イムルリオ錠 200mg

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

イムルリオ錠 200mg

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　予定する効能又は効果、用法及び用量、並びに申請効能以外での開発状況 2
1.5.1.1　予定する効能又は効果、用法及び用量 2
1.5.1.2　申請効能以外での開発状況 2

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

イムルネストラントは、ホルモン受容体陽性（hormone receptor positive：HR+）かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative：HER2-）の手術不能又は再発乳癌、及び術後内分泌療法による治療歴を有する再発高リスクの HR+、HER2-の早期乳癌患者を対象に開発中の薬剤であり、エストロゲン受容体を選択的に遮断して分解する経口エストロゲン受容体分解剤である。

単剤、及びサイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害剤であるアベマシクリブとの併用にて、各種 *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床試験で薬効を示したことに加えて、内分泌療法への耐性発現に関係するとされるエストロゲン受容体 1（Estrogen receptor 1：ESR1）に変異を有する乳癌細胞株にも薬効を示した。これらの非臨床試験の結果を踏まえ、国際共同第 1 相臨床試験（J2J-MC-JZLA 試験）及び国際共同第 3 相臨床試験（J2J-OX-JZLC 試験：JZLC 試験）を実施し、両試験に日本も参加した。

JZLC 試験の結果、イムルネストラントの単独投与は *ESR1* 遺伝子変異陽性の HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌患者に対して良好なベネフィットとリスクのバランスを示した。さらに、イムルネストラント単剤投与に対するアベマシクリブ上乗せの有用性が期待された。

本剤の起原又は発見の経緯及び開発の経緯の詳細は第 2.3、2.4 及び 2.5 項に記載した。表 1.5-1 に第 2 部での当該内容の記載場所を示す。また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　起源又は発見の経緯及び開発の経緯の詳細

第 1.5 項に記載する内容	第 2 部での記載場所	
起原又は発見の経緯、臨床開発の経緯、臨床データパッケージ、治験相談	2.5.1	製品開発の根拠
申請製剤、品質の概略	2.3	品質に関する概括資料
非臨床試験の概略	2.4	非臨床試験の概括評価
臨床試験の概略	2.5.2 2.5.3 2.5.4 2.5.5	生物薬剤学に関する概括評価 臨床薬理に関する概括評価 有効性の概括評価 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論

<table>
<tr><td colspan="2">試験項目</td><td>2018 年</td><td>2019 年</td><td>2020 年</td><td>2021 年</td><td>2022 年</td><td>2023 年</td><td>2024 年</td></tr>
<tr><td colspan="2">品質に関する試験</td><td colspan="7" rowspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="3">非臨床試験</td><td>毒性</td></tr>
<tr><td>薬理</td></tr>
<tr><td>ADME</td></tr>
<tr><td rowspan="2">臨床試験</td><td>第 1 相試験</td><td></td><td>12</td><td></td><td colspan="2">J2J-MC-JZLA 試験</td><td colspan="2">継続中</td></tr>
<tr><td>第 3 相試験</td><td></td><td></td><td></td><td>10</td><td></td><td>J2J-OX-JZLC 試験</td><td>継続中</td></tr>
</table>

[redacted]

ー･ー･ 国内及び外国における試験

図 1.5-1　イムルネストラントの開発の経緯図

1.5.1　予定する効能又は効果、用法及び用量、並びに申請効能以外での開発状況

1.5.1.1　予定する効能又は効果、用法及び用量

これまでに得られた品質に関する試験成績、非臨床試験成績、及び臨床試験成績を評価した結果、本剤が *ESR1* 遺伝子変異を有する HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌に対する新たな治療選択肢となり得ることが示されたため、以下の効能又は効果、用法及び用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

【申請効能又は効果】

ESR1 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

【申請用法及び用量】

通常、成人にはイムルネストラントとして 1 日 1 回 400mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。また、食前 2 時間及び食後 1 時間を避けて投与すること。

1.5.1.2　申請効能以外での開発状況

2024 年 10 月 30 日時点で、術後内分泌療法による治療歴を有する再発高リスクの HR+、HER2-の早期乳癌患者を対象に、術後薬物療法としてイムルネストラントと標準的な術後内分泌療法を比較する、国際共同、無作為化、非盲検、第 3 相 J2J-MC-JZLH 試験を実施中である。

イムルリオ錠 200mg

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

2024 年 10 月時点でイムルネストラントが承認されている国はない。イムルネストラントは米国において承認申請中である。

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。

[redacted]

Imlunestrant: Core Data Sheet

[redacted]

2頁目から最終頁までは非公表のため削除

イムルリオ錠 200mg

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

同種同効品として、内分泌療法で使用されるフルベストラント（フェソロデックス筋注）、エキセメスタン（アロマシン錠）、レトロゾール（フェマーラ錠）、アナストロゾール（アリミデックス錠）、トレミフェンクエン酸塩（フェアストン錠）、タモキシフェンクエン酸塩（ノルバデックス錠）に加え、ホルモン受容体陽性かつヒト上皮成長因子受容体 2 陰性の転移・再発乳癌に対して乳癌診療ガイドライン（乳癌診療ガイドライン 2022）で使用が推奨されている薬剤として、サイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害剤であるパルボシクリブ（イブランス錠）、アベマシクリブ（ベージニオ錠）及び mTOR（mammalian target of rapamycin）阻害剤であるエベロリムス（アフィニトール錠）の効能・効果、添付文書改訂日を、イムルネストラントの案と共に表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	イムルリオ錠 200mg	フェソロデックス筋注 250mg	アロマシン錠 25mg	ベージニオ錠 50mg ベージニオ錠 100mg ベージニオ錠 150mg	イブランス錠 25mg イブランス錠 125mg
一般名	イムルネストラントトシル酸塩	フルベストラント	エキセメスタン	アベマシクリブ	パルボシクリブ
会社名	日本イーライリリー株式会社	アストラゼネカ株式会社	ファイザー株式会社	日本イーライリリー株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	*ESR1* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	乳癌	閉経後乳癌	○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	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
添付文書改訂日	-	2024 年 3 月改訂	2022 年 2 月改訂	2021 年 12 月改訂	2024 年 1 月改訂

販売名	アフィニトール錠 2.5mg アフィニトール錠 5mg	フェマーラ錠 2.5mg	アリミデックス錠 1mg	フェアストン錠 40 フェアストン錠 60	ノルバデックス錠 10mg ノルバデックス錠 20mg
一般名	エベロリムス	レトロゾール	アナストロゾール	トレミフェンクエン酸塩	タモキシフェンクエン酸塩
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	アストラゼネカ株式会社	製造販売元／日本化薬株式会社 提携先／Orion Corporation, Finland	アストラゼネカ株式会社
効能又は効果	○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○神経内分泌腫瘍 ○手術不能又は再発乳癌 ○結節性硬化症	○閉経後乳癌 ○生殖補助医療における調節卵巣刺激 ○多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発 ○原因不明不妊における排卵誘発	閉経後乳癌	閉経後乳癌	乳癌
添付文書改訂日	2024 年 6 月改訂	2022 年 9 月改訂	2023 年 9 月改訂	2021 年 9 月改訂	2023 年 5 月改訂

【参考文献】

日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 2022 年版.
Available at: https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/ Accessed September 12, 2024.

**2024年3月改訂（第3版、用法変更）
*2024年2月改訂（第2版）

抗エストロゲン剤/乳癌治療剤
フルベストラント注射剤

フェソロデックス®筋注250mg
FASLODEX® Intramuscular Injection 250mg

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃にて保存
有効期間：4年

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

承認番号	22300AMX01209
販売開始	2011年11月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
2.2 授乳婦[9.6参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	フェソロデックス筋注250mg
有効成分	1筒(5mL)中 フルベストラント　250mg
添加剤	1筒(5mL)中 エタノール500mg、ベンジルアルコール500mg、安息香酸ベンジル750mg、 ヒマシ油　適量

3.2 製剤の性状

販売名	フェソロデックス筋注250mg
色・性状	無色～黄色澄明の粘性の液

4. 効能又は効果
乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
**5.2 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。
5.3 臨床試験に組み入れられた患者のHER2の発現状況等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3-17.1.5参照]

**6. 用法及び用量
通常、成人には本剤2筒（フルベストラントとして500mg含有）を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RHアゴニスト投与下で他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 1回の投与で本剤2筒を一側の臀部に投与しないこと。
7.2 硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。[11.2参照]
**7.3 併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.4、17.1.5参照]

8. 重要な基本的注意
**8.1 本剤の特性ならびに使用経験がないことを考慮して、LH-RHアゴニスト投与下での他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を除き、閉経前患者への使用は避けること。
8.2 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 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。なお、Child-Pugh分類クラスCの肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]
**9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2年間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）において、胎児における着床後死亡率の高値、胎児体重の低値及び骨格異常、母動物において妊娠維持及び分娩への障害等の生殖毒性が認められている。[2.1、9.4参照]
9.6 授乳婦
授乳婦には投与しないこと。動物実験（ラット）において乳汁移行が認められており、母体の乳汁中薬物濃度が血漿中濃度よりも高く検出されている。また、動物実験（ラット）で授乳期に本剤を投与した場合、出生児において生存率の低値等が認められている。[2.2参照]
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用
次の副作用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。
11.1 重大な副作用
11.1.1 肝機能障害（4.2%）
AST、ALT、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。
11.1.2 血栓塞栓症（0.7%）
肺塞栓症（0.4%）、深部静脈血栓症（0.4%）、血栓性静脈炎（頻度不明）等があらわれることがある。
11.1.3 注射部位の壊死、潰瘍（頻度不明）
11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
注射部位	注射部位反応（硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等）			坐骨神経痛
消化器		悪心、下痢	おくび、便秘、消化不良、嘔吐	鼓腸放屁、腹部膨満、嚥下障害、流涎過多、腹痛

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、めまい、感覚異常、不眠症	適応障害、気分変調	
血管障害	ほてり			血腫
循環器			高血圧	狭心症
筋骨格系		背部痛、筋肉痛、関節痛、筋骨格痛、骨痛	筋骨格硬直、筋力低下、骨粗鬆症	骨折、重感
皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症	多汗症	爪痛
過敏症		過敏反応（蕁麻疹等）		
全身		無力症、浮腫	発熱	
呼吸器			呼吸困難	咳嗽、鼻出血、間質性肺疾患
代謝及び栄養障害		食欲不振	高トリグリセリド血症、高コレステロール血症	高血糖
生殖器			卵巣腫大、乳房不快感、腟出血	乳房痛、外陰腟そう痒症
血液			貧血、血小板数減少	
その他			白内障、耳不快感	尿路感染、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ、腋窩痛、非心臓性胸痛、眼乾燥、腟感染、胆石症

国内第I/II相試験及び内分泌療法未治療の閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験の合算により算出した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は構造的にエストラジオールと類似しており、抗体を用いたエストラジオールの測定に干渉するおそれがあり、見かけ上、エストラジオールの測定値が高値を示すことがあるので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用方法

本剤はディスポーザブル注射針刺との接続を適切に実施するために、使用前に末尾掲載の「使用時の注意」を確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射にのみ使用すること。

14.2.2 1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。

14.2.3 注射は、1-2分かけて緩徐に行うことが望ましい。

14.2.4 坐骨神経等の重要な神経に近接する臀部背側にやむを得ず投与する場合は、神経の損傷に注意すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

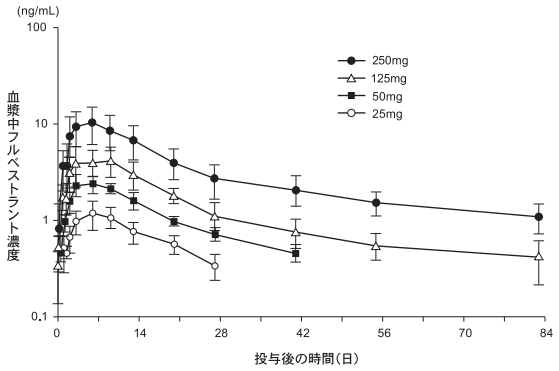
ラットの2年間筋肉内投与がん原性試験で、卵巣の良性顆粒膜細胞腫の発生増加が10mg/body/回（15日ごと）群において認められた。マウスの2年間経口投与がん原性試験では、卵巣の性索間質腫瘍（良性及び悪性）の発生増加が150及び500mg/kg/日投与群において認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

閉経後健康女性に本剤25～250mg[注)]を単回筋肉内投与したときの血漿中フルベストラント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。単回投与後2～9日にC_{max}が認められ、その後は二相性の消失を示して、半減期は35～38日であった。また、血漿中濃度は投与量にほぼ比例して増加した。



血漿中フルベストラント濃度推移
（算術平均値±標準偏差、n=5）

フルベストラントの薬物動態パラメータ
（算術平均値±標準偏差、n=5）

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (日)	$t_{1/2}$[b)] (日)	$AUC_{0\text{-}27d}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)
25	1.26±0.36	6（2～9）	NC[c)]	0.48±0.11	NC[c)]
50	2.58±0.42	6（3～9）	NC[c)]	0.97±0.12	NC[c)]
125	4.56±1.72	6（3～9）	35.4±12.5	1.75±0.48	3.00±0.61
250	10.6±4.32	6（3～6）	38.3±5.12	4.03±1.51	7.85±2.42

a) 中央値（範囲）

b) 投与後27～83日の血漿中濃度推移から算出した半減期

c) NC：算出できず（定量限界：0.25ng/mL）

16.1.2 反復投与

閉経後乳癌患者24例に本剤1回500mgを反復筋肉内投与（初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回）し、得られた140時点の血漿中フルベストラント濃度を基に一次吸収を伴う2-コンパートメントモデルによる母集団薬物動態解析を実施して薬物動態パラメータを推定した（下表）。投与1カ月目のC_{max}、C_{min}及び$AUC_{0\text{-}\tau}$は投与3カ月目と比べて高いか同程度であり、投与1カ月目で定常状態に達していると考えられた[1)]。

閉経後乳癌患者におけるフルベストラントの薬物動態パラメータ
（母集団薬物動態解析による推定値、幾何平均値（変動係数%））

試験	評価時期	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (日)	C_{min}[b)] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (μg·h/mL)
第II相試験	1カ月目	24	28.7(27.0)	3.9 (3.6～4.4)	17.8(19.2)	13.0(25.9)
	3カ月目	20	29.4(23.8)	4.2 (3.9～4.5)	11.4(18.2)	13.3(20.6)

a) 中央値（範囲）

b) 投与後28日の血漿中濃度（投与1カ月目は初回投与後28日）

16.3 分布

閉経後健康女性6例にフルベストラント10mg[注)]を静脈内投与したときの分布容積（V_{ss}）は4.1±1.6L/kgであった（外国人のデータ）。フルベストラント（10μg/mL）の*in vitro* 血漿蛋白結合率は98.8%であり、主な結合蛋白はリポ蛋白であった。

16.4 代謝

糞中代謝物の分析結果から、主な代謝経路はスルホン体への酸化、17-酸化、硫酸抱合化及びグルクロン酸抱合化であると考えられた（外国人のデータ）[2)]。*In vitro* 代謝試験において、フルベストラントのスルホン体への代謝に関与する主なP450分子種はCYP3A4であった。

16.5 排泄

健康成人7例（男性4例、閉経後女性3例）に^{14}C-フルベストラント

18mg[注)]を単回筋肉内投与(本剤とは異なる速放性製剤)したところ、投与後21日目までに、放射能の91.1%が糞中に、0.6%が尿中に排泄された(外国人のデータ)[2)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

閉経後乳癌患者において、フルベストラントの全身クリアランス(CL/F)とクレアチニンクリアランス(CL_{CR})との間に明らかな相関関係は認められず、CL_{CR}が30mL/min以上の範囲ではフルベストラントの体内動態は腎機能障害の影響を受けないと考えられた(外国人のデータ)。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害

健康成人、並びにChild-Pugh分類クラスA及びBの肝機能障害患者各7例にフルベストラント100mg(本剤とは異なる速放性製剤)[注)]を単回筋肉内投与したとき、Child-Pugh A群及びB群の$AUC_{0\text{-}t}$は、それぞれ健康成人群の1.2倍及び1.8倍高値であり、肝機能障害の影響によってフルベストラントの全身クリアランス(CL/F)はそれぞれ健康成人群の83%及び60%に低下した。なお、Child-Pugh分類クラスCの肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない(外国人のデータ)。

母集団薬物動態モデルによるシミュレーションの結果、肝機能障害のない患者への500mg投与との比較において、Child-Pugh分類クラスBの肝機能障害患者への本剤500mg反復筋肉内投与6カ月目のC_{max}、C_{min}及び$AUC_{0\text{-}\tau}$は1.3~1.7倍に上昇し、1回投与量を250mgに減量した場合は65~85%に低下した。[9.3参照]

注)本剤の承認用量及び用法は「本剤2筒(フルベストラントとして500mg)を2週ごとに1回、4週以降は4週ごとに1回筋肉内投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II相試験

内分泌療法既治療の、エストロゲン受容体陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者を対象とした第II相試験において[1)]、主要評価項目である奏効率は、SD投与[注1)]群11.1%(5/45例)、LD投与[注2)]群17.6%(9/51例)、HD投与[注3)]群10.6%(5/47例)であった。

注1) SD(Standard dose)投与:本剤250mgを4週ごとに筋肉内投与
注2) LD(Loading dose)投与:本剤500mgを初回、本剤250mgを2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与
注3) HD(High dose)投与:本剤500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与(本邦における承認用法・用量)

HD投与群で安全性評価対象症例46例中29例(63.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛13例(28.3%)、注射部位硬結10例(21.7%)及びほてり7例(15.2%)であった。

17.1.2 海外第III相試験

内分泌療法既治療の、エストロゲン受容体陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者を対象とした第III相試験において[3)]、主要評価項目である、RECIST基準に基づく増悪又は増悪を伴わない死亡までの期間(Time to progression:TTP)の中央値は、HD投与群(362例)で6.5カ月、SD投与群(374例)で5.5カ月であり、SD投与群に対するHD投与群の優越性が検証された(ハザード比0.80(95%信頼区間:0.68~0.94)、p=0.006)。

HD投与群で安全性評価対象症例361例中96例(26.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛27例(7.5%)、ほてり23例(6.4%)及び悪心20例(5.5%)であった。

17.1.3 国際共同第III相試験(FALCON試験)

内分泌療法未治療の、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の閉経後局所進行性又は転移性乳癌患者を対象に、本剤500mg(HD投与)をアナストロゾール1mg/日と比較する第III相試験を実施した(無作為化例数462例、日本人31例を含む)[4)]。その結果、主要評価項目である無増悪生存期間(Progression-free survival:PFS)の中央値は、本剤投与群16.6カ月、アナストロゾール投与群13.8カ月であり、アナストロゾール投与群に対する本剤投与群の優越性が検証された(ハザード比0.797(95%信頼区間:0.637~0.999)、p=0.0486)。

本剤投与群228例中(日本人12例を含む)91例(39.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり26例(11.4%)、関節痛20例(8.8%)、悪心12例(5.3%)及び疲労12例(5.3%)であった。(2016年4月11日カットオフ時点の集計)[5.3参照]

17.1.4 国際共同第III相試験(PALOMA-3試験)

内分泌療法既治療の、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の局所進行性又は転移性乳癌患者(閉経状態を問わない)を対象に、本剤500mg(HD投与)とパルボシクリブ125mgとの併用を本剤500mg(HD投与)とプラセボとの併用と比較する第III相試験が実施された(無作為化例数521例、日本人35例を含む)[5)]。閉経前乳癌患者にはゴセレリン酢酸塩が併用投与された。中間解析時点(2014年12月5日カットオフ)において主要評価項目であるPFSの顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。PFSの中央値は、本剤とパルボシクリブとの併用群9.2カ月、本剤とプラセボとの併用群3.8カ月であり、本剤とプラセボとの併用群に対する本剤とパルボシクリブとの併用群の優越性が検証された(ハザード比0.422(95%信頼区間:0.318~0.560)、p<0.000001(片側))。

本剤とパルボシクリブが併用投与された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%)及び発疹40例(11.6%)等であった。(2016年2月26日カットオフ時点の集計)[5.3、7.3参照]

**17.1.5 国際共同第III相試験(CAPItello-291試験)

アロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法後に増悪した、エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性の局所進行性(手術不能)又は転移性乳癌患者(閉経状態を問わない)を対象に、本剤500mg(HD投与)とカピバセルチブ1回400mg(1日2回、4日間投与3日間休薬)との併用を本剤500mg(HD投与)とプラセボとの併用と比較する無作為化二重盲検国際共同第III相試験が実施された(無作為化例数708例、日本人78例を含む)[6)]。閉経前乳癌患者にはLH-RHアゴニストが併用投与された。

