の結果に加え、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていることも考慮し、安全性情報の収集を目的とした新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動において安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

7.3　臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1　国際共同第Ⅲ相試験（monarchE 試験）

有害事象は本薬群で 2,745/2,791 例（98.4%）、対照群で 2,486/2,800 例（88.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 2,656/2,791 例（95.2%）、対照群で 1,405/2,800 例（50.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18　いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.24.0）	例数（%）			
	本薬群 2,791 例		対照群 2,800 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	2,745（98.4）	1,388（49.7）	2,486（88.8）	456（16.3）
胃腸障害				
下痢	2,331（83.5）	219（7.8）	242（8.6）	6（0.2）
悪心	824（29.5）	14（0.5）	252（9.0）	2（0.1）
腹痛	727（26.0）	33（1.2）	154（5.5）	7（0.3）
嘔吐	491（17.6）	15（0.5）	130（4.6）	3（0.1）
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	742（26.6）	9（0.3）	1,060（37.9）	29（1.0）
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	870（31.2）	63（2.3）	366（13.1）	3（0.1）
臨床検査				
白血球数減少	710（25.4）	227（8.1）	141（5.0）	9（0.3）
好中球数減少	698（25.0）	288（10.3）	85（3.0）	11（0.4）
神経系障害				
頭痛	546（19.6）	8（0.3）	421（15.0）	5（0.2）
血管障害				
ほてり	416（14.9）	4（0.1）	626（22.4）	10（0.4）
血液及びリンパ系傷害				
貧血	664（23.8）	55（2.0）	98（3.5）	10（0.4）
好中球減少症	627（22.5）	272（9.7）	75（2.7）	12（0.4）

重篤な有害事象は本薬群で 424/2,791 例（15.2%）、対照群で 247/2,800 例（8.8%）に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 28 例（1.0%）、肺塞栓症 18 例（0.6%）、深部静脈血栓症 16 例（0.6%）、下痢 15 例（0.5%）、蜂巣炎及び尿路感染各 14 例（0.5%）、胆嚢炎及び発熱各 10 例（0.4%）、COVID-19 肺炎 9 例（0.3%）、貧血、心房細動及び肺臓炎各 8 例（0.3%）、インフルエンザ、リンパ浮腫及び脱水各 7 例（0.3%）、乳腺炎、虫垂炎、膵炎、敗血症、急性腎障害、丹毒及び上気道感染各 6 例（0.2%）、乳房蜂巣炎、大腸炎、失神、腹痛、ALT 増加、AST 増加、急性胆嚢炎及び発熱性好中球減少症各 5 例（0.2%）、対照群で肺炎 17 例（0.6%）、蜂巣炎 10 例（0.4%）、乳腺炎 7 例（0.3%）、乳房蜂巣炎、憩室炎及び創離開各 5 例（0.2%）であった。このうち、本薬群の肺塞栓症 16 例、下痢 13 例、深部静脈血栓症 12 例、肺炎 10 例、肺臓炎 7 例、脱水 5 例、AST 増加、大腸炎、貧血及び発熱各 4 例、ALT 増加、急性腎障害、丹毒、発熱性好中球減少症、上気道感染及び尿路感染各 3 例、失神及び心房細動各 2 例、対照群の肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 181/2,791 例（6.5%）、対照群で 30/2,800 例（1.1%）に認められた。3 例以上に認められたすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で下痢 69 例（2.5%）、疲労 24 例（0.9%）、腹痛、無力症及び悪心各 4 例（0.1%）、うつ病、肺塞栓症、ALT 増加及び嘔吐各 3 例（0.1%）、対照群で関節痛 6 例（0.2%）であった。このうち、本薬群の下痢 67 例、疲労 21 例、腹痛、無力症及び悪心各 4 例、うつ病、ALT 増加、肺塞栓症及び嘔吐各 3 例、対照群の関節痛 6 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2　海外第 I 相試験（JPCB 試験）

有害事象は 44/44 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 34/44 例（77.3%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、下痢 26 例（59.1%）、悪心 18 例（40.9%）、嘔吐 15 例（34.1%）、腹痛及び疲労各 11 例（25.0%）、便秘、脱水及び国際標準比増加各 8 例（18.2%）、食欲減退 7 例（15.9%）、低カリウム血症 5 例（11.4%）であった。

重篤な有害事象は 4/44 例（9.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、腹痛、下痢、橈骨骨折、胆管炎、医療機器合併症及び腹水各 1 例（2.3%）（重複あり）であり、うち、腹痛及び下痢は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/44 例（2.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は血中ビリルビン増加 1 例（2.3%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