主要評価項目の一つである*PIK3CA/AKT1/PTEN*遺伝子変異陽性集団(289例、日本人38例を含む)における治験責任(分担)医師評価によるPFSの中央値は、本剤とカピバセルチブとの併用群7.3カ月、本剤とプラセボとの併用群3.1カ月であり、本剤とプラセボとの併用群に対する本剤とカピバセルチブとの併用群の優越性が検証された(ハザード比0.50(95%信頼区間:0.38~0.65)、p<0.001)。

本剤とカピバセルチブが併用投与された355例(日本人37例を含む)中320例(90.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢240例(67.6%)、悪心100例(28.2%)、発疹63例(17.7%)、嘔吐57例(16.1%)及び疲労55例(15.5%)等であった。[5.3、7.3参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フルベストラントは、主にエストロゲン受容体(ER)の分解を促進すること[7)]により、エストロゲンのERへの結合を阻害するステロイド性抗エストロゲン剤であると考えられる。なお、フルベストラントは、ラットで子宮重量増加作用及び骨密度に対する影響を示さなかった[8),9)]等から、アゴニスト様作用を示さずに乳癌細胞の増殖を抑制すると考えられる。

18.2 抗エストロゲン作用

フルベストラントは、ERへのエストラジオールの結合を競合的に阻害した[10)]。また、フルベストラントはエストロゲン又はタモキシフェンによる子宮重量増加作用をマウス、ラット及びサルで抑制した[8),10),11)]。

18.3 細胞増殖阻害作用

閉経後原発性乳癌患者を対象とした臨床試験で、フルベストラント投与により、乳癌組織中のKi67、ER及びプロゲステロン受容体の発現が低下した[12]。

18.4 抗腫瘍効果

フルベストラントは、エストロゲン感受性ヒト乳癌細胞株(MCF-7)の*in vitro*での増殖、及びヌードマウスに移植したヒト乳癌由来腫瘍(MCF-7及びBr10)の増殖を抑制した[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

フルベストラント(fulvestrant)(JAN)

化学名

7α-[9-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulphinyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

分子式

$C_{32}H_{47}F_5O_3S$

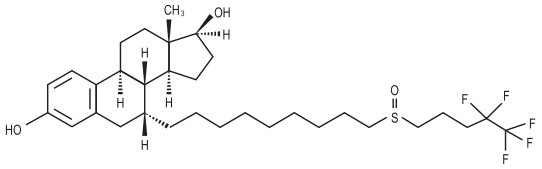
分子量

606.77

性状

本品は白色の粉末である。本品はメタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 本剤は無菌製剤であるため、使用時まで開封しないこと。

20.4 シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

20.5 シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。

20.6 開封後は直ちに使用し、残液は廃棄すること。また、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

***20.7** 火気に近づけないこと。

22. 包装

5mL[2プレフィルドシリンジ]

**23. 主要文献

1) Ohno S, et al. Ann Oncol. 2010;21(12):2342-2347
2) Robertson JFR, et al. Br J Cancer. 2004;90(Suppl.1):S7-S10
3) Di Leo A, et al. J Clin Oncol. 2010;28(30):4594-4600
4) Robertson JFR, et al. Lancet. 2016;388:2997-3005
5) Turner NC, et al. N Engl J Med. 2015;373(3):209-219
6) Turner NC, et al. N Engl J Med. 2023;388(22):2058-2070
7) Pink JJ, et al. Cancer Res. 1996;56(10):2321-2330
8) Wakeling AE, et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 1992;43(1-3):173-177
9) Wakeling AE. Breast Cancer Res Treat. 1993;25(1):1-9
10) Wakeling AE, et al. Cancer Res. 1991;51(15):3867-3873
11) Dukes M, et al. J Endocrinol. 1992;135(2):239-248
12) Kuter I, et al. Breast Cancer Res Treat. 2012;133(1):237

24. 文献請求先及び問い合わせ

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

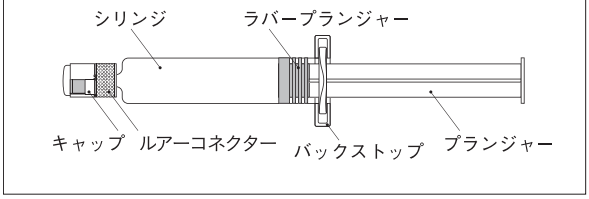
26. 製造販売業者 等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

使用時の注意

製品仕様（構成と各部の名称）



1. ケースからシリンジ本体を取り出す。
   注意：プランジャーを持って引き出さないこと。[ラバープランジャーが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]

2. シリンジを立てた状態にしてルアーコネクター部分を持ち、もう一方の手で、ルアーコネクターについた白色のキャップを折るようにして前後に動かし(図1参照)、取り外せる状態にした後、ゴム製チップキャップとともに外す(図2参照)。[薬液が飛び散るおそれがある。]
   注意：キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。

図1

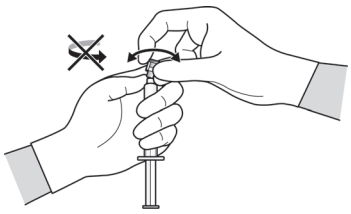
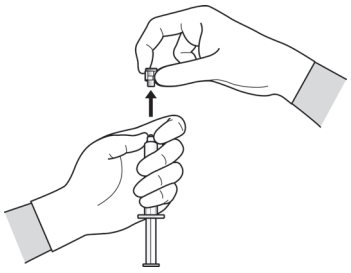


図2



3. シリンジを立てた状態のまま、注射針に接続し、シリンジ内の空気を除去後、薬液を注入する。
   注意：プランジャーは回さないこと。[外れるおそれがある。]

＊2022年2月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

アロマターゼ阻害剤／閉経後乳癌治療剤
エキセメスタン錠

処方箋医薬品注）

アロマシン®錠25mg
Aromasin® Tablets 25mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	21400AMY00186
販売開始	2002年8月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.2 授乳婦［9.6参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	アロマシン錠 25mg
有効成分	1錠中 エキセメスタン　25.000mg
添加剤	カルナウバロウ、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、合成ワックス、酸化チタン、シリコン消泡剤、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、タルク、炭酸マグネシウム、パラオキシ安息香酸メチル、ヒプロメロース、ポリソルベート80、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ポリエチレングリコール6000NF、D-マンニトール

3.2 製剤の性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
7663			7663	白色～微灰白色 糖衣錠
直径 6.0mm	厚さ 4.0mm	重量 100mg		

4．効能又は効果
閉経後乳癌

6．用法及び用量
通常、成人にはエキセメスタンとして1日1回25mgを食後に経口投与する。

8．重要な基本的注意
8.1 本剤はホルモン療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
8.2 本剤は末梢アロマターゼを阻害することにより治療効果を発揮するものであり、活発な卵巣機能を有する閉経前の患者ではアロマターゼを阻害する効果は不十分であると予想されること、並びに閉経前の患者では使用経験がないことを考慮して、閉経前患者に対し使用しないこと。
8.3 本剤の投与によって、骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなるので、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい。
8.4 本剤の使用による嗜眠、傾眠、無力（症）及びめまいが報告されており、このような症状がある場合、機械操作や自動車の運転はさせないよう十分注意すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎障害のある患者
本剤の重度の腎障害患者における長期安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝障害のある患者
本剤の重度の肝障害患者における長期安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤は、閉経後の患者を対象とするため、妊婦に対する投与は想定されていないが、妊婦への投与の安全性については次の知見がある。動物実験（ラット）で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少が認められている。また動物実験(ウサギ)で、流産、吸収胚数の増加及び胎児体重の低下が認められている。しかし両種による動物実験で、催奇形性は認められてはいない。本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性における臨床使用経験はない。［2.1参照］
9.6 授乳婦
投与しないこと。本剤は、閉経後の患者を対象とするため、授乳婦に対する投与は想定されていないが、授乳婦への投与の安全性については次の知見がある。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。本剤の授乳中の女性における臨床使用経験はない。［2.2参照］

10．相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エストロゲン含有製剤	本剤の効果を減弱させる可能性がある。	本剤の薬理作用はエストロゲン合成阻害によるものであるため。

11．副作用
次の副作用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。
11.1 重大な副作用
11.1.1 肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）
肝炎、AST、ALT、Al-P、γ-GTP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
＊11.2 その他の副作用

		5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
	精神神経系	多汗、めまい	しびれ（感）、頭痛、知覚障害、ふらつき（感）、不眠（症）、抑うつ、不安、手根管症候群	傾眠
	消化器	悪心	食欲不振、腹痛、嘔吐、腸管閉塞、のどの通過障害感、胃もたれ感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、下痢	
	肝臓			肝機能異常、Al-P上昇
	皮膚		発疹、脱毛（症）、爪の変化	蕁麻疹、そう痒症
＊	筋骨格系		関節痛、筋骨格痛	骨折、骨粗鬆症、弾発指、狭窄性腱鞘炎
	循環器	高血圧	動悸、低血圧	
	呼吸器		鼻出血、かぜ症候群、肺炎	
	泌尿器		膀胱炎、尿検査異常	
	生殖器		不正（子宮）出血、帯下	
＊	その他	ほてり、疲労	疼痛､体重減少､倦怠(感)､体臭、浮腫、味覚異常、嗅覚障害	過敏症

14．適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

24ヵ月間のマウスがん原性試験において、中用量（150mg/kg/日）、高用量（450mg/kg/日）で雌雄において肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生率の上昇が認められた。また、雄の高用量群で腎腺腫の発生の上昇がみられた。これらの腫瘍はマウス特有なものである可能性が高くヒトにおける臨床的な安全性との関連は低いと考えられる[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人の閉経後進行乳癌患者にエキセメスタン25mgを1日1回反復投与したとき、t_{max}は2.01±1.35時間、C_{max}は27.4±16.6ng/mL、AUCは115±76ng･h/mL、終末相の$t_{1/2}$は20.2±11.7時間であった。血漿中エキセメスタン濃度推移を下図に示す。

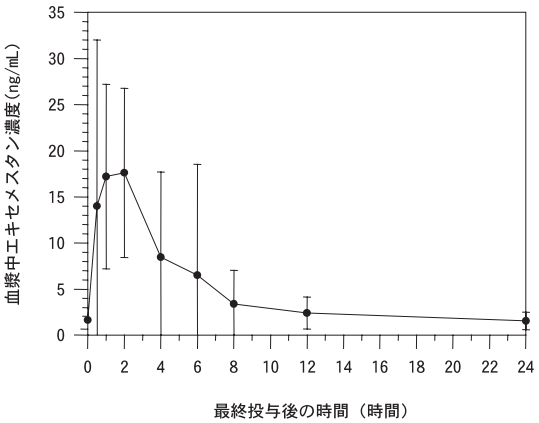


図 日本人閉経後進行乳癌患者にエキセメスタン25mgを1日1回29日間反復投与した後の血漿中エキセメスタン濃度推移（n=15～16、平均値±標準偏差）

日本人の閉経後健康成人女性に単回及び反復経口投与（0.5～50mg）後のエキセメスタンのC_{max}及びAUCは用量比例的であった[2～4)]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

エキセメスタン25mgを閉経後健康女性（欧米人）に高脂肪食摂取直後に投与した時、C_{max}及びAUCの平均値は空腹投与時に比べそれぞれ25%及び39%上昇した[2)]。

16.3 分布

16.3.1 組織内濃度

雌性ラットに^{14}C-エキセメスタン1mg/kgを単回経口投与した後、放射能は組織中に広範囲に分布し、大部分の組織で投与後1あるいは6時間に最高放射能濃度を示した。肝臓、腎臓及び皮膚を除いた他の組織からの放射能の消失は速やかであった[5)]。

16.3.2 胎児・胎盤移行性

妊娠ラットに^{14}C-エキセメスタンを経口投与した後の放射能は、胎盤を通過し胎児に分布した[5)]。

16.3.3 蛋白結合率

健康成人女性の血漿を用いた*in vitro*におけるエキセメスタンの蛋白結合率は約96%であった。結合蛋白質はヒト血清アルブミン及びα_1-酸性糖蛋白質と考えられた[6)]。

16.4 代謝

本剤の主要代謝経路はCYP3A4による6位のメチレン基の酸化もしくはアルド-ケト還元酵素による17位のオキソの還元であり、その後加水分解又は抱合反応により代謝される。

CYP3A4阻害剤であるケトコナゾール（経口剤は国内未承認）との併用投与（欧米人閉経後健康女性対象）において、エキセメスタンの薬物動態に影響は認められず、CYP3A誘導剤であるリファンピシンとの併用投与（欧米人閉経後健康女性対象）において、エキセメスタンのC_{max}及びAUCは有意に低下したが、血漿中エストロゲン（エストロンスルフェート）濃度の低下率には変動は認められなかった[7)]。

16.5 排泄

16.5.1 ^{14}C標識したエキセメスタンを閉経後の外国人健康女性に投与後、168時間までの放射能の尿中及び糞中の累積排泄量はそれぞれ42±3%及び42±6%であった。尿中に未変化体として排泄された量は、投与量の1%未満であった[8)]。

16.5.2 分娩後の哺育中ラットに^{14}C-エキセメスタン1mg/kgを経口投与した後の乳汁中放射能濃度は投与後6時間で最高濃度を示した。同時に測定した血漿中濃度と比較すると、6時間以降では乳汁中濃度の方が高濃度を示すものの、同様な推移で減少した[5)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における体内動態

中等度又は重度の腎機能障害患者（欧米人の閉経後女性、クレアチニンクリアランス＜60mL/min/1.73m^2）にエキセメスタン25mgを単回経口投与した後のAUCは、欧米人の閉経後健康女性におけるAUCの約2～3倍であった[9)]。

16.6.2 肝機能障害患者における体内動態

中等度又は重度の肝機能障害患者（欧米人の閉経後女性、Child-Pugh分類でB又はC）にエキセメスタン25mgを単回経口投与した後のAUCは、欧米人の閉経後健康女性におけるAUCの約2～3倍であった[9)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

第Ⅰ相試験において、閉経後健康女性（単回14例、反復25例）を対象として、本剤の0.5～50mg/日までの用量における安全性及び薬力学的作用（血清中エストロゲン濃度抑制作用）を検討した結果、用量依存的な血清中エストロゲン濃度の低下が認められた。前期第Ⅱ相試験において、閉経後乳癌患者（10mg、25mg各36例）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討の上、臨床推奨用量の設定を試みた。奏効率において有意差はないものの25mgの方が10mgより優っていたことなどから、本剤の臨床推奨用量として25mg/日を選択した。ホルモン療法耐性例に対する25mg群の奏効率は26.1%（6/23）であった[3,4,10)]。

17.1.2 ブリッジング試験

後期第Ⅱ相試験において、抗エストロゲン剤耐性の閉経後乳癌患者33例を対象として本剤の有効性及び安全性が検討された。なお、本試験は海外にて実施された同様の試験（No.120002及びNo.010）結果の再現性を確認することを目的として実施された[11～13)]。

抗腫瘍効果 ＼ 実施国（試験番号）	日本（No.042）	米国等（No.120002）	欧州等（No.010）
奏効率（奏効例/評価例）	24.2%（8/33）	28.1%（36/128）	23.4%（32/137）
長期NC[注1)]を含む有効率（奏効例＋長期NC例/評価例）	39.4%（13/33）	46.9%（60/128）	47.4%（65/137）

注1）長期NC：24週以上のNC持続

17.1.3 海外臨床試験（第Ⅲ相試験）

欧米19ヵ国が参加した多施設共同試験において、タモキシフェンに無効となった閉経後の進行乳癌に対する本剤の抗腫瘍効果及び安全性を、酢酸メゲストロール（160mg/日：国内未承認）を対照薬として検討した。抗腫瘍効果において、奏効率では群間に有意差は認められなかったものの、本剤の奏効率は15.0%（55/366）であり、酢酸メゲストロール群は12.4%（50/403）であった。長期NCを含む有効率はエキセメスタンで37.4%、酢酸メゲストロールで34.6%であった。さらに本剤の病勢進行までの期間、治療変更等までの期間及び生存期間は、酢酸メゲストロール群と比較し有意に延長した[14)]。

17.1.4 海外大規模比較試験（第Ⅲ相試験　術後補助療法）

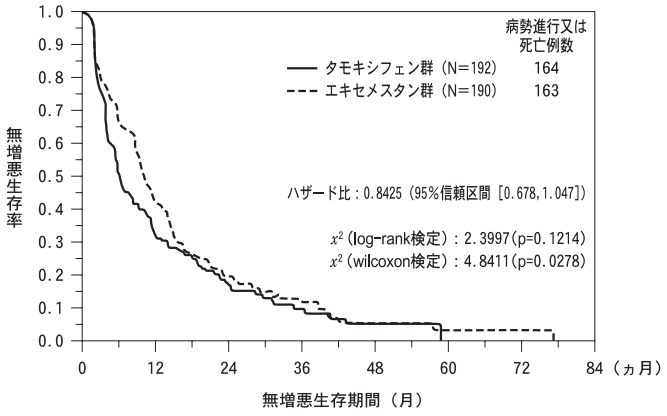
海外37ヵ国が参加した多施設共同二重盲検比較試験において、術後補助療法としてタモキシフェンを2～3年投与した閉経後乳癌患者（4,724例）を対象とし、タモキシフェン継続群（2,372例）と、本剤に切り替えた本剤投与群（2,352例）に割り付け、無病生存率及び安全性を検討した（両群とも術後補助療法としての投与期間：5年間）。その結果、追跡期間（中央値34.5ヵ月）における再発・対側乳癌・死亡発生数は本剤投与群213例、タモキシフェン継続群306例であり、無病生存率は本剤投与群90%（95%信頼区間89-92%）、タモキシフェン継続群86%（95%信頼区間85-88%）であった。また、無病生存期間のハザード比は0.69（95%信頼区間0.58-0.82、p=0.00003）であり、本剤投与群はタモキシフェン継続群と比較して乳癌再発リスクを31%低下させた。対側乳癌の発生リスクのハザード比は0.32（本剤投与群8例、タモキシフェン継続群25例、95%信頼区間0.15-0.72、p=0.0034）であり、本剤投与群は対側乳癌のリスクを68%低下させた[15)]。

17.1.5 海外比較試験（術後補助療法）

海外で実施した多施設共同二重盲検比較試験において、再発リスクの低い乳癌又は腺管上皮内癌（147例）を、本剤投与群（73例）とプラセボ群（74例）に割り付け、骨密度（Bone Mineral Density）に与える影響及び有効性、安全性を検討した（投与期間：2年間、追跡期間最長：1年間）。投与2年後の本剤投与群の腰椎・大腿骨頸部における骨密度の年平均変化率はそれぞれ-2.17%、-2.72%であり、プラセボ群は-1.84%、-1.48%（p=0.568、p=0.024）であった。試験中に6例が再発し、1例は本剤投与群、5例がプラセボ群であった。また、HDL-コレステロールは本剤投与群（6-9%低下）は、プラセボ群（1-2%増加）に比較し、有意（p＜0.01）に低下したが、他の脂質パラメータ及び凝固系パラメータでは両群間に差は認められなかった[16)]。

17.1.6 非盲検無作為化比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験　転移性乳癌に対する第一次ホルモン療法）

日本を含む25ヵ国が参加した多施設共同非盲検無作為化比較試験において、閉経後の転移性乳癌患者382例を対象とし、本剤投与群（190例）とタモキシフェン投与群（192例）に割り付け、無増悪生存期間を比較検討した。その結果、本剤投与群の無増悪生存期間が（中央値9.86ヵ月、95%信頼区間8.74-11.47）タモキシフェン投与群（中央値5.82ヵ月、95%信頼区間5.32-8.08）に比べて長かったが、統計的に有意な差は認められなかった（log-rank検定 p=0.1214）。また、全生存期間の中央値は、タモキシフェン群が43.3ヵ月（95%信頼区間34.00-51.55）、本剤投与群が37.2ヵ月（95%信頼区間29.80-45.47）であったが、統計的に有意な差は認められなかった（log-rank検定 p=0.9198）。さらに副次的評価項目である安全性プロファイルから本剤の忍容性が確認された[17]。



リスク被験者数（病勢進行又は死亡例数）

タモキシフェン群							
192(129)	57(24)	19(7)	6(3)	2(1)	0(0)	0(0)	0
エキセメスタン群							
190(108)	75(39)	27(9)	10(5)	2(1)	1(0)	1(1)	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 アロマターゼ阻害作用

エキセメスタンはアンドロゲンをエストロゲンに変換する酵素であるアロマターゼを非可逆的に阻害することにより、血中エストロゲン濃度を抑制し、エストロゲン依存性の乳癌の増殖を阻害する。

(1) *in vivo*試験

妊馬血清ゴナドトロピン刺激ラットにおいて、エキセメスタンの単回経口投与は卵巣アロマターゼ活性を用量依存的に減少させ、そのED$_{50}$値は3.7mg/kgであった。

(2) *in vitro*試験

エキセメスタンは、他のステロイド合成系酵素にはほとんど影響を与えることなく、アロマターゼを選択的に不活性化した。

18.2 抗腫瘍効果

DMBA誘発ラット乳癌（閉経後モデル）に対しエキセメスタンを週6日、4週間経口投与した結果、1mg/kg/日以上の用量で腫瘍の増殖を有意に阻害した。

18.3 エストロゲン抑制作用

18.3.1 妊馬血清ゴナドトロピン刺激ラットにおいて、エキセメスタンの単回経口投与により血漿中エストラジオール濃度は用量依存的に低下し、そのED$_{50}$値は3.8mg/kgであった。

18.3.2 閉経後乳癌患者にエキセメスタン25mgを連日経口投与することにより、血漿又は血清中エストロゲン（エストラジオール、エストロン及びエストロンスルフェート）濃度は81～95%低下した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エキセメスタン（Exemestane）

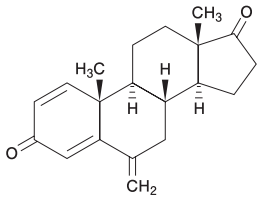
化学名：(+)-6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione

分子式：$C_{20}H_{24}O_2$

分子量：296.40

性状：白色～黄白色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルホルムアミド及びテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノール及びエタノール（95）にやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

28錠［14錠（PTP）×2］

140錠［14錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) 社内資料：マウスにおける発癌性試験 ［L20050107111］

2) 社内資料：閉経後乳癌患者における薬物動態（2002年7月5日承認、申請資料概要へ.3.1.2、へ.3.2.1.ⅳ） ［L20070831006］

3) 三浦 重人ほか：癌と化学療法.2002；29（7）：1179-1187

4) 三浦 重人ほか：癌と化学療法.2002；29（7）：1189-1197

5) 社内資料：臓器・組織内濃度（単回投与）（2002年7月5日承認、申請資料概要へ.2.2.1.ⅰ、へ.2.2.3.ⅰ、へ.2.4.4） ［L20070831010］

6) 社内資料：蛋白結合率（2002年7月5日承認、申請資料概要へ.2.2.4） ［L20070831009］

7) 社内資料：代謝（2002年7月5日承認、申請資料概要へ.2.3、へ.3.2.1.ⅵ、へ.4） ［L20070831007］

8) 社内資料：健康人における薬物動態（海外データ）（2002年7月5日承認、申請資料概要へ.3.2.1.ⅰ） ［L20070831008］

9) Jannuzzo Maria Gabriella et al.：Cancer Chemother Pharmacol.2004；53（6）：475-481

10) 田部井 敏夫ほか：癌と化学療法.2002；29（7）：1199-1209

11) 渡辺 亨ほか：癌と化学療法.2002；29（7）：1211-1221

12) 社内資料：第二次療法における第Ⅱ相試験（海外データ）（2002年7月5日承認、申請資料概要ト.1.3） ［L20070831011］

13) Kvinnaland，S. et al.：Eur J Cancer.2000；36（8）：976-982

14) Kaufmann，M. et al.：J Clin Oncol.2000；18（7）：1399-1411

15) 社内資料：術後補助療法としてタモキシフェンを2から3年間投与された閉経後原発乳癌患者を対象にエキセメスタン療法への切り替えとタモキシフェン療法継続とを比較する無作為化二重盲検試験 ［L20041214003］

16) Lonning，P. E. et al.：J Clin Oncol.2005；23（22）：5126-5137

17) 社内資料：閉経後患者における転移性乳癌に対する第一次ホルモン療法としてのエキセメスタンおよびタモキシフェンを比較する無作為化第Ⅱ-Ⅲ相試験 ［L20060111037］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター

〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル　0120-664-467

FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

Pfizer

Ⓡ登録商標

*2021年12月改訂（第2版、効能変更、用法変更）
2020年4月改訂（第1版）
貯　　法:室温保存
有効期間:36ヵ月

日本標準商品分類番号
87 4291

抗悪性腫瘍剤　CDK[注2)] 4及び6阻害剤
アベマシクリブ錠

ベージニオ®錠50mg
ベージニオ®錠100mg
ベージニオ®錠150mg

Verzenio® Tablets

劇薬
処方箋医薬品[注1)]
注1）注意－医師等の処方箋により使用すること
注2）CDK:Cyclin-Dependent Kinase（サイクリン依存性キナーゼ）

	50mg	100mg	150mg
承認番号	23000AMX00808	23000AMX00809	23000AMX00810
販売開始	2018年11月		

* 1. 警告

1.1 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。

1.2 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。[8.2.1、9.1.1参照]

1.3 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し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。本剤による間質性肺疾患と診断された場合は、本剤の投与を中止すること。[7.2、8.2.2、9.1.1、11.1.4参照]

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
有効成分	1錠中 アベマシクリブとして50mg	1錠中 アベマシクリブとして100mg	1錠中 アベマシクリブとして150mg
添加剤	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、黄色三二酸化鉄(50mg及び150mg錠のみ含有)、三二酸化鉄(50mg錠のみ含有)		

3.2 製剤の性状

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
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
表面			
裏面			
側面			

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
寸法・重量	長径:約9.5mm 短径:約5.2mm 厚さ:約3.7mm 重量:約0.14g	長径:約12.0mm 短径:約6.6mm 厚さ:約4.6mm 重量:約0.29g	長径:約13.7mm 短径:約7.5mm 厚さ:約5.2mm 重量:約0.43g
識別コード	Lilly 50	Lilly 100	Lilly 150

*4. 効能又は効果

〇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
〇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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈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〉

***5.2** 再発高リスクの定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3参照]

*6. 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150mg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ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

*7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 併用する内分泌療法剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3参照]

7.2 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬・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150mg　1日2回
1段階減量	1回100mg　1日2回
2段階減量	1回50mg　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2で24時間以内に回復しない場合	グレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には減量は不要である。
	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。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	入院を要する又はグレード3もしくは4	
血液毒性	グレード3(初回発現)	グレード2以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
	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。 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、かつグレード2以下になるまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
間質性肺疾患[1.3、8.2.2、9.1.1、11.1.4参照]		投与を中止する。
静脈血栓塞栓症(術後薬物療法としての投与時)	グレード2~4	投与を中止する、又は適切な治療を行い、状態が安定するまで休薬する。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
上記以外の副作用	治療しても症状が継続する又は再発のグレード2で、7日以内にベースライン又はグレード1まで回復しない場合	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで必要に応じて休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
	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。 再開する場合には投与量を1段階減量する。

注1）グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。
注2）明らかな胆汁うっ滞を認めない場合

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[11.1.1参照]

*__8.2__ 間質性肺疾患があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。

8.2.1 投与開始前に、胸部CT等の検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、患者に副作用について説明するとともに、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）が発現した場合には、本剤を休薬し、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[1.2、9.1.1参照]

8.2.2 投与中は、初期症状の確認、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、呼吸器疾患の診断に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施すること。[1.3、7.2、9.1.1、11.1.4参照]

8.3 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。[11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

*__9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者__

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、1.3、7.2、8.2.1、8.2.2、11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量から催奇形性（大動脈弓欠損、肋骨の欠損等）が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本剤及び活性代謝物であるN-脱エチル体（M2）はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 [16.4、16.7.1参照]	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。	これらの薬剤等が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。
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 [16.4、16.7.2参照]	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。

11. 副作用

次の副作用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。

*11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT増加（8.1%）、AST増加（7.9%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 重度の下痢（7.5%注））

11.1.3 骨髄抑制

好中球減少（42.2%）、白血球減少（32.0%）、貧血（19.1%）、血小板減少（11.0%）、リンパ球減少（10.6%）等があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.4 間質性肺疾患（1.2%）

異常が認められた場合には、休薬し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[1.3、7.2、8.2.2、9.1.1参照]

11.1.5 静脈血栓塞栓症（1.7%）

深部静脈血栓症（0.7%）、肺塞栓症（0.6%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

注）NCI-CTCAE ver. 4.0のグレード3以上の副作用

11.2 その他の副作用

	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
*	消化器	下痢、腹痛、悪心	嘔吐、食欲減退、口内炎	消化不良、便秘、胃炎
	呼吸器			咳嗽、呼吸困難
*	循環器			高血圧
*	感染			上気道感染、尿路感染、肺感染、上咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、膣感染、咽頭炎、敗血症
*	皮膚		脱毛症、発疹	そう痒症、皮膚乾燥、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎
*	精神神経系			浮動性めまい、味覚異常、うつ病
*	臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	低カリウム血症、γ-GTP増加、高カリウム血症、低カルシウム血症
*	その他	疲労	ほてり、頭痛	流涙増加、体重減少、倦怠感、発熱、四肢痛、末梢性浮腫、眼乾燥、脱水、筋力低下、インフルエンザ様疾患、悪寒

12. 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。[16.7.3参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

*15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた2年間がん原性試験において、臨床曝露量に相当する又は下回る用量から精巣間細胞の過形成及び良性腺腫が認められた。

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

15.2.3 マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験において、それぞれ臨床曝露量の約14倍及び7倍に相当する用量で網膜変性及び網膜萎縮が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人進行癌患者12例に本剤100、150及び200mg注7) 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[1)]。

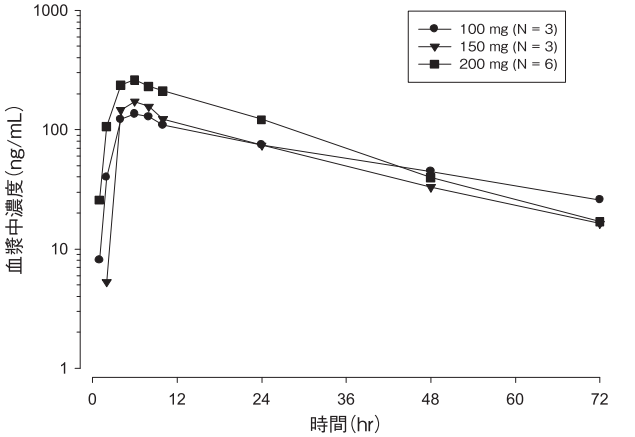


図1）本剤100、150及び200mg注7) を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値）

表1）本剤100、150及び200mg[注7)]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%）

	100mg[注7)]	150mg	200mg[注7)]
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)
$AUC_{0-\infty}$ (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）

16.1.2 反復投与

進行癌患者116例に本剤100、150及び200mg[注7)]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[2)]（外国人データ）。

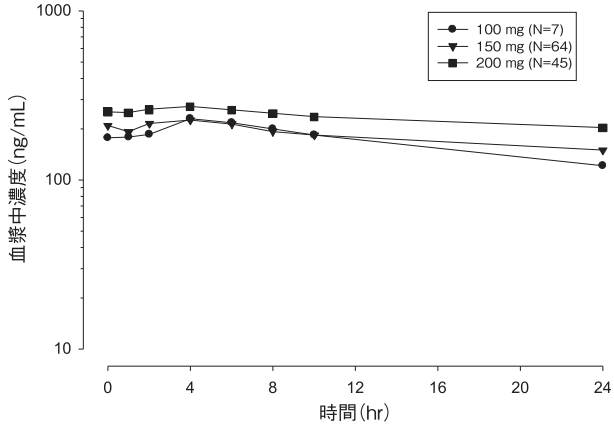


図2）本剤100、150及び200mg[注7)]を1日2回反復経口投与後（第1サイクル第28日目）の血漿中濃度推移（平均値）

表2）本剤100、150及び200mg[注7)]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%）

	100mg[注7)] 1日2回	150mg 1日2回	200mg[注7)]1日2回
例数	7	64	45
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	240 (52)	251 (89)	305 (77)
$t_{max,ss}$[注4)] (hr)	4.00 (2.00-6.03)	3.97 (0.00-10.15)	4.08 (0.00-10.00)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng・hr/mL)	2400 (54)	2380[注5)] (95)	3120[注6)] (72)

注4）中央値（範囲）
注5）例数=63
注6）例数=43
τ:投与間隔（12時間）

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人8例に本剤200mg[注7)]を単回経口投与後、[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ0.4mg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[3)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人24例に本剤150mg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$AUC_{0-\infty}$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[4)]（外国人データ）。

16.3 分布

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%）、152～5066ng/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-酸性糖蛋白質と結合する（*in vitro*）[5)]。

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M2、水酸化N-脱エチル体（M18）及び水酸化体（M20）のヒト血漿蛋白結合率も高く、約89～94%であった。

16.4 代謝

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*）。健康成人6例に［^{14}C］-アベマシクリブ150mg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[6),7)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.5 排泄

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［^{14}C］-アベマシクリブ150mg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[7)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

重度の肝機能障害を有する被験者6例に本剤200mg[注7)]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[8)]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 クラリスロマイシン

進行又は転移性癌患者26例にクラリスロマイシン（500mg 1日2回反復）投与後、本剤50mg[注7)]を単回経口投与したとき、アベマシクリブの$AUC_{0-\infty}$は非併用例と比較して約3.4倍増加し、総活性物質の$AUC_{0-\infty}$は2.2倍増加した[9)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人24例にリファンピシン（600mg 1日1回反復）投与後、本剤200mg[注7)]を単回経口投与したとき、総活性物質の$AUC_{0-\infty}$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[10)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

(1)トランスポーター

アベマシクリブはP-gp及びBCRPを阻害する（*in vitro*）[6)]。

(2)メトホルミン

健康成人36例に本剤400mg[注7)]を単回経口投与後、メトホルミン（腎トランスポーターOCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質）1000mgを単回経口投与したとき、メトホルミンの$AUC_{0-\infty}$は非併用例と比較して37%増加した[11)]（外国人データ）。［12.参照］

注7）本剤の承認された用量は1回150mgである。

17. 臨床成績

*17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH2試験）

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者669例を対象に、本剤+フルベストラントとプラセボ+フルベストラントを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相国際共同試験を実施した。

本剤150mg[注1)]又はプラセボ（1日2回）とフルベストラント500mg（1サイクルを28日間として、第1サイクルの1及び15日目並びに第2サイクル以降の1日目）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。

主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間について、本剤+フルベストラントの併用投与により、プラセボ+フルベストラントの併用投与と比較して統計学的に有意な延長が認められた[12)]。［7.1参照］

注1）試験開始時には本剤の用量は200mgと設定されたものの、下痢等により休薬又は減量に至った症例が多数認められたことから、本剤の投与を新たに開始する患者及び200mgで投与されている患者に対して、本剤を150mgで投与することに変更された。本剤の承認された用量は1回150mgである。

表1）国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH2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	

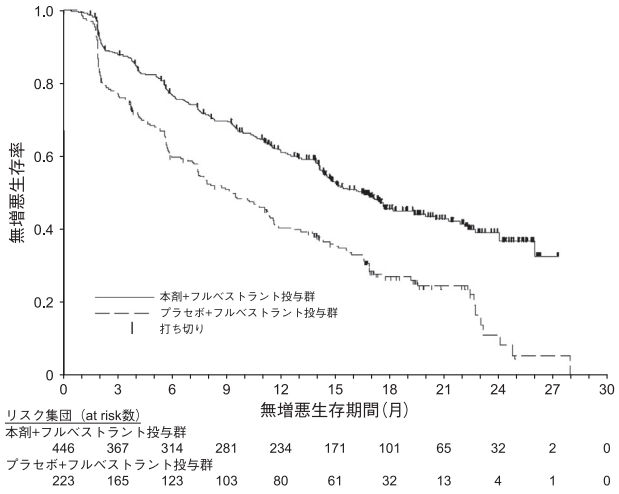


図1）無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（MONARCH2試験）

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（80.0%）、好中球減少症（41.6%）、悪心（34.4%）、疲労（30.9%）、腹痛（27.5%）等であった。

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH3試験）

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150mg又はプラセボ（1日2回）とレトロゾール2.5mg又はアナストロゾール1mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。

主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間について、本剤+NSAIの併用投与により、プラセボ+NSAIの併用投与と比較して統計学的に有意な延長が認められた[13]。[7.1参照]

表2）国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH3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

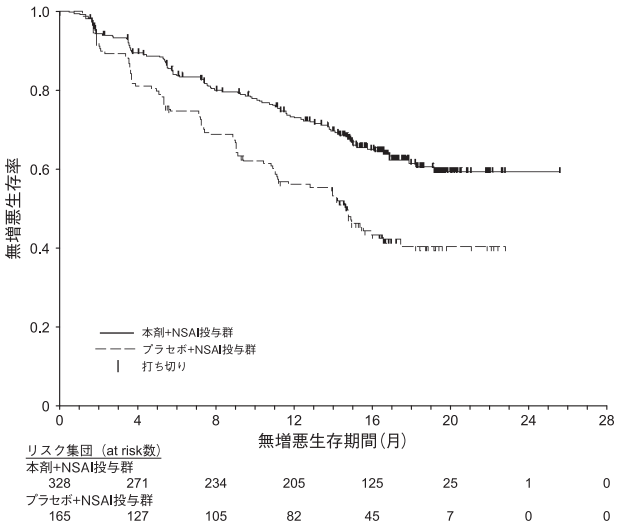


図2）無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（MONARCH3試験）

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（78.9%）、好中球減少症（39.1%）、疲労（31.8%）、悪心（30.3%）、貧血（24.2%）等であった。

〈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〉

17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験（monarchE試験）

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の乳癌の術後患者[注2] 5637例を対象に、本剤+内分泌療法と内分泌療法を比較する無作為化非盲検第III相国際共同試験を実施した。

本剤150mg（1日2回）は病態の悪化等が認められるまで最長24ヵ月間投与し、医師選択の標準的な内分泌療法剤（タモキシフェン、アロマ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投与）は5～10年間投与することとされ、再発又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

主要評価項目である治験責任医師判定による浸潤性疾患のない生存期間について、本剤+内分泌療法の併用投与（2808例、うち日本人181例）により、内分泌療法（2829例、うち日本人196例）と比較して統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比（95%信頼区間）:0.747（0.598-0.932）、p=0.00957（層別ログランク検定）、有意水準（両側）0.0264）[14]。（2020年3月16日データカットオフ）

再発高リスク[注3] の術後乳癌患者における浸潤性疾患のない生存期間は下表のとおりであった[15]。[5.2、7.1参照]

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

注3）再発高リスクの定義は、以下①又は②のいずれかの基準（monarchE試験コホート1の患者選択基準に相当）に該当することとする。
①病理検査で同側腋窩リンパ節の4個以上で転移陽性。
②病理検査で同側腋窩リンパ節の1～3個で転移陽性（術前薬物療法前の細胞診も可）、かつ原発腫瘍径5cm以上（術前薬物療法前の画像検査も可）又はModified Bloom-Richardson grading systemによる組織学的グレード3[16]。

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

	本剤+内分泌療法群	内分泌療法群
症例数（日本人症例数）	2555(169)	2565(175)
イベント発現例数	127	182
2年無浸潤疾患生存率 (95%信頼区間)	92.1 (90.3-93.6)	88.4 (86.2-90.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.714 (0.569-0.896)	

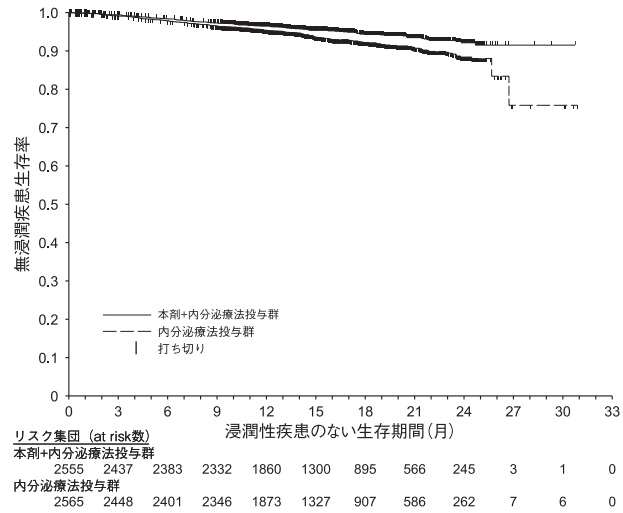


図3）再発高リスクの術後乳癌患者における浸潤性疾患のない生存期間のKaplan-Meier曲線（monarchE試験コホート1）

本剤が投与された2791例（日本人181例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（79.1%）、好中球減少症（42.6%）、白血球減少症（34.4%）、疲労（29.2%）、腹痛（27.6%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

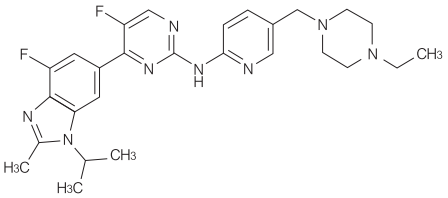
アベマシクリブはCDK4及び6に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害し、retinoblastoma（Rb）タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[17),18)]。