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

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法としての本薬/内分泌療法の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/内分泌療法は、HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また機構は、効能・効果、有効性、安全性等については、さらに検討が必要と考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 3 年 11 月 12 日

申請品目

［販　売　名］　ベージニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg
［一　般　名］　アベマシクリブ
［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 1 月 14 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

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

1.1　有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.1　有効性について」の項における検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者に対する本薬の有効性について、以下のように判断した。

- HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスク（コホート 1 及びコホート 2 の基準）[2] の乳癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（monarchE 試験）において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による IDFS について、対照群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が示された。その上で、monarchE 試験におけるコホート別の有効性の解析結果（7.R.1.3 参照）等を踏まえ、当該患者のうち、コホート 1 の基準 [10] を満たす患者に対する本薬投与の一定の有効性は示された。

上記の判断を踏まえ、機構は、審査報告（1）の「7.R.3　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、monarchE 試験のコホート 2 の基準を満たす患者に対しては本薬投与による有効性が期待できると判断することは困難と考えることから、本薬の投与対象は monarchE 試験のコホート 1 の基準を満たす患者とすることが適切であると判断した。以上より、本薬の投与対象を選択する上で重要な「再発高リスク」の定義について、添付文書の臨床成績の項において、monarchE 試験のコホート 1 の基準を明記した上で、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法	＜効能共通＞ • 本薬の術前~~・術後~~薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 ＜HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法＞ • 再発高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見が出された。なお、一部、以下の意見が出された。

- monarchE 試験のコホート別の解析は探索的検討であることを考慮すると、当該結果に基づく評価は慎重に行う必要があり、加えて、コホート 2 の患者数及び IDFS イベント数が限られていること等を考慮すると、コホート 2 の患者集団における有効性が全体集団及びコホート 1 の患者集団とは異なると結論付けられないと考える。したがって、コホート 2 の患者集団を含む monarchE 試験の全体集団において有効性が示されたと考え、再発高リスクの定義にコホート 2 の基準も含められるのではないかと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

審査報告（1）の「7.R.1　有効性について」及び「7.R.3　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項において、monarchE 試験における内分泌療法への本薬の上乗せ効果にかかる有効性を評価するにあたって、下記の点を考慮し、コホート別の結果に注目して慎重に検討を行った。

- 乳癌の術後患者における再発高リスクの定義はガイドライン等において確立しているものではなく、それぞれ異なる定義が設定されたコホート 1 とコホート 2 を同様のリスク集団と見なせるか不明であったこと。
- monarchE 試験開始時点においては、コホート 1 とコホート 2 は別々に無作為化された上で、コホート 1 のみが有効性の主要解析対象とされていたこと。

コホート別の有効性について、コホート 2 の患者集団では、対照群と比較して本薬群で IDFS 及び DRFS の延長傾向は認められていないこと等を踏まえると、現時点において当該患者集団に対しては内分泌療法への本薬の上乗せ効果が期待できると判断することは困難である。したがって、monarchE 試験のうち、再発高リスク（コホート 1 の基準）[10] の患者に対して本薬投与の一定の有効性は示されたと判断し、再発高リスクの定義はコホート 1 の基準と設定することが適切である。

上記の機構の考察は専門委員より支持された。

以上より、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を上記のとおり設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2　安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2　安全性について」の項における検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（消化管障害、骨髄抑制、肝機能障害及

び ILD）に加え、静脈血栓塞栓症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者に対しても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3　用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4　用法・用量について」の項における検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後薬物療法に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞（既承認の内容に下線部追加）
内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与期間は 24 カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞（下線部追加、取消線部削除）

- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。
- 副作用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・中止すること。