18.2 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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アベマシクリブ（Abemaciclib）[JAN]
化　学　名: *N*-{5-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine
分　子　式:$C_{27}H_{32}F_2N_8$
分　子　量:506.59
性　　状:白色～黄色の粉末である。
化学構造式:



融　　点:約176℃

21. 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。

22. 包装

〈ベージニオ錠50mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］
〈ベージニオ錠100mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］
〈ベージニオ錠150mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］

23. 主要文献

1）Fujiwara Y, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 78(2): 281-288
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I相試験(JPBA試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.6)
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(JPBS試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.2)
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(JPCC試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.3)
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(2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
6）社内資料: *In vitro* における代謝及び薬物相互作用の検討(2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
7）社内資料: アベマシクリブのマスバランス試験(JPBD試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.13)
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(JPBV試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.9)
9）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(JPBE試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.10)
10）社内資料: アベマシクリブとリファンピシンの相互作用(JPBF試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.11)
11）社内資料: アベマシクリブとメトホルミンの相互作用(JPCK試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.12)
12）Sledge GW, et al.: J. Clin. Oncol. 2017; 35(25): 2875-2884
13）Goetz MP, et al.: J. Clin. Oncol. 2017; 35(32): 3638-3646
*14）Johnston SRD, et al.: J. Clin. Oncol. 2020; 38(34): 3987-3998
*15）社内資料: 早期乳癌患者を対象としたアベマシクリブの無作為化非盲検第III相国際共同試験(monarchE試験)(2021年12月24日承認、審査報告書)
*16）Elston CW, Ellis IO.: Histopathology. 1991; 19(5): 403-410
17）Gelbert LM, et al.: Invest. New Drugs. 2014; 32(5): 825-837
18）Torres-Guzman R, et al.: Oncotarget. 2017; 8(41): 69493-69507

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 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

Ⓡ:登録商標

Pfizer

006

日本標準商品分類番号
874291

**2024年1月改訂（第3版）
*2023年10月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

劇薬、処方箋医薬品[注)]

抗悪性腫瘍剤（CDK4/6 阻害剤）
パルボシクリブ錠

イブランス®錠25mg
イブランス®錠125mg
IBRANCE® 25mg・125mg Tablets

	25mg	125mg
承認番号	30200AMX00033	30200AMX00034
販売開始	2020年7月	

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

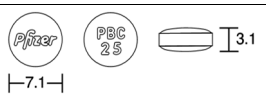
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イブランス錠25mg	イブランス錠125mg
有効成分	1錠中 パルボシクリブ　25mg	1錠中 パルボシクリブ　125mg
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色2号アルミニウムレーキ、黄色三二酸化鉄	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色2号アルミニウムレーキ、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
イブランス錠25mg		Pfizer PBC 25	淡緑色 フィルムコーティング錠
イブランス錠125mg		Pfizer PBC 125	淡紫色 フィルムコーティング錠

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして1日1回125mgを3週間連続して経口投与し、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

**7.1 併用する内分泌療法剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3参照]

7.2 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は投与を中止すること。なお、本剤は75mg/日未満に減量しないこと。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	125mg/日
一次減量	100mg/日
二次減量	75mg/日

好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節

副作用	処置
Grade1又は2	同一投与量を継続する。
Grade3	休薬し、1週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade2以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade3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Grade3の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
Grade3 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	Grade2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。
Grade4	Grade2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。

GradeはCTCAE ver. 4.0に準ずる。

非血液系の副作用に対する用量調節

副作用	処置
Grade1又は2	同一投与量を継続する。
Grade3以上 治療しても症状が継続する場合	Grade1以下又はGrade2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。

GradeはCTCAE ver. 4.0に準ずる。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[11.1.1参照]

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[1.2、9.1.1、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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。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。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、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。[9.5参照]

9.4.2 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（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。[15.2.1、15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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[1]。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 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。[16.4、16.7.3参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 コビシスタット、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 [16.7.1参照]	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の代謝活性を阻害するため、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 [16.7.2参照]	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 [16.7.3参照]	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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 骨髄抑制

好中球減少（81.4%）、白血球減少（46.9%）、貧血（23.6%）、血小板減少（20.0%）、発熱性好中球減少症（1.4%）等があらわれることがある。[8.1参照]

**11.1.2 間質性肺疾患（0.5%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[1.2、8.2、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

		20%以上	20%未満 10%以上	10%未満
***	皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥、手足症候群
	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
**	腎臓			腎機能障害（血中クレアチニン増加等）
**	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、上咽頭炎等）	無力症、発熱、AST増加、ALT増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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]。[9.4.2参照]

15.2.2 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[3]。[9.4.2参照]

15.2.3 ラットの2年間がん原性試験において、雄の30mg/kg/日群で中枢神経系に小膠細胞腫の発生率の増加が認められ、本試験の雄における無作用量は10mg/kg/日（AUCに基づくヒト曝露量の約2倍）であった[4]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

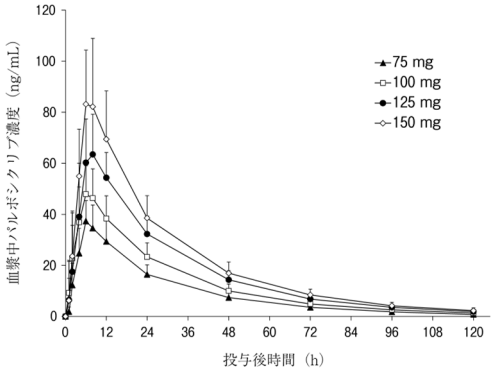
日本人健康成人14例にパルボシクリブ（カプセル剤）75、100、125及び150mg[注1)]を食後に単回投与したとき、投与後6時間でC_{max}に達した。消失半減期は約23時間であり、C_{max}及びAUC_{inf}は用量に比例して増加した[5]。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
75	11	37.34 (20)	1071 (24)	6.00 (6.00-8.02)	23.4 (16.1)
100	11	51.79 (18)	1487 (21)	6.00 (2.00-8.10)	23.5 (14.0)
125	11	65.16 (23)	2021 (20)	8.00 (4.02-12.0)	23.3 (13.2)
150	11	86.64 (26)	2497 (22)	6.05 (6.00-12.0)	23.4 (14.2)

N：4用量すべて投与完了した例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期
T_{max}は中央値（最小値、最大値）、それ以外は幾何平均値（幾何変動係数%）

単回投与時の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）



16.1.2 反復投与

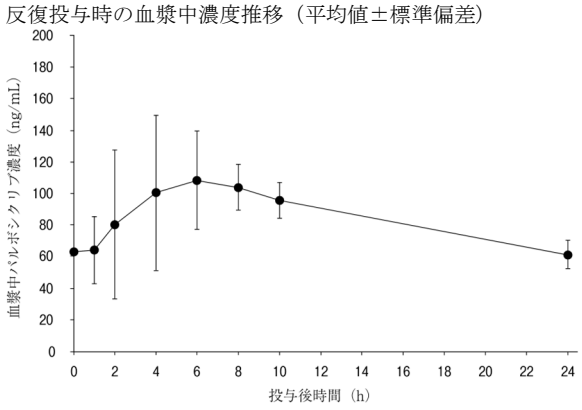
日本人進行乳癌患者6例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを食後に反復投与したときのサイクル1第15日（定常状態時）の薬物動態パラメータを以下に示す。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng・h/mL)	T_{max} (h)	C_{trough} (ng/mL)
125	6	124.7（26）	1979（16）	4.90 (2.00-8.20)	59.75 (38)

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{24h}：0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{trough}：トラフ血漿中濃度
C_{max}、C_{trough}及びAUC_{24h}は幾何平均値（変動係数%）、T_{max}は中央値（最小値、最大値）

反復投与時の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



日本人進行固形癌患者6例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時反復投与したときの累積係数は1.9であり、$t_{1/2}$から予測される値と一致した[6]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人14例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時単回経口投与及びパルボシクリブ50mg[注1)]を単回静脈内投与[注1)]したときの絶対的バイオアベイラビリティは46%であった[7]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人44例に本剤125mgを単回経口投与したとき、AUC_{last}及びC_{max}は、空腹時と比較して高脂肪食[注2)]後にそれぞれ23%及び26%増加し、中程度の脂肪食[注3)]後に単回経口投与したときのAUC_{last}及びC_{max}は、それぞれ9%及び10%増加した[8]（外国人データ）。

16.2.3 生物学的同等性

健康成人44例に本剤又はカプセル剤125mgを中程度の脂肪食[注3)]後に単回経口投与したとき、カプセル剤に対する本剤のAUC_{last}及びC_{max}の幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ0.992［0.964, 1.02］及び1.00［0.959, 1.05］であり、いずれも生物学的同等性の判定基準範囲内（0.8～1.25）であった[9]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人14例にパルボシクリブ50mg[注1)]を空腹時単回静脈内投与[注1)]したとき、分布容積の平均値（変動係数）は1008L（29%）であった。
癌患者にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時反復経口投与したときの定常状態時の見かけの分布容積(変動係数)は2583L(26%)であった。
*In vitro*試験より、パルボシクリブのヒト血漿蛋白結合率は約85%であり、蛋白結合率は500～5000ng/mLの範囲では薬物濃度に依存しなかった[10]（外国人データ）。

16.4 代謝

*In vitro*及び*in vivo*試験より、パルボシクリブはヒトにおいて主に肝代謝を受け、主にCYP3A及びSULT2A1により代謝されることが示された。*In vivo*試験より、ヒトにおける主な代謝経路は酸化及び硫酸抱合であり、マイナーな経路としてアシル化及びグルクロン酸抱合が認められた。
また、健康成人6例に^{14}Cで標識したパルボシクリブ125mgを空腹時単回経口投与したとき、ヒト血漿中では主に未変化体として存在し(血漿中総放射能の23.3%)、主要な代謝物はグルクロン酸抱合体（血漿中総放射能の14.8%）であった[11]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}Cで標識したパルボシクリブ125mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後15日までに投与放射能の91.6%が回収され、投与放射能の74.1%が糞中に、17.5%が尿中に排泄された。未変化体の糞中及び尿中への排泄率は投与量のそれぞれ2.3%及び6.9%であり、パルボシクリブは主に代謝物として排泄された[12]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

正常肝機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者28例に、パルボシクリブ（カプセル剤）75mg[注1)]を単回投与したときのパルボシクリブの非結合型濃度から求めたAUC_{inf}は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh分類A）では17%減少し、中等度（Child-Pugh分類B）及び重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ34%及び77%増加した。また、パルボシクリブの非結合型濃度から求めたC_{max}は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、それぞれ7%、38%及び72%増加した[13]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.6.2 腎機能障害患者

正常腎機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者31例に、パルボシクリブ（カプセル剤）125mgを単回投与したときのパルボシクリブのAUC_{inf}は、正常腎機能（クレアチニンクリアランス≥90mL/min）の被験者と比較して、軽度（60mL/min≤クレアチニンクリアランス<90mL/min）、中等度（30mL/min≤クレアチニンクリアランス<60mL/min）及び重度（クレアチニンクリアランス<30mL/min）の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ、39%、42%及び31%増加した。パルボシクリブのC_{max}は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ17%、12%及び15%増加した[14]（外国人データ）。なお、血液透析が必要な患者を対象とした試験は実施されていない。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人12例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを食後にイトラコナゾール（200mg 1日1回反復投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ87%及び34%増加した[15]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人15例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時にリファンピシン（600mg 1日1回反復投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ85%及び70%減少した[16]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ミダゾラム

健康成人26例にミダゾラム2mgを空腹時にパルボシクリブ(カプセル剤125mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、ミダゾラムのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ61%及び37%増加した[17](外国人データ)。[10.、10.2参照]

16.7.4 その他

(1) 健康成人14例にパルボシクリブ(カプセル剤)125mgを食後にモダフィニル(400mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ32%及び11%減少した[18](外国人データ)。

(2) 健康成人12例に本剤125mgを空腹時にラベプラゾール(40mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}は6%増加し、C_{max}は3%減少した[19](外国人データ)。

(3) 健康成人25例にパルボシクリブ(カプセル剤)125mgを空腹時にタモキシフェン(20mg 1日1回反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ13%及び20%増加した[20](外国人データ)。

(4) パルボシクリブは*in vitro*試験において、消化管のP-gp及びBCRP、並びにOCT1に対し阻害作用を示した[21]。

注1) 本剤の承認用法・用量は1日1回125mgを経口投与する。
注2) 総カロリー約800～1000kcalのうち脂質を約50%の割合で含む。
注3) 総カロリー約500～700kcalのうち脂質を約35%の割合で含む。

17. 臨床成績

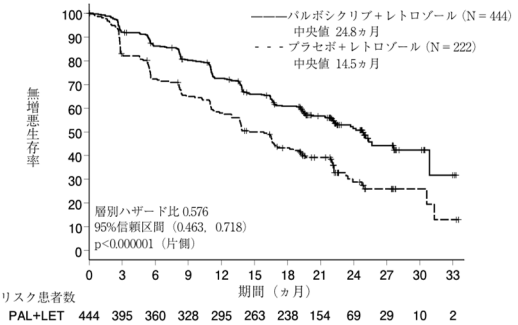
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

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666例(日本人46例を含む)を対象に、パルボシクリブ+レトロゾール併用投与とプラセボ+レトロゾール併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤125mgを1日1回3週間連続経口投与後1週間休薬し、レトロゾールは2.5mgを1日1回連続投与した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+レトロゾール群で24.8ヵ月、プラセボ+レトロゾール群で14.5ヵ月であり、ハザード比0.576(95%信頼区間:0.463,0.718;片側層別ログランク検定p<0.000001)でパルボシクリブ+レトロゾール群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた[22]。

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全解析対象集団)



LET:レトロゾール, PAL:パルボシクリブ, PCB:プラセボ

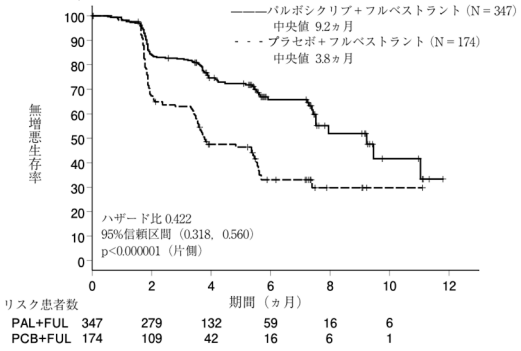
パルボシクリブ(カプセル剤)が投与された444例(日本人32例を含む)中428例(96.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症348例(78.4%)、白血球減少症171例(38.5%)、脱毛症140例(31.5%)、疲労134例(30.2%)、口内炎103例(23.2%)、悪心96例(21.6%)、関節痛87例(19.6%)、貧血85例(19.1%)、感染症85例(19.1%)、ほてり79例(17.8%)、下痢66例(14.9%)、血小板減少症65例(14.6%)、無力症55例(12.4%)、発疹48例(10.8%)等であった。[7.1参照]

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

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(閉経状態を問わない)521例(日本人35例を含む)を対象に、パルボシクリブ+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤125mgを1日1回3週間連続経口投与後1週間休薬し、フルベストラントは500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。

中間解析時点(2014年12月5日カットオフ)において主要評価項目である無増悪生存期間の顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+フルベストラント群で9.2ヵ月、プラセボ+フルベストラント群で3.8ヵ月であり、ハザード比0.422(95%信頼区間:0.318,0.560;片側層別ログランク検定p<0.000001)でパルボシクリブ+フルベストラント群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた[23]。

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全解析対象集団)



FUL:フルベストラント, PAL:パルボシクリブ, PCB:プラセボ

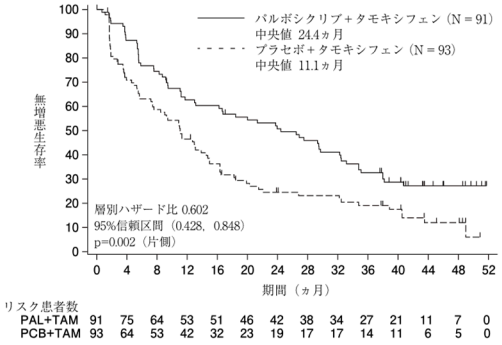
パルボシクリブ(カプセル剤)が投与された345例(日本人27例を含む)中325例(94.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症285例(82.6%)、白血球減少症198例(57.4%)、疲労114例(33.0%)、貧血96例(27.8%)、悪心87例(25.2%)、血小板減少症80例(23.2%)、口内炎70例(20.3%)、脱毛症57例(16.5%)、感染症50例(14.5%)、下痢45例(13.0%)、ほてり45例(13.0%)、発疹40例(11.6%)等であった(2016年2月26日カットオフ時点の集計)。[7.1参照]

**17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

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がない、又は進行乳癌に対する1レジメンの内分泌療法にて疾患進行が認められた手術不能又は再発乳癌患者(閉経状態を問わない)184例(日本人118例を含む)を対象に、パルボシクリブ+タモキシフェン併用投与とプラセボ+タモキシフェン併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を日本を含むアジアで実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤125mgを1日1回3週間連続経口投与後1週間休薬し、タモキシフェンは20mgを1日1回連続投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+タモキシフェン群で24.4ヵ月、プラセボ+タモキシフェン群で11.1ヵ月であり、ハザード比0.602(95%信頼区間:0.428,0.848;片側層別ログランク検定p=0.002)でパルボシクリブ+タモキシフェン群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた[24]。

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全解析対象集団）



PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，TAM：タモキシフェン

パルボシクリブ（カプセル剤）が投与された91例（日本人69例を含む）中87例（95.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症83例（91.2%）、白血球減少症44例（48.4%）、血小板減少症31例（34.1%）、口内炎30例（33.0%）、貧血27例（29.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加15例（16.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加14例（15.4%）、発疹14例（15.4%）等であった。[7.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4及び6に対して阻害活性を有する低分子化合物である。パルボシクリブは、CDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害し、網膜芽細胞腫（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ている[25)]。

18.2 抗腫瘍効果

パルボシクリブは、ヒト乳癌由来T47D及びMCF7細胞株の増殖を抑制した。また、ヒト乳癌由来ZR-75-1細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した[26)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：パルボシクリブ（Palbociclib）

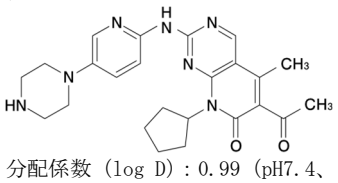
化学名：6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

分子式：$C_{24}H_{29}N_7O_2$

分子量：447.53

性状：パルボシクリブは黄色～橙色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、エタノール（99.5）及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



分配係数（log D）：0.99（pH7.4、1-オクタノール/水）

21. 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。

22. 包装

〈イブランス錠25mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

〈イブランス錠125mg〉

7錠［7錠（PTP）×1］

**23. 主要文献

1) 社内資料：ウサギにおける生殖発生毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.6） ［L20170116026］
2) 社内資料：ラット・イヌにおける反復投与毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.3及び2.6.6.9） ［L20170116031］
3) 社内資料：遺伝毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.4） ［L20170116033］
4) 社内資料：がん原性試験 ［L20191001002］
5) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） ［L20170116042］
6) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態（反復投与）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） ［L20170116041］
7) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2017年9月27日承認、CTD2.7.1.2） ［L20170116027］
8) 社内資料：食事の影響 ［L20191001003］
9) 社内資料：生物学的同等性 ［L20191001004］
10) 社内資料：分布（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.3） ［L20170116048］
11) 社内資料：代謝関連資料（2017年9月27日承認、CTD2.6.4.5） ［L20170116040］
12) 社内資料：排泄経路（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） ［L20170116043］
13) 社内資料：肝機能障害を有する被験者における薬物動態（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） ［L20170116034］
14) 社内資料：腎機能障害を有する被験者における薬物動態（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） ［L20170116038］
15) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） ［L20170116024］
16) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） ［L20170116032］
17) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） ［L20170116028］
18) 社内資料：モダフィニルとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） ［L20170116029］
19) 社内資料：制酸薬の影響 ［L20191002001］
20) 社内資料：タモキシフェンとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） ［L20170721009］
21) 社内資料：トランスポーター阻害能（2017年9月27日承認、CTD2.6.4.7） ［L20170116025］
22) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：PALOMA-2）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.20） ［L20170116035］
23) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：PALOMA-3）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.21） ［L20170116036］
24) Kogawa T, et al.：J Clin Oncol. 2023；41, no.17_suppl：LBA1068-LBA1068. doi：10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1068（乳癌：NCCH1607/PATHWAY）
25) 社内資料：薬効薬理試験　作用機序（*in vitro*）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2） ［L20170116047］
26) 社内資料：薬効薬理試験　抗腫瘍効果（*in vitro*）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2） ［L20170116045］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

2024年6月改訂（第3版、再審査結果）
＊2023年1月改訂（第2版）

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤
（mTOR阻害剤）
エベロリムス錠

アフィニトール®錠2.5mg
アフィニトール®錠5mg
AFINITOR® tablets

	2.5mg	5mg
承認番号	22400AMX01370000	22200AMX00246000
販売開始	2012年11月	2010年4月

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）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.3 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。［8.2、9.1.3、11.1.2参照］

1.4 本剤とアフィニ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。［7.5、7.8、16.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

2.3 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アフィニトール錠2.5mg	アフィニトール錠5mg
有効成分	1錠中エベロリムス2.5mg	1錠中エベロリムス5mg
添加剤	乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	アフィニトール錠2.5mg	アフィニトール錠5mg
性状	白色～微黄白色の素錠	
識別コード	NVR LCL	NVR 5
外形		
大きさ（約）	長径：10.1mm 短径：4.1mm 厚さ：2.9mm 質量：0.125g	長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g

4. 効能又は効果

○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○神経内分泌腫瘍
○手術不能又は再発乳癌
○結節性硬化症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.1 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。

5.2 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。

〈神経内分泌腫瘍〉

5.3 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.4 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。

5.5 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.6 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。

〈結節性硬化症〉

5.7 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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。

5.8 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

5.9 てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍〉

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〉

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。

®登録商標

〈結節性硬化症〉
成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
通常、エベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
上記以外の場合
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。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 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。[16.2.1、17.1.1-17.1.8参照]
7.2 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。[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード[注)]（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、酸素療法を要する）	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。
グレード4（生命を脅かす：人工呼吸を要する）	投与中止

注）NCI-CTCAE v.3.0

〈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〉
7.3 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。
〈手術不能又は再発乳癌〉
7.4 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。[17.1.4参照]
〈結節性硬化症〉
7.5 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから 2週間後を目安に血中トラフ濃度を測定すること。[1.4、16.1.2参照]
7.6 成人腎血管筋脂肪腫以外の場合は本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
7.7 成人腎血管筋脂肪腫の場合は必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
7.8 血中トラフ濃度は、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。[1.4、9.3、10.、16.6.3参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 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。
・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。
・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。
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。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1参照]
8.2 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。[1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]
8.3 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、BUN等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。[11.1.3参照]
8.4 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。[11.1.4参照]
8.5 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。[11.1.5参照]
8.6 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すること。[11.1.16参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。[1.2、7.2、8.1、11.1.1参照]
9.1.2 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。[8.2、11.1.2参照]
9.1.3 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者
免疫抑制により肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがある。また、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。[1.3、8.2、11.1.2参照]
9.3 肝機能障害患者
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、結節性硬化症患者では、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[7.8、16.6.2参照]
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、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。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）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。[2.2、9.4参照]
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。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。
9.7 小児等
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、手術不能又は再発乳癌〉
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈結節性硬化症〉
9.7.2 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 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、必ず本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。[7.8、16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、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）[2.3参照]	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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ると考えられる。
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 プレドニゾロン等	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ると考えられる。
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等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル 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 ホスアンプレナビル リトナビル等	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。	
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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（11.6%）

間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、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。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、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。[1.2、7.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 感染症（28.9%）

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。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。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。[1.3、8.2、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.3 腎不全（0.9%）

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。[8.3参照]

11.1.4 高血糖（8.6%）、**糖尿病の発症又は増悪**（2.7%）

[8.4参照]

11.1.5 貧血（14.1%）、**ヘモグロビン減少**（2.1%）、**白血球減少**（4.9%）、**リンパ球減少**（3.8%）、**好中球減少**（6.7%）、**血小板減少**（8.6%）

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。[8.5参照]

11.1.6 口内炎（62.1%）

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。

11.1.7 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。

11.1.8 急性呼吸窮迫症候群（0.1%）

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。

11.1.9 肺塞栓症（0.3%）、**深部静脈血栓症**（0.2%）

11.1.10 悪性腫瘍（二次発癌）（0.1%未満）

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。

11.1.11 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%）、瘢痕ヘルニア（頻度不明）、創離開（0.1%未満）等の合併症があらわれることがある。

11.1.12 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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。

11.1.13 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.14 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。

11.1.15 肺胞蛋白症（頻度不明）

11.1.16 心嚢液貯留（0.3%）

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
代謝・栄養	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、低比重リポ蛋白（LDL）増加	鉄欠乏、低血糖症	血中カリウム増加
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	—
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	—
消化器	下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃腸潰瘍、嚥下障害、胃炎	—
肝臓	—	AST、ALT、γ-GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加	—
皮膚	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	白血球破砕性血管炎
筋骨格系	—	関節痛	—	—
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	—	不規則月経、無月経	月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下（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、無精子症	—
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	—
その他	—	LDH増加、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）注)	血中フィブリノーゲン減少、高クレアチン血症、APTT延長、血中アルブミン減少	血中IgG減少

注）出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

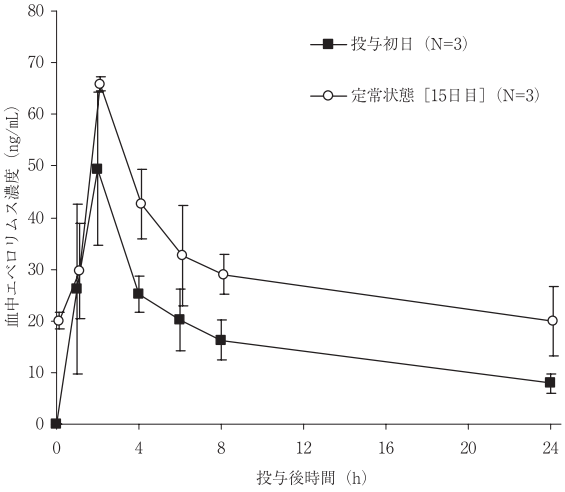
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mg[注1)]を1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1～2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態（投与開始15日目）におけるCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態の$AUC_{0\text{-}24h}$比から計算した累積率は1.6～2.6であった[1)]。

注1）本剤の承認された用量は10mg又は3.0mg/m^{2}を1日1回である。



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

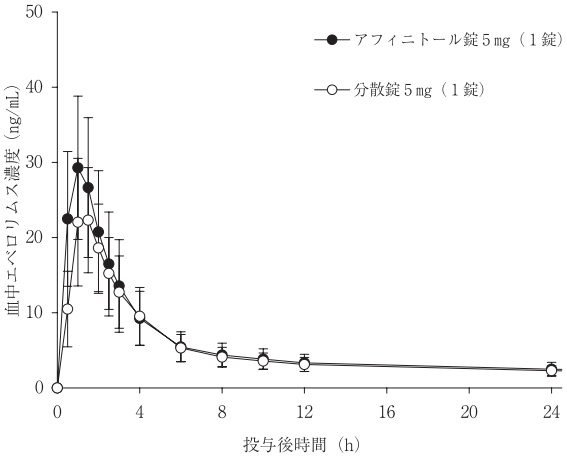
	薬物動態パラメータ	投与量 2.5mg（N=3）	5mg（N=3）	10mg（N=3）
投与初日	Tmax（h）	1.98（0.98～2.00）	1.00（1.00～1.95）	2.00（1.92～2.00）
	Cmax（ng/mL）	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態（Day 15）	Tmax（h）	1.92（1.00～1.98）	1.98（1.93～1.98）	2.02（2.00～2.20）
	Cmax（ng/mL）	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	134±24.1	543±189	711±113

Tmaxは中央値（最小値～最大値）、他は平均値±標準偏差

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したとき、2～48週における投与2時間後の血中濃度の中央値は29.1～41.5ng/mL、血中トラフ濃度の中央値は6.6～7.8ng/mLであった[2)]。

16.1.2 本剤（アフィニトール錠）と分散錠の比較

外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mg（国内における承認規格は2及び3mgである。）を単回経口投与した結果、$AUC_{0\text{-}144h}$の幾何平均比の90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内であったが、分散錠の$AUC_{0\text{-}144h}$は10%低く、Cmaxは20%低かった[3)]。[1.4、7.5参照]



外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニトール錠（N=53）	分散錠（N=53）	幾何平均比※（90%信頼区間）
Cmax（ng/mL）	32.0	25.8	0.80（0.75,0.86）
$AUC_{0\text{-}144h}$（ng・h/mL）	238.3	214.3	0.90（0.85,0.95）

数値は幾何平均値
※アフィニトール錠に対する分散錠の幾何平均比

16.1.3 臨床試験錠1mgと本剤の比較

外国人健康成人に臨床試験錠1mg又は本剤5mgを単回経口投与した結果、臨床試験錠の$AUC_{0\text{-}144h}$は8%高く、Cmaxは48%高かった[4]。

外国人健康成人に臨床試験錠1mg（×5錠）又は本剤5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	臨床試験錠（N=22）	本剤（N=22）	幾何平均比※（90%信頼区間）
Cmax（ng/mL）	42.3	28.7	1.48（1.35,1.62）
$AUC_{0\text{-}144h}$（ng・h/mL）	250	231	1.08（1.01,1.16）

数値は幾何平均値
※本剤に対する臨床試験錠の幾何平均比

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、Cmaxは54%低下し、$AUC_{0\text{-}inf}$は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、$AUC_{0\text{-}inf}$は32%低下した。$T_{1/2}$は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった[5]。［7.1参照］

16.3 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した（*in vitro*）[6]。本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。外国人健康成人及び中等度の肝機能障害を有する外国人被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった[7]。

16.4 代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される（*in vitro*）[8]。外国人腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラクトンの加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された[9]。［10.参照］

16.5 排泄

外国人腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった[9]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

外国人固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス（25～178mL/min）は本剤の見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された[10]。

16.6.2 肝機能障害

外国人成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したときの$AUC_{0\text{-}inf}$は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった[11]。

小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。［9.3参照］

16.6.3 小児での薬物動態

(1) 外国人小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者（3～17歳）に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量（1.5～14.6mg/m^2）と血中トラフ濃度（0.5～20.8ng/mL）の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された[12]。［7.8参照］

(2) 小児を含む結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者（2～57歳）にアフィニトール分散錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量で標準化した血中トラフ濃度は、高年齢層（12歳以上）の小児に比べて低年齢層（12歳未満）の方が低かったことから、体表面積あたりのクリアランスは低年齢層の方が高年齢層より高いことが示唆された[13]。［7.8参照］

16.6.4 高齢者での薬物動態

外国人固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢（27～85歳）は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された[10]。

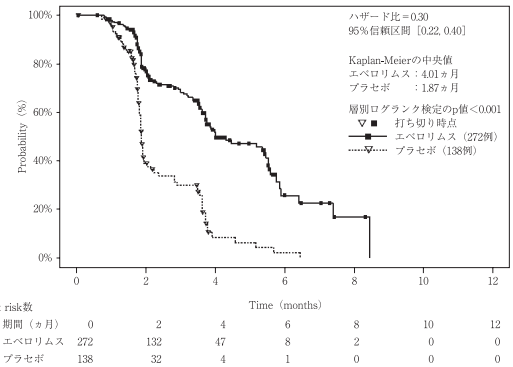
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

＊17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時に連日経口投与を行った。合計410例（日本人患者18例を含む。組織分類は淡明細胞癌が95.9%）がエベロリムス群（272例）又はプラセボ群（138例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間（PFS；中央値）は、エベロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.22～0.40；MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定 p<0.001）（第2回中間解析時のデータ：2007年10月カットオフ）[14]。



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12
エベロリムス	272	132	47	8	2	0	0
プラセボ	138	32	4	1	0	0	0

独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

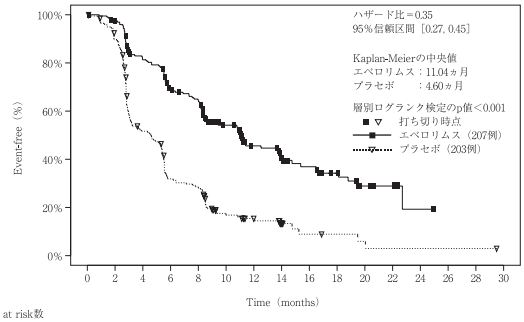
副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で88.1%（339/385例、日本人24例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）43.4%（167例）、発疹28.3%（109例）、貧血26.8%（103例）、疲労25.2%（97例）、下痢22.3%（86例）、無力症21.0%（81例）、高コレステロール血症19.2%（74例）、粘膜の炎症19.0%（73例）、食欲減退18.7%（72例）、悪心17.7%（68例）、高トリグリセリド血症15.8%（61例）、感染症15.1%（58例）、嘔吐14.3%（55例）、末梢性浮腫14.3%（55例）、咳嗽13.5%（52例）、そう痒症12.7%（49例）、皮膚乾燥11.9%（46例）、間質性肺疾患11.9%（46例）、鼻出血11.4%（44例）、味覚異常10.6%（41例）、呼吸困難10.4%（40例）等であった（2012年3月カットオフ）。[7.1参照]

〈神経内分泌腫瘍〉

＊17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界18ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

切除不能または転移性の膵神経内分泌腫瘍患者（低分化型を除く）を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計410例（日本人患者40例を含む）がエベロリムス群（207例）又はプラセボ群（203例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.35、95%信頼区間 0.27～0.45；前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001）（最終主要解析時データ：2010年2月カットオフ）[15]。



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
エベロリムス	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
プラセボ	203	177	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

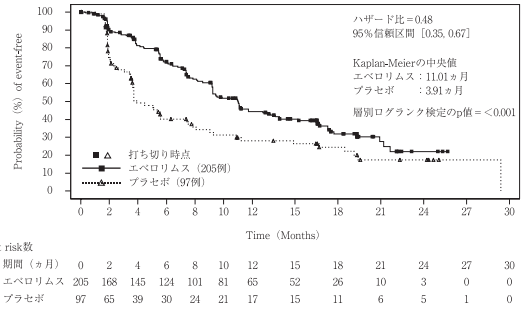
治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で95.7%（360/376例、日本人39例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）65.4%（246例）、発疹47.3%（178例）、下痢33.0%（124例）、疲労29.5%（111例）、感染症29.3%（110例）、食欲減退21.0%（79例）、悪心20.2%（76例）、末梢性浮腫19.1%（72例）、味覚異常19.1%（72例）、貧血18.4%（69例）、体重減少17.0%（64例）、高血糖16.8%（63例）、そう痒症16.5%（62例）、鼻出血15.7%（59例）、頭痛15.7%（59例）、間質性肺疾患14.4%（54例）、血小板減少14.4%（54例）、嘔吐14.1%（53例）、無力症13.3%（50例）、爪の障害12.8%（48例）、発熱10.9%（41例）、皮膚乾燥10.9%（41例）、好中球減少10.9%（41例）、咳嗽10.4%（39例）、高コレステロール血症10.4%（39例）等であった（2014年3月カットオフ）。[7.1参照]

17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する内分泌症状がない、消化管又は肺を原発部位とする高分化型の切除不能または転移性の神経内分泌腫瘍患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計302例（日本人患者11例を含む）がエベロリムス群（205例）又はプラセボ群（97例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.01ヵ月、プラセボ群3.91ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.48、95%信頼区間 0.35～0.67；ソマトスタチンアナログによる前治療の有無、原発腫瘍部位、及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001）[16]。



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
エベロリムス	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
プラセボ	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

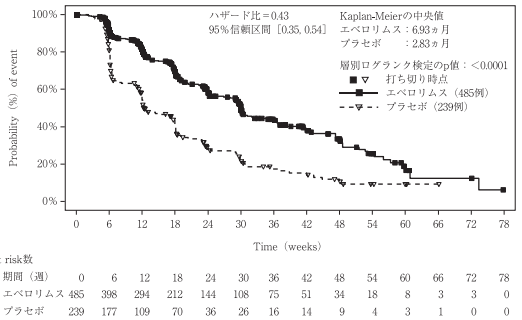
独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、エベロリムス群で95.5%（193/202例、日本人7例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）62.9%（127例）、下痢31.2%（63例）、疲労30.7%（62例）、感染症29.7%（60例）、発疹27.2%（55例）、末梢性浮腫25.7%（52例）、悪心17.3%（35例）、無力症16.3%（33例）、貧血16.3%（33例）、食欲減退15.8%（32例）、間質性肺疾患15.8%（32例）、味覚異常14.9%（30例）、咳嗽12.9%（26例）、そう痒症12.9%（26例）、発熱10.9%（22例）、高血糖10.4%（21例）、呼吸困難10.4%（21例）等であった（最終主要解析時データ：2014年11月カットオフ）。[7.1参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界24ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

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に、エキセメスタンの併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを食後に連日経口投与を行った。合計724例（日本人106例を含む）がエベロリムス群（485例）又はプラセボ群（239例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群6.93ヵ月、プラセボ群2.83ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.43、95%信頼区間 0.35～0.54；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 p<0.0001）（中間解析時のデータ：2011年2月カットオフ）。



at risk数

期間（週）	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
エベロリムス	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
プラセボ	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副次評価項目である全生存期間（OS；中央値）は、エベロリムス群30.98ヵ月、プラセボ群26.55ヵ月であった（ハザード比 0.89、95%信頼区間0.73～1.10；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子と

した層別ログランク検定 p=0.1426）（OSの最終解析時のデータ：2013年10月カットオフ）[17]。

副作用発現頻度は、エベロリムス群で96.7%（466/482例、日本人71例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.0%（318例）、発疹34.6%（167例）、疲労24.5%（118例）、間質性肺疾患21.2%（102例）、食欲減退20.1%（97例）、下痢20.1%（97例）、味覚異常19.3%（93例）、感染症18.9%（91例）、悪心18.5%（89例）、体重減少14.9%（72例）、血小板減少13.7%（66例）、貧血12.0%（58例）、鼻出血11.6%（56例）、高血糖11.4%（55例）、AST増加10.8%（52例）、咳嗽10.6%（51例）、呼吸困難10.6%（51例）、ALT増加10.4%（50例）、そう痒症10.0%（48例）、頭痛10.0%（48例）等であった（2014年12月カットオフ）。[7.1、7.4参照]

〈結節性硬化症〉

＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界11ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径3cm以上の腎血管筋脂肪腫患者[注1)]を対象に、プラセボを対照群として本剤10mgを食直後に連日経口投与を行った。

合計118例（日本人患者10例を含む）がエベロリムス群（79例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は31.0（範囲：18.0～61.0）歳であった。主要評価項目である腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001）（盲検期最終解析時データ：2011年6月カットオフ）[2]。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で99.1%（111/112例、日本人10例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）70.5%（79例）、感染症57.1%（64例）、高コレステロール血症30.4%（34例）、ざ瘡25.9%（29例）、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）20.5%（23例）、無月経16.1%（18例）、疲労15.2%（17例）、白血球減少15.2%（17例）、高脂血症13.4%（15例）、低リン酸血症13.4%（15例）、下痢12.5%（14例）、悪心11.6%（13例）、末梢性浮腫11.6%（13例）、不規則月経11.6%（13例）、頭痛10.7%（12例）、血中コレステロール増加10.7%（12例）等であった（2015年2月カットオフ）。[7.1参照]

注1）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

17.1.6 海外第Ⅱ相臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験）

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に、本剤（開始用量3.0mg/m^{2}の1日1回又は隔日投与、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した（投与量範囲1.25～17.5mg/日）。

合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3～34）歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74（範囲：0.49～14.23）cm^{3}であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93（範囲：0.31～7.98）cm^{3}であり、中央値で0.80（範囲：0.06～6.25）cm^{3}の有意な縮小が認められた（片側Wilcoxon signed rank検定 p<0.001）（2010年12月カットオフ）[12]。

副作用発現頻度は、エベロリムス群で100%（28/28例）であった。主な副作用は、感染症100%（28例）、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）92.9%（26例）、ざ瘡28.6%（8例）、発熱28.6%（8例）、ざ瘡様皮膚炎25.0%（7例）、下痢21.4%（6例）、高トリグリセリド血症17.9%（5例）、血中コレステロール増加14.3%（4例）、血中トリグリセリド増加14.3%（4例）、咳嗽14.3%（4例）、蛋白尿14.3%（4例）、好中球減少10.7%（3例）、鼻漏10.7%（3例）等であった（2014年1月カットオフ）。[7.1参照]

＊17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験（世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）（参考）

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg[注2)]（開始用量4.5mg/m^2/日[注3)]、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を食直後に連日経口投与を行った（投与量範囲 1～22mg/日）。

合計117例がエベロリムス群（78例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5（範囲：0.8～26.6）歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001）（盲検期最終解析時データ：2011年3月カットオフ）[18]。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で89.2%（99/111例）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.7%（74例）、感染症46.8%（52例）、好中球減少14.4%（16例）、高コレステロール血症11.7%（13例）、血中コレステロール増加11.7%（13例）、発熱10.8%（12例）等であった（2014年10月カットオフ）。[7.1参照]