減量の基準

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*1	処置
肝機能障害	持続する又は再発の Grade 2 の AST 又は ALT 増加、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を 1 段階減量する。
	Grade 3 の AST 又は ALT 増加、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下	
	Grade 2 以上の AST 又は ALT 増加、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超注 2)	投与を中止する。
	Grade 4 の AST 又は ALT 増加	
血液毒性	~~Grade 1 又は 2~~	~~休薬又は減量は不要である。~~
	Grade 3（初回発現）	Grade 2 以下に回復するまで休薬する~~こと~~。 再開する場合には必要に応じて投与量を 1 段階減量する~~こと~~。
	Grade 3（2 回目以降の発現）又は 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬する~~こと~~。 再開する場合には投与量を 1 段階減量する~~こと~~。
	G-CSF 製剤を投与した場合	G-CSF 製剤の最終投与後少なくとも 48 時間以上経過し、かつ Grade 2 以下になるまで休薬する~~こと~~。 再開する場合には投与量を 1 段階減量する~~こと~~。
下痢	~~Grade 1~~	~~休薬又は減量は不要である。~~
	Grade 2 で、24 時間以内に回復しない場合	~~24 時間以内に回復しない場合、~~Grade 1 以下に回復するまで休薬する~~こと~~。 再開する場合には減量は不要である。
	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発した Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する~~こと~~。 再開する場合には投与量を 1 段階減量する~~こと~~。
	入院を要する又は Grade 3 もしくは 4	
ILD		投与を中止する。
静脈血栓塞栓症（術後薬物療法としての投与時）	Grade 2～4	投与を中止する、又は適切な治療を行い状態が安定するまで休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を 1 段階減量する。
上記以外の副作用	~~Grade 1 又は 2~~	~~休薬又は減量は不要である。~~
	治療しても症状が継続する又は再発の Grade 2 で、7 日以内にベースライン又は Grade 1 まで回復しない場合	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで必要に応じて休薬する~~こと~~。 再開する場合には必要に応じて投与量を 1 段階減量する~~こと~~。
	Grade 3 又は 4	ベースライン又は Grade 1 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~~。

*1：Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。*2：明らかな胆汁うっ滞を認めない場合。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示した。

申請者は、一部整備[23] をした上でこれに従う旨を回答し、機構は了承した。

[23] 肝機能障害発現時の用量調節について、monarchE 試験の設定に準じて、基準を明確化するために記載整備された。

1.4　医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5　製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、乳癌の術後患者に対する製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表19に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表20に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査･試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 19　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

下線：今般追加する検討事項

表 20　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 製造販売後データベース調査（ILD） • 製造販売後臨床試験（MONARCH 2 試験、MONARCH 3 試験及び monarchE 試験（コホート 1）の継続試験）	該当なし	• 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2.　総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 8 年 9 月 20 日まで）と設定する。

［効能・効果］（下線部追加）

ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

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

［用法・用量］（下線部追加）

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

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

［警　　告］（下線部追加、取消線部削除）

1. 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~~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。
2. 本剤投与開始前に、胸部CT等の検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
3. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、動脈血酸素飽和度（SpO_2）の検査及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、速やかに本剤を休薬~~の投与を中止~~し、~~必要に応じて、~~呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部CT~~、血清マーカー~~等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。本剤による間質性肺疾患と診断された場合は、本剤の投与を中止すること。

［禁　　忌］（変更なし）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

［効能・効果に関連する注意］（下線部追加、取消線部削除）

＜効能共通＞

1. 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。

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

2. 再発高リスクの定義等について、「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。

［用法・用量に関連する注意］（下線部追加、取消線部削除）

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. 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・中止すること。

減量の基準

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注1)]	処置
肝機能障害	持続する又は再発のグレード 2 の AST 又は ALT 増加	ベースライン又はグレード 1 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を 1 段階減量する。
	グレード 3 の AST 又は ALT 増加	
	グレード 2 以上の AST 又は ALT 増加、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超[注2)]	投与を中止する。
	グレード 4 の AST 又は ALT 増加	
下痢	~~グレード 1~~	~~休薬又は減量は不要である。~~
	グレード 2 で 24 時間以内に回復しない場合	~~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~~。
間質性肺疾患		投与を中止する。
静脈血栓塞栓症（術後薬物療法としての投与時）	グレード 2～4	投与を中止する、又は適切な治療を行い、状態が安定するまで休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を 1 段階減量する。
上記以外の副作用	~~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 以下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 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~~。

注 1）グレードは NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。注 2）明らかな胆汁うっ滞を認めない場合。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
CDK	cyclin dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CDK4/6	cyclin dependent kinase 4 and 6	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19		重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DRFS	distant relapse-free survival	無遠隔再発生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HEC	hydroxyethyl cellulose	ヒドロキシエチルセルロース
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HR	hormone receptor	ホルモン受容体（エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体）
IDFS	invasive disease-free survival	浸潤性疾患のない生存期間
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
LH-RH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NSAI	nonsteroidal aromatase inhibitor	非ステロイド性アロマターゼ阻害薬
OS	overall survival	全生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
Rb	retinoblastoma	網膜芽細胞腫
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
JPCB 試験		I3Y-MC-JPCB 試験

monarchE 試験		I3Y-MC-JPCF 試験
MONARCH 2 試験		I3Y-MC-JPBL 試験
MONARCH 3 試験		I3Y-MC-JPBM 試験
本薬		アベマシクリブ
本薬/内分泌療法		本薬と内分泌療法との併用投与