注2）臨床試験錠1mgとアフィニトール錠の薬物動態に関しては「16. 薬物動態」の項参照

注3）本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m^{2}である。

＊17.1.8 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験）（参考）

抗てんかん薬の単剤又は併用による2種類以上のレジメンで十分な発作抑制効果が得られない結節性硬化症に伴うてんかん部分発作[注4)]患者を対象に、プラセボを対照群として、1～3種類の抗てんかん薬の併用下で、アフィニトール分散錠[注5)]を年齢とCYP3A4又はPgp誘導剤の併用の有無に応じた用量（10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：9.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：8.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：5.0mg/m^2/日、10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：6.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：5.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：3.0mg/m^2/日）[注6)]で投与開始し、以後は血中トラフ濃度を測定し低トラフ群では3～7ng/mL、高トラフ群では9～15ng/mLを目標に投与量を調節した[注7)]。アフィニトール分散錠又はプラセボは朝食後に連日経口投与を行った（投与量範囲：低トラフ群2～14mg/日、高トラフ群2～32mg/日）。

合計366例（日本人患者35例を含む）がエベロリムス群（低トラフ群：117例、高トラフ群：130例）又はプラセボ群（119例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は10.1（範囲：2.2～56.3）歳であった。主要評価項目である50%Responder rate（てんかん部分発作の発現頻度がベースラインから50%以上減少した被験者の割合）は、エベロリムス低トラフ群で28.2%、高トラフ群で40.0%、プラセボ群で15.1%であり、プラセボ群と比較していずれのエベロリムス群でも有意に高かった（無作為化時の年齢により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定、低トラフ群p=0.008、高トラフ群p<0.001）（2015年10月カットオフ）。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で87.0%（314/361例、日本人35例を含む）であった。主な副作用

は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.5%（240例）、感染症36.3%（131例）、下痢11.1%（40例）、発熱11.1%（40例）等であった（2017年10月カットオフ）[13]。［7.1参照］

注4）本試験では運動要素が認められる発作は、発作時脳波によりその発作型が一次性全般発作であることが示される場合を除き、すべて部分発作とみなすこととした。

注5）本試験で使用されたアフィニトール分散錠とアフィニトール錠の生物学的同等性は示されていない。

注6）本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m^{2}である。

注7）本剤の推奨される目標血中トラフ濃度は、5～15ng/mLである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP（FK506 binding protein）12に結合した[19]。エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。エベロリムスを投与された担癌マウス[20]及び担癌ラット[21]の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された[21]。

18.2 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した[22～27]。また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス[28～40]、同系腫瘍移植マウス[41]及び同系腫瘍移植ラット[21,42]の腫瘍増殖を抑制した。

18.3 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子（VEGF）及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した[43]。また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した[41]。*In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンバー内の血管新生を阻害した[44]。B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロリムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた[41]。

18.4 *TSC*遺伝子欠損マウスに対する作用

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis（*TSC*）遺伝子のうち、*TSC1*遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた[45]。また、エベロリムスは、*TSC2*遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した[46]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エベロリムス（Everolimus）

化学名

(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-Dihydroxy-12-{(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl}-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式

$C_{53}H_{83}NO_{14}$

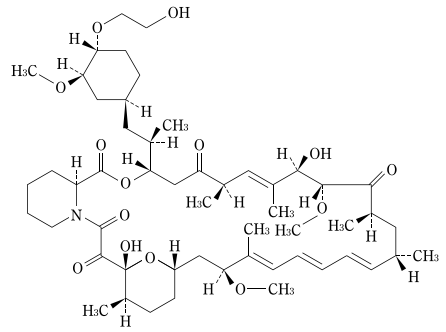
分子量

958.22

性状

白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



20．取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。

22．包装

〈アフィニトール錠2.5mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

〈アフィニトール錠5mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

23．主要文献

1）Okamoto，I．et al．：Jpn．J．Clin．Oncol．2010; 40（1）：17-23 ［20097220］

2）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2302試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190281］

3）社内資料：アフィニトール錠5mgと分散錠の生物学的同等性（2012年12月25日承認、CTD2.7.1.2）［20125987］

4）社内資料：臨床試験錠1mgとアフィニトール錠5mgの相対バイオアベイラビリティ（X2113試験）［20155535］

5）社内資料：食事の影響（2120試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.1.2） ［20100155］

6）社内資料：［3H］-エベロリムスの血中分布に関する検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20070985］

7）Kovarik，J．M．et al．：Clin．Pharmacol．Ther．2001; 70（5），425-430 ［20070575］

8）社内資料：*In vitro*代謝（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20100156］

9）社内資料：維持期腎移植患者における［14C］-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20070986］

10）社内資料：母集団薬物動態解析（固形癌患者対象試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20100157］

11）社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響（2012年12月25日承認、CTD2.7.2.1）［20116501］

12）社内資料：海外臨床試験の結果（C2485試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190282］

13）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2304試験） ［20190284］

14）社内資料：国際共同臨床試験の結果（2240試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.3.3） ［20100158］

15）社内資料：国際共同臨床試験の結果（2324試験） ［20116502］

16）社内資料：国際共同臨床試験の結果（T2302試験） ［20160606］

17）社内資料：国際共同臨床試験の結果（Y2301試験） ［20140917］

18）社内資料：海外臨床試験の結果（M2301試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190283］

19）社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2） ［20100174］

20）社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2） ［20100175］

21）Boulay，A．et al．：Cancer Res．2004；64（1）：252-261 ［20097365］

22）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（腫瘍細胞株のパネル）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100159］
23）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（乳癌，非小細胞肺癌，腎癌細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100160］
24）Missiaglia，E．et al．：J.Clin.Oncol．2010; 28（2）：245-255［20116640］
25）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株）［20116503］
26）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）［20140918］
27）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（アロマターゼ阻害剤併用試験・エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）［20140919］
28）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵臓癌細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100161］
29）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB31細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100162］
30）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（大腸癌HCT116細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100163］
31）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌A549細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100164］
32）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H596細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100165］
33）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H520細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100166］
34）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB-8511細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100167］
35）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腫瘍組織）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100168］
36）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腎細胞癌組織）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100169］
37）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（腎癌Caki-1細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100170］
38）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株）［20116504］
39）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株）［20116505］
40）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）［20140920］
41）Lane，H．A．et al．：Clin．Cancer Res．2009; 15（5）：1612-1622［20097364］
42）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（下垂体癌GH3細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100171］
43）社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100172］
44）社内資料：*In vivo*血管新生阻害作用（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100173］
45）Meikle，L．et al．：J．Neurosci．2008; 28（21）：5422-5432［20125988］
46）Pollizzi，K．et al．：Mol．Cancer 2009; 8: 38［20125989］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

（23）

＊＊2022年9月改訂（第2版、効能変更）
＊2022年2月改訂（第1版、効能変更、用法及び用量変更）

貯法：室温保存

有効期間：3年

＊日本標準商品分類番号
874291, 872529

承認番号	21800AMY10006000
販売開始	2006年5月

アロマターゼ阻害剤
レトロゾール錠

フェマーラ®錠2.5mg
Femara® Tablets 2.5mg

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）

NOVARTIS

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5参照］
2.2 授乳婦［9.6参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
＊＊**〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉**
2.4 活動性の血栓塞栓性疾患の患者［症状が悪化するおそれがある。］［9.1.1、11.1.5参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	フェマーラ錠2.5mg
有効成分	1錠中レトロゾールとして2.5mg
添加剤	乳糖、トウモロコシデンプン、セルロース、無水ケイ酸、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

＊＊**3.2 製剤の性状**

販売名	フェマーラ錠2.5mg		
性状	帯赤黄色のフィルムコーティング錠		
外形			
識別コード	CG FV		
大きさ（約）	直径：6.2mm　厚さ：3.2mm　質量：0.10g		

4．効能又は効果
○閉経後乳癌
＊**○生殖補助医療における調節卵巣刺激**
＊＊**○多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発**
＊＊**○原因不明不妊における排卵誘発**

＊5．効能又は効果に関連する注意
＊＊**〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉**
5.1 本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適当な場合には本剤を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。

6．用法及び用量
〈閉経後乳癌〉
通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。
＊＊**〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉**
通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

＊＊**7．用法及び用量に関連する注意**
〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉
7.1 本剤を用いた周期を繰り返し行っても十分な効果が得られない場合には、患者の年齢等も考慮し、漫然と本剤を用いた周期を繰り返すのではなく、生殖補助医療を含め他の適切な治療を考慮すること。

8．重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 疲労、めまい、まれに傾眠が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
〈閉経後乳癌〉
8.2 本剤の投与によって、骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなるので、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい。
＊**8.3** 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
＊**8.4** 本剤はアロマターゼを阻害することにより治療効果を発揮するものであり、活発な卵巣機能を有する閉経前乳癌の患者ではアロマターゼを阻害する効果は不十分であると予想されること、並びに閉経前乳癌の患者では使用経験がないことを考慮して、閉経前乳癌の患者に対し使用しないこと。
＊＊**〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉**
＊**8.5** 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
＊＊**8.6** 本剤を用いた不妊治療により、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、本剤の5日間の投与終了後も含め少なくとも当該不妊治療期間中は、以下のモニタリングを実施し、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には適切な処置を行うこと。［8.7、9.1.1、11.1.5参照］
・患者の自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）
・急激な体重増加
・超音波検査等による卵巣腫大
＊＊**8.7** 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。［8.6、9.1.1、11.1.5参照］
・卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発に本剤を用いた場合、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
＊＊**9.1 合併症・既往歴等のある患者**
9.1.1 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる患者
本剤を用いた不妊治療を行う場合、本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。［2.4、8.6、8.7、11.1.5参照］
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎障害患者
重度の腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

®登録商標

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

＊9.4 生殖能を有する者

＊＊〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。[2.1、9.5参照]

・本剤投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること。

・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発においては、患者に、本剤投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵の有無を観察すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。海外において、適応外として妊娠前及び妊娠中に本剤を投与された患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。動物実験（ラット）においては、胎児死亡及び催奇形性（ドーム状頭部及び椎体癒合）並びに分娩障害が観察されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。[2.1、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性へは投与しないこと。やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。また、動物実験（ラット）で授乳期に本剤を母動物に投与した場合、雄の出生児の生殖能の低下が観察されている。[2.2参照]

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2A6で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。CYP3A4及びCYP2A6活性を阻害する薬剤、又はCYP3A4及びCYP2A6によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤は、CYP2A6の阻害作用を有することから、本酵素で代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2A6を阻害する薬剤 メトキサレン等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	メトキサレン等の薬剤はCYP2A6活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4を阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等）等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	アゾール系抗真菌剤等の薬剤はCYP3A4活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4を誘導する薬剤 タモキシフェン リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 本剤とタモキシフェンの反復併用投与により、本剤のAUCが約40%低下したとの報告がある[1]。 ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	これらの薬剤はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進する。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症、塞栓症（いずれも頻度不明）

肺塞栓症、脳梗塞、動脈血栓症、血栓性静脈炎、心筋梗塞があらわれることがある。

11.1.2 心不全、狭心症（いずれも頻度不明）

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

＊＊11.1.5 卵巣過剰刺激症候群（頻度不明）

本剤を用いた不妊治療により、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巣破裂、卵巣茎捻転、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症、肺水腫、腎不全等が認められることもある。本剤投与後に卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、重症度に応じて適切な処置を行うこと。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、入院させて適切な処置を行うこと。[2.4、8.6、8.7、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液系障害	—	白血球数減少、リンパ球数減少、好塩基球数増加、単球数減少	血小板増加、白血球分画異常
代謝及び栄養障害	血中コレステロール増加	食欲不振、体重増加	高カルシウム血症、アルブミン・グロブリン比減少、血中コレステロール減少、血中カリウム減少、低蛋白血症、血中クロール増加、食欲亢進、体重減少
精神障害	—	—	易興奮性、うつ病、不安、不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚障害	注意力障害、傾眠、しびれ感、回転性めまい、記憶障害、異常感覚
眼障害	—	—	白内障、眼刺激、霧視
耳及び迷路障害	—	耳鳴	—
心臓障害	—	動悸	頻脈
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、潮紅
呼吸器系障害	—	—	喉頭痛、呼吸困難
胃腸障害	—	悪心、嘔吐、消化不良、歯痛、口内炎	上腹部痛、軟便、便秘、腹痛、腹部膨満、下痢
肝・胆道系障害	AST増加、ALT増加、ALP増加	γ-GTP増加、LDH増加	血中ビリルビン増加
皮膚障害	—	そう痒症、発疹、多汗、湿疹、脱毛症	冷汗、局所性表皮剥脱、皮膚乾燥、蕁麻疹
筋骨格系障害	関節痛	筋痛、関節硬直、背部痛、関節炎	骨痛、骨折、骨粗鬆症
腎及び尿路障害	—	尿蛋白陽性	頻尿、尿路感染、BUN増加
＊＊生殖系及び乳房障害	—	乳房痛、腟出血、腟分泌物	腟乾燥
全身障害	—	疲労、けん怠感、口渇、胸痛、上肢浮腫、全身浮腫	熱感、脱力、発熱、粘膜乾燥、腫瘍疼痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

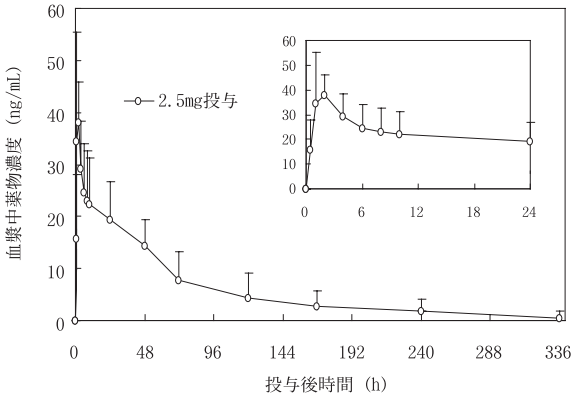
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

閉経後健康女性（12例）にレトロゾール2.5mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中濃度は以下のように推移した[2]。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1.5±0.6	43.2±16.1	2,066±1,147	68.6±36.7

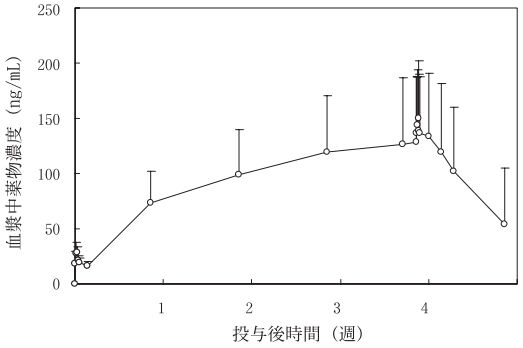
平均値±標準偏差



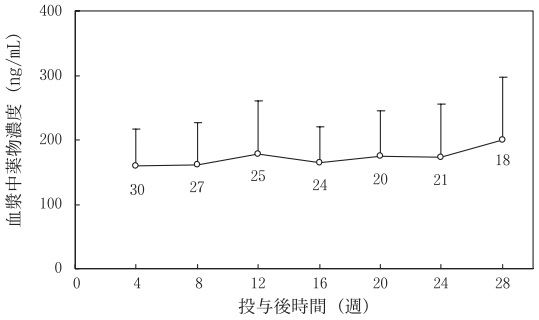
16.1.2 反復投与

閉経後健康女性（10例）に、レトロゾール2.5mgを1日1回、反復投与したときの血漿中薬物濃度は、投与回数が増えるにしたがって徐々に上昇し、投与4週間でほぼ一定値に近づいた。初回投与に対する4週後投与のAUC0-24比（累積係数）は7.2であった[3]。

また、閉経後乳癌女性患者（31例）にレトロゾール2.5mgを1日1回反復経口投与したときの血漿中トラフ濃度は、投与4週目以降ほぼ一定値で推移し、定常状態であると考えられた[4]。



閉経後健康女性（10例）にレトロゾール2.5mgを4週間反復経口投与したときの血漿中薬物濃度の推移（平均値＋標準偏差）



閉経後乳癌患者（31例）にレトロゾール2.5mgを反復投与したときの血漿中トラフ濃度の推移（平均値＋標準偏差、例数は図中に表示）

16.2 吸収

閉経後健康女性（12例）にレトロゾール2.5mgを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティーは約100%であった[5]（外国人のデータ）。

16.3 分布

ヒトにおけるレトロゾールの血清蛋白結合率は約60%であり（*in vitro*）、主な結合蛋白はアルブミンである[6]。

16.4 代謝

レトロゾールは薬理学的に不活性のカルビノール体に代謝された後に、グルクロン酸抱合体として主に腎臓から排泄される。

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、レトロゾールは薬物代謝酵素CYP3A4、CYP2A6によって代謝されることが示唆されている。また、各CYP分子種に対するレトロゾールの阻害効果を検討した結果、CYP2A6及びCYP2C19に対するKi値はそれぞれ0.12μmol/L及び8.5μmol/Lであった[7,8]。

16.5 排泄

閉経後健康女性（6例）に［^{14}C］レトロゾール2.5mgを単回経口投与したとき、投与後336時間までに投与量の88.2%が尿中に、3.8%が糞中に排泄された。また、尿中から回収された放射能のうち、約6%が未変化体、約75%がカルビノール体のβ-0-グルクロン酸抱合体であった[9]（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

軽度及び中等度の肝機能障害者（閉経後女性（7例）、Child-Pugh分類でグレードA及びB）にレトロゾール2.5mgを単回経口投与したときのAUCは、健康者（4例）と比較していずれも有意な増加はみられなかった。一方、重度の肝機能障害者（同（8例）グレードC）でのAUCは、健康者（8例）に比較して約2倍であった[10,11]（外国人のデータ）。[9.3.1参照]

16.6.2 CYP2A6遺伝多型

閉経後乳癌患者にレトロゾール2.5mgを1日1回反復経口投与したとき、薬物代謝酵素CYP2A6の欠損あるいは活性低下を引き起こす遺伝子型（*CYP2A6*4*、*CYP2A6*7*、*CYP2A6*9*、*CYP2A6*10*）同士の組み合わせを有する群（SM群）、野生型遺伝子である*CYP2A6*1A*あるいは*CYP2A6*1B*を有する群（EM群）ともに、血漿中トラフ濃度は投与開始4～8週で定常状態に達したものの、平均血漿中トラフ濃度はEM群に比較してSM群で約2倍高かった[12]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈閉経後乳癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

抗エストロゲン剤による治療歴のある閉経後乳癌（進行・再発）患者31例を対象に、本剤2.5mgを1日1回経口投与した。「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定をした結果、奏効率は29.0%（9/31例）で、奏効例に24週間以上不変が継続した例を加えた割合は54.8%（17/31例）であった。（2004年7月までの集計；投与期間の中央値：240日、最長：1120日）

副作用発現頻度は、67.7%（21/31例）であった。主な副作用は、ほてり25.8%（8/31例）、血中コレステロール増加22.6%（7/31例）、ALT増加16.1%（5/31例）、関節痛、頭痛、AST増加各12.9%（4/31例）であった[4]。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験（第2次治療）

抗エストロゲン剤に対して無効となった閉経後乳癌（進行・再発）患者57例を対象に、本剤2.5mgを1日1回経口投与した。「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定をした結果、奏効率は21.1%（12/57例）であった。（2005年4月までの集計；観察期間の中央値：168日、最長：364日）

副作用発現頻度は、57.9%（33/57例）であった。主な副作用は、ほてり15.8%（9/57例）、血中コレステロール増加10.5%（6/57例）であった[13]。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（タモキシフェンとの比較試験：第1次治療）

閉経後の進行性乳癌患者907例を対象に、本剤群（1日1回2.5mg投与）又はタモキシフェン群（1日1回20mg投与）に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である病状が悪化するまでの期間（Time to progression：TTP）の中央値は本剤群で9.4ヵ月、タモキシフェン群で6.0ヵ月であった。TTPのハザード比は0.72（95%信頼区間：0.62～0.83、p<0.0001）であり、本剤群はタモキシフェン群と比較して病状が悪化するリスクを約30%低下させた。また、副次的評価項目である奏効率は本剤群で32%（145/453例）、タモキシフェン群で21%（95/454例）であった。奏効率のオッズ比は、タモキシフェン群に対して1.78倍（95%信頼区間：1.32～2.40、p=0.0002）でありレトロゾール群が有意に優れていた。なお、第1次治療が適さなくなった時点でクロスオーバーを可とし6ヵ月毎に生存率を検討したところ、24ヵ月までの生存率では本剤群はタモキシフェン群に比べ有意に高かった（p=0.0010～0.0246）[14]。

本剤投与群の副作用発現頻度は、40.9%（186/455例）であった。主な副作用は、ほてり16.7%（76/455例）、嘔気6.6%（30/455例）、脱毛症5.5%（25/455例）、疲労2.6%（12/455例）、便秘2.4%（11/455例）、嘔吐2.2%（10/455例）、頭痛2.2%（10/455例）、多汗2.0%（9/455例）であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（タモキシフェンとの比較試験：術後補助療法（初期治療））

ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳癌女性における術後補助療法の初期治療として、本剤群（1日1回2.5mg投与）又はタモキシフェン群（1日1回20mg投与）に無作為に割り付け、二重盲検群間比較

試験を実施した（観察期間の中央値：25.8ヵ月、最大値：77ヵ月）。主要評価項目である無病生存率（Disease Free Survival：DFS）に関して本剤群は4,003例中351例が再発したのに対して、タモキシフェン群では4,007例中428例が再発し、本剤群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に19%低下させ（ハザード比0.81、95%信頼区間：0.70～0.93、p=0.003）、5年時点でのDFSは本剤群で84.0%、タモキシフェン群で81.4%であった（絶対差2.6%）。また、乳癌の重要な予後因子である腋窩リンパ節転移陽性例において、本剤群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に29%低下させ（ハザード比0.71、95%信頼区間：0.59～0.85、p<0.001）、5年時点でのリンパ節転移陽性例におけるDFSは本剤群で77.9%、タモキシフェン群で71.4%であった（絶対差6.5%）。副次的評価項目である全生存率において両群間に統計学的有意差は認められなかったものの（ハザード比0.86、95%信頼区間：0.70～1.06、p=0.15）、遠隔転移の発生のリスクを相対的に27%低下させた（ハザード比0.73、95%信頼区間：0.60～0.88、p=0.001）[15]。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（プラセボとの比較試験：術後補助療法（逐次治療））

乳房切除術後にタモキシフェンによる術後補助療法を受けた原発性乳癌患者5,170例を対象に、本剤群（1日1回2.5mg投与）又はプラセボ群に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施した（観察期間の中央値：30ヵ月、範囲：1.5～61.4ヵ月）。主要評価項目であるDFSに関して、本剤群は2,583例中92例が再発したのに対して、プラセボ群では2,587例中155例が再発し、本剤群はプラセボ群と比較して再発のリスクを相対的に42%低下させ（ハザード比0.58、95%信頼区間：0.45～0.76、p<0.001）、4年時点でのDFSは本剤群で94.4%、プラセボ群で89.8%であった（絶対差4.6%）。また、副次的評価項目である全生存率については、本剤群は2,583例中51例が死亡したのに対して、プラセボ群では2,587例中62例が死亡し、両群間に統計学的有意差は認められず（ハザード比0.82、95%信頼区間：0.57～1.19、p=0.3）、4年時点での全生存率は本剤群で95.4%、プラセボ群で95.0%であった（絶対差0.4%）。しかしながら、腋窩リンパ節転移陽性例において本剤群はプラセボ群と比較して死亡のリスクを相対的に39%低下させた（ハザード比0.61、95%信頼区間：0.38～0.98、p=0.04）。更に、遠隔転移発生のリスクを相対的に40%低下させ（ハザード比0.60、95%信頼区間：0.43～0.84、p=0.002）、4年時点での無遠隔転移生存率は、本剤群で96.6%、プラセボ群で93.7%であった（絶対差2.9%）[16,17]。

18．薬効薬理

＊18.1 作用機序

レトロゾールはアロマターゼの活性を競合的に阻害することにより、アンドロゲンからのエストロゲン生成を阻害し、乳癌の増殖を抑制する。閉経前の女性では、エストロゲン生成阻害の結果、FSH（卵胞刺激ホルモン）分泌が誘導され、卵巣内においてアンドロゲンが蓄積する。FSH及びアンドロゲンの作用により卵巣が刺激され卵胞発育が促進される[18]。

18.2 アロマターゼ阻害作用

18.2.1 レトロゾールは、ヒト胎盤ミクロソーム画分から調製したアロマターゼの活性を、競合的に阻害した（Ki値=2.1nM）（*in vitro*）。また、幼若ラットにおけるアンドロステンジオン誘発の子宮肥大は、卵巣アロマターゼを介して産生されるエストロゲンに依存するが、レトロゾールは0.3μg/kg/日以上の用量でこの子宮肥大を抑制した[19]。

18.2.2 閉経後進行・再発乳癌患者にレトロゾール1日1回2.5mgを反復投与したとき、アロマターゼ活性は定量下限値（99.1%）まで阻害された[20]。

18.3 血漿中エストロゲン濃度抑制作用

閉経後進行・再発乳癌患者にレトロゾール1日1回2.5mgを連日経口投与することにより、血漿中エストラジオール濃度は投与前値（幾何平均 3.55pg/mL）に対し、投与4週時点で定量下限値（1.21pg/mL）付近まで、血漿中エストロン濃度も投与前値（幾何平均 13.16pg/mL）に対し、投与4週時点で定量下限値（9.90pg/mL）まで低下し、投与期間中いずれもその効果は持続した[4,13]。

18.4 抗腫瘍効果

ラットのNMU（N-ニトロソ-N-メチルウレア）誘発乳腺腫瘍及びDMBA（7、12-ジメチルベンツアントラセン）誘発乳腺腫瘍に対し、レトロゾールは0.01mg/kg/日以上の連続経口投与（1日2回、42日間）により、投与開始3週間後から、投与終了の2週間後まで、有意に腫瘍増殖を抑制した。また、0.003mg/kg/日以上の経口投与で、新たな腫瘍形成を抑制した（投与終了時）[21]。

18.5 その他

18.5.1 ハムスター卵巣切片（*in vitro*）を用いた試験において、レトロゾールはLH刺激によるエストラジオール産生を0.01μM以上の濃度で抑制したが、プロゲステロン産生については顕著な作用を示さなかった[22]。また、ラット副腎切片（*in vitro*）においてレトロゾールは、ACTH刺激によるアルドステロン及びコルチコステロン産生に対して顕著な作用を示さなかった[23]。

18.5.2 レトロゾール1.0mg/kgの14日間経口投与により、成熟ラットの子宮重量は卵巣摘出ラットの水準まで減少した[24]。また、レトロゾールは、ACTH刺激した雄性ラットの血漿コルチコステロン濃度及びアルドステロン濃度に対し影響を及ぼさなかった[25]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

レトロゾール（Letrozole）

化学名

4,4'-［(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl) methylene］-dibenzonitrile

分子式

$C_{17}H_{11}N_5$

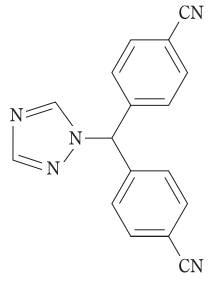
分子量

285.30

性状

白色の結晶性の粉末である。酢酸（100）に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



分配係数

34.36（1-オクタノール/水）

22．包装

100錠［10錠（PTP）×10］

23．主要文献

1）Dowsett, M. et al.：Clin. Cancer Res. 1999; 5（9）:2338-2343 ［20030867］

2）社内資料：閉経後健康女性を対象とした単回及び14日間反復投与試験（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.（6）1））［20030873］

3）社内資料：閉経後健康女性を対象とした28日間反復投与試験（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.（6）2））［20030874］

4）社内資料：一般臨床試験（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.（6）3））［20030871］
5）Sioufi，A．et al.：Biopharm．Drug Dispos．1997; 18（9）:779-789［20060002］
6）社内資料：*In vitro*における［^{14}C］レトロゾールのヒト血清蛋白・血球への結合（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.2.（2）4））［20030878］
7）社内資料：レトロゾール代謝に関与するヒトチトクロームP450分子種の同定（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.2.（3）4））［20030875］
8）社内資料：レトロゾールの各CYP分子種に対する阻害活性（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.2.（3）5））［20030876］
9）社内資料：［^{14}C］レトロゾール単回経口投与時の薬物動態（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.3.（1））［20030877］
10）社内資料：肝機能低下の程度の異なる閉経後女性に単回経口投与したときの薬物動態の検討（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.3.（5））［20030879］
11）社内資料：重度肝機能障害（肝硬変）患者を対象とした単回投与試験（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.3.（5））［20030880］
12）社内資料：CYP2A6遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.3.（3））［20030881］
13）社内資料：後期第Ⅱ相試験：第2次治療（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.（6）4））［20030872］
14）Mouridsen，H．et al.：J．Clin．Oncol．2003; 21（11）:2101-2109［20053009］
15）The Breast International Group（BIG）1-98 Collaborative Group：New Engl．J．Med．2005; 353（26）:2747-2757［20060001］
16）Goss，P．E．et al.：New Engl．J．Med．2003; 349（19）:1793-1802［20036733］
17）Goss，P．E．et al.：J．Natl．Cancer Instit．2005; 97（17）:1262-1271［20055909］
＊18）Kar S.：J．Hum．Reprod．Sci．2013; 6（2）:93-98［20210127］
19）社内資料：アロマターゼ活性阻害作用（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（2）1））［20057313］
20）Geisler，J．et al.：J．Clin．Oncol．2002; 20（3）:751-757［20056813］
21）社内資料：担癌ラットに対する抗腫瘍作用（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（1）1））［20030882］
22）社内資料：ハムスター卵巣のアロマターゼに対する選択的阻害作用（*in vitro*）（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（2）2））［20030883］
23）社内資料：ラット副腎切片のステロイド産生に対する作用（*in vitro*）（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（2）2））［20030884］
24）社内資料：成熟ラットの子宮重量に対する作用（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（2）1））［20030885］
25）社内資料：ACTHで刺激した雄性ラットの血漿コルチコステロン及びアルドステロン濃度に対する作用（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（2）2））［20030886］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1－23－1

（11）

**2023年9月改訂（第2版）
*2023年5月改訂

アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤
**日本薬局方　アナストロゾール錠

アリミデックス®錠1mg
Arimidex® Tablets 1mg

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

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

承認番号	21700AMX00134
販売開始	2001年2月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
2.2 授乳婦[9.6参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	アリミデックス錠1mg
有効成分	1錠中 アナストロゾール1mg
添加剤	乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	アリミデックス錠1mg
剤形	白色のフィルムコーティング錠
外形（表面）	
外形（裏面）	
外形（側面）	
大きさ（直径）	約6.0mm
大きさ（厚さ）	約3.2mm
質量	約0.1g
識別コード	Adx 1

4. 効能又は効果
閉経後乳癌

6. 用法及び用量
通常、成人にはアナストロゾールとして1mgを1日1回、経口投与する。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の特性ならびに使用経験がないことを考慮して閉経前患者への使用は避けること。
8.2 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
8.3 本剤の投与によって、骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなるので、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい。
8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.3参照]
8.5 本剤との関連性は明確ではないが、臨床試験において無力症や傾眠等が報告されているので、自動車の運転や機械の操作には注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害患者
本剤の重度の腎障害患者での投与は臨床試験では除外されている。

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害患者
本剤の重度の肝障害患者での投与は臨床試験では除外されている。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤は、閉経後患者を対象とするものであることから、妊婦に対する投与は想定していないが、妊婦への投与の安全性については次の知見がある。動物実験（ラット）で胎児の発育遅延が認められている。また、動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が認められている。[2.1参照]

9.6 授乳婦
授乳を避けさせること。本剤は、閉経後患者を対象とするものであることから、授乳婦に対する投与は想定しておらず、本剤の授乳中女性における使用経験はない。[2.2参照]

9.8 高齢者
慎重に投与すること。本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者において血漿中濃度及び副作用の発現率並びにその程度に差は見られていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用があらわれやすい。

11. 副作用
次の副作用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。

11.1 重大な副作用
11.1.1 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）
11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）、**血管浮腫**（頻度不明）、**蕁麻疹**（1.0%）
アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等の過敏症状があらわれることがある。
11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
AST、ALT、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.4参照]
11.1.4 間質性肺炎（1.0%）
咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11.1.5 血栓塞栓症（頻度不明）
深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。

*11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身		頭痛、ほてり、倦怠感	疲労、無力症
肝臓		AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇	
消化器		嘔気、嘔吐	下痢、食欲不振

	5%以上	5%未満	頻度不明
* 精神神経系			感覚異常(錯感覚、味覚異常を含む)、傾眠、手根管症候群、抑うつ
皮膚			脱毛、発疹、皮膚血管炎、IgA血管炎
筋・骨格系			関節痛、硬直、骨折、関節炎、骨粗鬆症、骨痛、弾発指、筋肉痛
生殖器			性器出血、膣乾燥
血液	白血球減少	好中球減少	
その他		高コレステロール血症	高カルシウム血症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

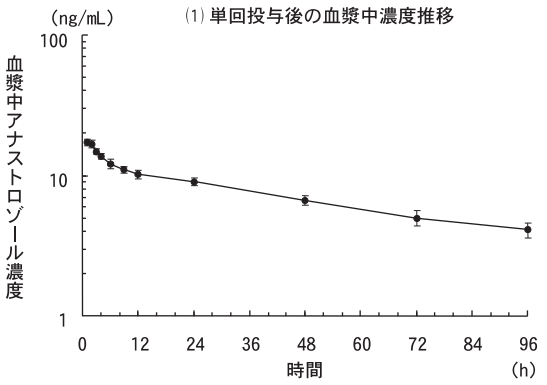
15.2.1 ラット2年間がん原性試験において高用量(25mg/kg/日)のみで雌の肝臓腫瘍及び雄の甲状腺腫瘍増加が認められた。この変化はヒトへの治療用量投与時の曝露の雄で約80倍以上、雌で約90倍以上の時にのみ増加することから、患者への本剤投与時の臨床的な安全性との関連性は低いと考えられる。マウス2年間がん原性試験では良性卵巣腫瘍の増加が認められた。この変化はアロマターゼ阻害によるマウスに特異的な変化であると考えられ患者への本剤投与時の臨床的な安全性との関連性は低いと考えられる。

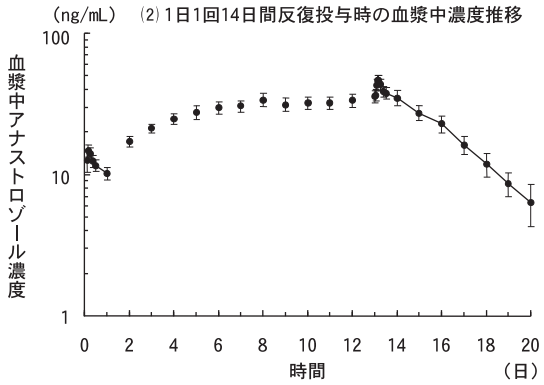
15.2.2 ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、本薬の薬理作用に起因すると考えられる着床数、妊娠率及び出生児数の低下、胎盤の肥大等が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

閉経後健康女性に本剤1mgを空腹時に単回経口投与したとき、速やかに吸収され、投与後2時間以内に最高血漿中濃度17.8ng/mLに達し、血中半減期は約56時間であった。また、反復投与(1日1回1mg)による血中濃度の推移は、投与後7～10日目まで上昇し、その後ほぼ一定であった。定常状態における蓄積率は3～4であった[1)]。





閉経後健康女性における本剤1mg経口投与時の血漿中アナストロゾール濃度推移(平均値±標準誤差、n=6)

閉経後健康女性における本剤1mg経口投与時の薬物動態パラメータ(平均値±標準誤差、n=6)

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単回	17.8±1.0	1.3±0.2	1.04±0.12[a)]	56.3±4.5 [a)]
反復	47.6±3.8	3.4±0.3	4.13±0.63	55.9±4.3

a) n=5

16.3 分布

ヒトにおけるアナストロゾールの血漿蛋白結合率は約40%であった(*in vitro*)。

16.4 代謝

閉経後健康女性にアナストロゾールの放射能標識体10mg[注)]を単回経口投与したとき、主要代謝物は、トリアゾール、グルクロン酸抱合体、アナストロゾール水酸化物のグルクロン酸抱合体であった(外国人のデータ)。

16.5 排泄

閉経後健康女性にアナストロゾールの放射能標識体10mg[注)]を単回経口投与したとき、336時間後までに、投与量の70%以上が尿中に排泄された。また、本薬の約75%以上が肝代謝を受けて消失するものと考えられた(外国人のデータ)。

16.7 薬物相互作用

in vitro 試験において本薬はCYP1A2、CYP2C9及びCYP3A4の活性を阻害したが、アンチピリン、ワルファリン及びタモキシフェンとの相互作用を検討する臨床試験において、その阻害能は本剤の臨床使用において問題となるものではないことが確認された[2),3)]。

16.8 その他

16.8.1 自己酵素誘導

ラット及びイヌでは1mg/kg以上の用量で酵素誘導作用が認められているが、外国人閉経後乳癌患者に本剤1mg或いは10mg[注)](計508例)を1日1回長期投与(投与期間の中央値142日間、最長534日間)した臨床試験において、定常状態における本剤の最小血漿中濃度を評価した結果、酵素誘導はみられなかった。

注)本剤の承認用量及び用法は「本剤1mgを1日1回、経口投与する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

第I相試験及び前期第II相試験では、0.5mg/日～10mg/日[注)]までの用量で合計90例の閉経後乳癌患者において、本剤の有効性及び安全性が検討されている[4),5)]。また、閉経後健康女性(単回、反復各12例)を対象とした臨床薬理試験において本剤0.5mg/日及び1mg/日における薬力学的作用(血中エストロゲン濃度低下作用)について検討された[1)]。

第I相試験では、1mg群の6例中1例に副作用が認められ、嘔気、頭痛及びめまいが各1件であった。

前期第II相試験では、1mg群の34例中19例(55.9%)に副作用が認

められ、主な副作用は、LDH上昇5例（14.7%）、白血球減少4例（11.8%）及び吐き気、AST上昇、ALT上昇、血清コレステロール上昇、アルブミン低下、好酸球増多、ほてりが各2例（5.9%）であった。閉経後健康女性を対象とした臨床薬理試験では、単回投与1mg群の6例中1例に副作用が認められ、頭重感であった。反復投与1mg群の6例中1例（16.7%）に副作用が認められ、発汗、のぼせ感及び四肢のむくみ感が各1件であった。

注）本剤の承認用量及び用法は「本剤1mgを1日1回、経口投与する」である。

17.1.2 ブリッジング試験

海外臨床データを国内へ外挿する妥当性を確認するために臨床薬理及び薬効に関するブリッジング試験が実施されている[6),7),8)]。

本剤の薬力学的作用及び薬物動態に人種間で差がないことを確認する目的で実施した臨床薬理に関するブリッジング試験においては、日本人と白人の閉経後健康女性（各24例）を比較し、本剤の薬力学的効果及び薬物動態は日本人と白人で同様であることが確認された。

また、日本人における本剤の有効性の確認を目的として、閉経後進行・再発乳癌患者（日本人31例）を対象に下記海外試験と同様のデザインで実施した薬効に関するブリッジング試験では、日本人における本剤の有効性及び安全性が白人と同程度であることが確認された。

海外で実施された閉経後進行・再発乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験（対照薬：タモキシフェンクエン酸塩）を上記薬効に関するブリッジング試験と合わせて解析した結果、評価対象例699例（海外668例、日本31例）のUICC判定基準にもとづく抗腫瘍効果は奏効率でタモキシフェン群32.8%（114/348例）に対し、アナストロゾール群で33.3%（117/351例）であった。また、病勢の進行までの期間（Time to progression：TTP）の中央値は251日間（約8.3ヵ月）に対し252日間（約8.3ヵ月）であり、本薬はタモキシフェンと少なくとも同等の有用性が認められた（追跡期間の中央値：約18ヵ月）。

後期第II相試験[注1)] 実施国/地域 （試験番号）	抗腫瘍効果奏効率[注2)] （奏効例/評価例） アナストロゾール群	抗腫瘍効果奏効率[注2)] （奏効例/評価例） タモキシフェン群	病勢の進行までの期間（TTP）の中央値 （評価例）[注3)] アナストロゾール群	病勢の進行までの期間（TTP）の中央値 （評価例）[注3)] タモキシフェン群
日本 （JP0027）	45.5% （5/11）	35.0% （7/20）	−	−
海外 （IL0027）	32.9% （112/340）	32.6% （107/328）	251日間 （340）	252日間 （328）
日本+海外 （JP0027+IL0027）	33.3% （117/351）	32.8% （114/348）	251日間 （351）	252日間 （348）

注1）ブリッジングにより、欧州で実施した試験データ（IL0027）を日本人データ（JP0027）と合わせて解析した。

注2）奏効率＝（CR例数+PR例数）/（評価例数）×100

注3）1999年3月データカットオフ時の評価

臨床薬理に関するブリッジング試験において、本剤が投与された48例のうち、日本人24例中8例（33%）、白人24例中17例（71%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛（日本人5例[21%]、白人8例[33%]）、下痢（日本人3例[13%]、白人4例[17%]）、不眠（日本人0例、白人3例[13%]）及び腹痛（日本人3例[13%]、白人0例）であった。

薬効に関するブリッジング試験において、本剤が投与された347例（日本人11例、外国人336例）のうち、123例（35.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり（血管拡張）64例（18.4%）、嘔気26例（7.5%）及び脱毛症8例（2.3%）であった。日本では、本剤が投与された11例中4例（36.4%）に副作用が認められ、ほてり（血管拡張）、嘔気、間質性肺炎及び性器出血を伴った子宮内膜増殖症が各1例であった。

17.1.3 海外第III相術後補助療法大規模比較試験

世界21ヵ国で実施した閉経後早期乳癌患者の術後補助療法大規模比較試験において[9),10)]、追跡期間の中央値約68ヵ月時点（2004年3月31日データカットオフ）での再発・死亡・対側乳癌の発生率は、アナストロゾール群（アナストロゾール1mg/日+プラセボ）18.4%（575/3,125例）、タモキシフェン群（タモキシフェン20mg/日+プラセボ）20.9%（651/3,116例）であった。無病期間のハザード比は0.87（95%信頼区間0.78-0.97、p=0.01）であり、アナストロゾール群はタモキシフェン群と比較して乳癌再発リスクを13%低下させた。遠隔再発までの期間のハザード比は0.86（95%信頼区間0.74-0.99、p=0.04）であり、アナストロゾール群はタモキシフェン群と比較して遠隔転移の再発リスクを14%低下させた。また、ホルモン受容体陽性患者における対側乳癌のハザード比は0.47（95%信頼区間0.29-0.75、p=0.001）であり、アナストロゾール群はタモキシフェン群と比較して対側乳癌発生リスクを53%低下させた。なお、追跡期間の中央値約47ヵ月時点でのアナストロゾール・タモキシフェン併用群（アナストロゾール1mg/日+タモキシフェン20mg/日）とタモキシフェン群との比較においては、無病期間のハザード比1.04（95%信頼区間0.92-1.19、p=0.5）であり、アナストロゾールの併用による追加効果は認められなかった。

本剤が投与されたアナストロゾール・タモキシフェン併用群3,097例中1,979例（63.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、血管拡張1,171例（37.8%）、白帯下227例（7.3%）及び体重増加170例（5.5%）であった。本剤が投与されたアナストロゾール群3,092例中1,734例（56.1%）に副作用が認められ、主な副作用は、血管拡張976例（31.6%）及び体重増加160例（5.2%）であった（2001年6月29日データカットオフ）。

17.1.4 国際共同第III相試験

ホルモン受容体陽性閉経後乳癌患者への多施設共同無作為化二重盲検比較試験（日本人97例、日本人以外354例）において[11)]、術前療法としてアナストロゾール又はタモキシフェンを3ヵ月間投与した後の抗腫瘍効果（奏効率）は、アナストロゾール群39.5%（90/228例）、タモキシフェン群35.4%（79/223例）で群間に有意差は認めなかった。

アナストロゾール群228例に認められた主な有害事象は、悪心47例（20.6%）、脱毛症35例（15.4%）、ほてり19例（8.3%）、頭痛15例（6.6%）及び嘔吐12例（5.3%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アナストロゾールはアロマターゼの活性を阻害することにより、アンドロゲンからのエストロゲン生成を阻害し、乳癌の増殖を抑制する。

18.2 アロマターゼ阻害作用

閉経後進行乳癌患者にアナストロゾール1日1回1mgを反復投与したとき、アロマターゼ活性は約96%阻害された（外国人のデータ）[12)]。

18.3 血漿中エストラジオール濃度低下作用

閉経後進行乳癌患者にアナストロゾール1日1回1mg及び10mgを反復投与したときの血漿中エストラジオール濃度は投与前値に対してそれぞれ約90%低下し、本薬の血漿中エストラジオール濃度低下作用は両用量でほぼ同程度であった[4)]。

18.4 抗腫瘍効果

DMBA（7,12-Dimethylbenz[a]anthracene）により誘発したラットの乳癌に対し、アナストロゾールは10mg/kg/日の反復経口投与により、腫瘍の増殖を有意に抑制した[13)]。

卵巣摘除ヌードマウスに移植したヒト乳癌細胞株MCF-7_{CA}に対し、アナストロゾールは5μg/日の反復皮下投与により、エストロゲン依存性の増殖を有意に抑制した[14)]。

18.5 作用の選択性

ラット、イヌ、サルを用いた試験で、アナストロゾールはアロマターゼを阻害する用量でステロイドホルモン生合成に関与する他のチトクロームP450酵素に対し阻害作用を示さなかった[15]。

**19. 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称

アナストロゾール(Anastrozole)(JAN)(日局)

**化学名

2,2'-[5-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzene-1,3-diyl]bis(2-methylpropanenitrile)

分子式

$C_{17}H_{19}N_5$

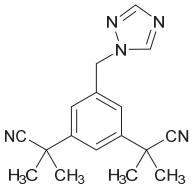
分子量

293.37

**性状

本品は白色の結晶性の粉末又は粉末である。
本品はアセトニトリルに極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。
本品は結晶多形が認められる。

**化学構造式



22. 包装

30錠[10錠(PTP)×3]
100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

1) Nomura Y, et al. Clin Drug Invest. 2000;20(5):357-369
2) Grimm SW, et al. Drug Metab Dispos. 1997;25(5):598-602
3) Dowsett M, et al. Eur J Cancer. 1998;34(S1),abs.100,S39-S40
4) 小山博記, 他. 乳癌の臨床. 2000;15(5):577-583
5) 小山博記, 他. 乳癌の臨床. 2000;15(5):567-576
6) Dowsett M, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2000;46(1):35-39
7) Watanabe T, et al. Proc Am Soc Clin Oncol. 2000;19:abs.396,103a
8) Bonneterre J, et al. J Clin Oncol. 2000;18(22):3748-3757
9) The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Cancer. 2003;98(9):1802-1810
10) The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Lancet. 2005;365(9453):60-62
11) Cataliotti L, et al. Cancer. 2006;106(10):2095-2103
12) Geisler J, et al. Br J Cancer. 1996;74(8):1286-1291
13) Dukes M. Oncology. 1997;54(Suppl.2):6-10
14) Lu Q, et al. Breast Cancer Res Treat. 1999;57(2):183-192
15) Dukes M, et al. J Steroid Biochem Molec Biol. 1996;58(4):439-445

24. 文献請求先及び問い合わせ

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者 等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ:アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2001

2021年9月改訂（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

乳癌治療剤
トレミフェンクエン酸塩製剤

フェアストン®錠40
フェアストン®錠60

Fareston® Tablets 40・60

日本標準商品分類番号
874291

	40mg	60mg
承認番号	20700AMY00113	20700AMY00114
販売開始	1995年6月	

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［8.1、9.5、9.6参照］
2.2 QT延長又はその既往歴のある患者（先天性QT延長症候群等）［心室性頻拍（Torsade de pointesを含む）、QT延長の増悪もしくは再発するおそれがある。］［17.3.1参照］
2.3 低カリウム血症のある患者
［心室性頻拍（Torsade de pointesを含む）、QT延長を起こすおそれがある。］［17.3.1参照］
2.4 クラスIA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フェアストン錠40	フェアストン錠60
有効成分	1錠中トレミフェンクエン酸塩59.0mg（トレミフェンとして40.0mg）	1錠中トレミフェンクエン酸塩88.5mg（トレミフェンとして60.0mg）
添加剤	トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸	

3.2 製剤の性状

販売名		フェアストン錠40	フェアストン錠60
性状		白色の裸錠	
外形	表・裏		
	側面		
大きさ	直径	7.5mm	9.0mm
	厚さ	約3.2mm	約3.4mm
質量		0.14g	0.21g
識別コード		NK7104	NK7106

4. 効能又は効果

閉経後乳癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはトレミフェンとして40mgを1日1回経口投与する。また、既治療例（薬物療法及び放射線療法などに無効例）に対しては、通常成人にトレミフェンとして120mgを1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤には抗エストロゲン及びエストロゲン作用がある。本剤は、閉経初期の患者へ投与されることがあるので、以下の点に注意すること。［2.1、9.5、9.6参照］
・本剤の投与開始時にあたっては、妊娠していないことを確認し、本剤の妊娠への影響について説明すること。
・治療期間中はホルモン剤以外の方法で避妊するよう指導すること。
・本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。

8.2 本剤投与によりQT延長がみられていることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意をはらうこと。［9.1.2、17.3.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

軽度の白血球減少及びヘモグロビン減少が認められている。

9.1.2 重度の徐脈等の不整脈、心筋虚血等の不整脈を起こしやすい心疾患のある患者

心室性頻拍（Torsade de pointesを含む）、QT延長を起こすおそれがある。［8.2、17.3.1参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）で胎児毒性（死亡、発育遅延、内臓・骨格異常、出生児の生殖障害）、妊娠維持及び分娩への障害等の生殖障害が認められている。［2.1、8.1参照］

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で乳汁に移行することが認められている。［2.1、8.1参照］

9.8 高齢者

本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者において副作用の発現率及びその程度に差がみられていないが、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されており、高齢者では肝機能が低下していることが多く高い血中濃度が持続するおそれがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスIA抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド （アミサリン）　等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン （アンカロン） ソタロール （ソタコール）　等 ［2.4参照］	QT延長を増強し、心室性頻拍（Torsade de pointesを含む）等を起こすおそれがある。	これらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腎臓を介してカルシウムの排泄を減少させる薬物 チアジド系利尿剤	高カルシウム血症の危険性を増大させるおそれがある。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用を増強するとの報告があるので、抗凝血剤を減量するなど慎重に投与すること。	クマリン系薬剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の代謝が促進される。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。
リトナビル	本剤のAUCが上昇することが予想される。	本剤の主要代謝酵素CYP3A4を阻害する。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症、静脈炎（頻度不明）

脳梗塞、肺塞栓、血栓塞栓症、静脈炎、血栓性静脈炎があらわれることがある。

11.1.2 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

11.1.3 子宮筋腫（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、下痢	
肝臓	ALT上昇、AST上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇		ビリルビン上昇
過敏症			発疹、かゆみ
血液		白血球減少、貧血	血小板減少
眼			視覚障害（角膜の変化等）
精神神経系	めまい		頭痛、うつ症状
生殖器		性器出血	膣分泌物、子宮内膜増殖
皮膚			脱毛
その他	顔面潮紅、倦怠感、発汗	コレステロール上昇、ほてり、高カルシウム血症	トリグリセライド上昇、BUN上昇、浮腫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖及び子宮体癌が報告されている。

15.1.2 類薬タモキシフェンクエン酸塩ではその使用と子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖、子宮体癌発生との因果関係を示唆する疫学的調査の結果が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

女性乳癌患者に本剤40mgを単回経口投与したとき、3時間後に最高血清中濃度（392.5ng/mL）に達し、その後、半減期はα相3.0時間、β相68.7時間で2相性を示して消失した[1]。

16.1.2 反復投与

本剤を反復経口投与（1日1回、40mg及び120mg）したとき、AUC及びCmaxの値は用量依存的に増加した。反復投与時の血清中濃度は初回投与時に比べて増加し、投与開始後2週間以内にほぼ一定となった[2]。

16.3 分布

本剤120mgを1日1回、5日間反復経口投与したときの最終投与後2及び4時間の血清を混合して蛋白結合率を測定した。トレミフェン及びN-デスメチルトレミフェンの蛋白結合率はそれぞれ98.7±0.3及び97.9±1.0%であった[3]。

16.4 代謝

女性乳癌患者における血中主代謝物はN-デスメチルトレミフェンであった。本剤を反復経口投与したとき、この代謝物の血清中濃度は未変化体と同様に2週間以内にほぼ一定となった。このときの血清中濃度は未変化体の約2倍以上であった[2]。

16.5 排泄

女性乳癌患者に本剤を経口投与したときの尿中排泄率は未変化体、N-デスメチルトレミフェンいずれも0.1%以下であり、ヒトにおける主排泄経路は糞中であると推察された[4]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験（用量設定試験）

原発進行・再発乳癌患者（薬物療法、放射線療法を受けていない症例及び術後補助療法に再発した症例）に対する本剤40mg/日投与における奏効率は24.1%（7/29例）であった。副作用発現頻度は19.0%（8/42例）であった。主な副作用は顔面潮紅9.5%（4/42例）、悪心・嘔吐7.1%（3/42例）、食欲不振4.8%（2/42例）等であった。

原発進行・再発乳癌患者（補助療法中再発例及び既治療例）に対する本剤120mg/日投与における奏効率は13.5%（5/37例）であった。

副作用発現頻度は30.4%（14/46例）であった。主な副作用は悪心・嘔吐、食欲不振 各15.2%（7/46例）、顔面潮紅10.9%（5/46例）等であった[5]。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相比較臨床試験（二重盲検比較試験）

進行・再発乳癌患者に対して本剤40mg/日及びタモキシフェン20mg/日の有効性及び安全性を検討した。その結果、奏効率は本剤投与群26.3%（15/57例）、タモキシフェン投与群28.1%（16/57例）であり両薬剤群間で有意差は認められなかった。

副作用発現頻度は12.3%（7/57例）であった。副作用は顔面潮紅3.5%（2/57例）、倦怠感1.8%（1/57例）であった[6]。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相臨床試験（タモキシフェン耐性乳癌に対する試験）

タモキシフェン療法に耐性の乳癌患者を対象として本剤120mg/日投与の有効性及び安全性を検討した。その結果、奏効率は11.8%（6/51例）であった。

副作用発現頻度は5.1%（3/59例）であった。副作用は悪心、ふらふら感 各1.7%（1/59例）であった[7]。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内市販後第Ⅲ相臨床試験

閉経後乳癌に対する術後補助療法における無作為化比較試験を実施した。その結果、本剤40mg/日投与、タモキシフェン20mg/日投与において、5年生存率は本剤投与群で97.2%、タモキシフェン投与群で97.1%であった。両群間の差0.1%の90%信頼区間は-3.7%～3.8%であり、信頼区間の下限が-10%を超えていないことから、本剤の有効性のタモキシフェンに対する非劣性が検証された。

薬剤投与群 / 評価項目	本剤	タモキシフェン
有効性		
解析例数	123例	120例
5年生存率	97.2%（103/106例）	97.1%（101/104例）
安全性（副作用発現症例率）		
自覚症状・他覚所見	31.7%（40/126例）	33.3%（42/126例）
臨床検査値異常	31.7%（40/126例）	39.7%（50/126例）

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

QT間隔に及ぼす影響について検討することを目的として健常成人男子250例を対象に本剤、モキシフロキサシン錠及びプラセボを用いた二重盲検比較試験を実施した。血漿中濃度が投与開始5日以内に定常状態に到達するよう本剤を投与し、5日目投与後に心電図を測定したところ、本剤20mg投与群[注1)]、80mg投与群[注1)]、300mg投与群[注1)]におけるQTcI[注2)]の平均（95%片側信頼区間の上限）は、それぞれ6.2msec（9.4msec）、23.9msec（27.0msec）、56.9msec（60.0msec）であった。また、モキシフロキサシン400mg投与群は7.3msec（10.4msec）であった（外国人データ）。[2.2、2.3、8.2、9.1.2 参照]

注1）本剤の承認最大用量は120mg/日である

注2）QTcI：個人ごとに補正し、プラセボ値を引いたQT間隔

18．薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 抗エストロゲン作用

トレミフェン及び主代謝物であるN-デスメチルトレミフェンは、*in vitro*においてエストラジオールにより増殖促進されたヒト乳癌細胞（T-47D）の増殖を阻害した。さらにトレミフェンは、*in vivo*において未成熟ラットのエストラジオールによる子宮重量の増加を抑制した[8)]。

18.1.2 抗IGF-1作用

トレミフェン及び主代謝物であるN-デスメチルトレミフェンは、インシュリン様成長因子-1（IGF-1）により増殖促進されたエストロゲンレセプター（+）及び（-）乳癌細胞の増殖を阻害した。従って、この抗IGF-1作用は、エストロゲンレセプターを介さない作用と考えられる[9)]。

18.2 抗腫瘍効果

ヌードマウス可移植性ヒト乳癌を用い*in vivo*で検討した結果、トレミフェンは、エストロゲンレセプター（ER）（+）ヒト乳癌BR-10及びZR-75-1に対して増殖抑制作用を示した[10,11)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

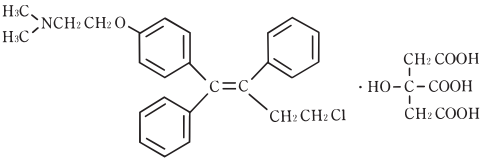
一般的名称：トレミフェンクエン酸塩
（Toremifene Citrate）

化学名：2-[4-〔(Z)-4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl〕phenoxy]-*N*,*N*-dimethylethylamine monocitrate

分子式：$C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$

分子量：598.08

化学構造式：



性　状：トレミフェンクエン酸塩は、白色の結晶性の粉末である。酢酸（100）又はピリジンに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

22．包装

〈フェアストン錠40〉

40錠［10錠（PTP）×4］

〈フェアストン錠60〉

40錠［10錠（PTP）×4］

23．主要文献

1）社内資料：血清中濃度
2）社内資料：反復投与
3）社内資料：血清蛋白結合性
4）社内資料：単回投与時の尿中排泄
5）冨永健ほか：癌と化学療法 1993；20：79-90
6）野村雍夫ほか：癌と化学療法 1993；20：247-258
7）浅石和昭ほか：癌と化学療法 1993；20：91-99
8）丸山佐起子ほか：日本癌治療学会誌 1993；28：811-818
9）丸山佐起子ほか：日本癌治療学会誌 1993；28：826-834
10）黒岩俊介ほか：癌と化学療法 1993；20：617-623
11）黒岩俊介ほか：日本癌治療学会誌 1993；28：819-825

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL.0120-505-282

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

26.2 提携先

Orion Corporation, Finland

Ⓡ 登録商標

R-3-12AH

NOL-16.0

*2023年5月改訂(第1版)

抗乳癌剤
タモキシフェンクエン酸塩錠

ノルバデックス®錠10mg
ノルバデックス®錠20mg

nolvadex® tablets 10mg・20mg

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

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

	ノルバデックス錠10mg	ノルバデックス錠20mg
承認番号	21800AMX10347	21800AMX10348
販売開始	1981年9月	1990年6月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ノルバデックス錠10mg	ノルバデックス錠20mg
有効成分	1錠中 タモキシフェン10mg (タモキシフェンクエン酸塩として15.2mg)	1錠中 タモキシフェン20mg (タモキシフェンクエン酸塩として30.4mg)
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	ノルバデックス錠10mg	ノルバデックス錠20mg
剤形	白色の 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
外形(表面)		
外形(裏面)		
外形(側面)		
大きさ(直径)	約8.1mm	約10.1mm
大きさ(厚さ)	約3.3mm	約4.4mm
質量	約0.18g	約0.37g
識別コード	NOLVADEX 10	NOLVADEX 20

4. 効能又は効果

乳癌

6. 用法及び用量

〈ノルバデックス錠10mgの場合〉

通常、成人にはタモキシフェンとして1日20mgを1～2回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増量できるが、1日最高量はタモキシフェンとして40mgまでとする。

〈ノルバデックス錠20mgの場合〉

通常、成人には1錠(タモキシフェンとして20mg)を1日1回経口投与する。

なお、症状により適宜増量できるが、1日最高量は2錠(タモキシフェンとして40mg)までとする。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤の投与により子宮体癌、子宮肉腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜症がみられることがあるので、本剤投与中及び投与終了後の患者は定期的に検査を行うことが望ましい[1),2),3),4),5)]。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 白血球減少あるいは血小板減少のある患者

白血球減少、血小板減少を悪化させるおそれがある。[11.1.1参照]

***9.1.2 遺伝性血管浮腫のある患者**

遺伝性血管浮腫の症状を誘発又は悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 治療に際して妊娠していないことを確認すること。[9.5、15.2.2、15.2.3参照]

***9.4.2** 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9カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。また、ホルモン剤以外の避妊法を用いること。[9.5、15.2.2、15.2.3参照]

***9.4.3** 男性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦及び妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。外国において、本剤を投与された患者で自然流産、先天性欠損、胎児死亡が報告されており、また、本剤は、動物実験で妊娠及び分娩への影響並びに胎仔への移行が認められている。[2.1、9.4.1、9.4.2、15.2.2、15.2.3参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	抗凝血作用が増強することがあるので、抗凝血剤を減量するなど、慎重に投与すること。	タモキシフェンがワルファリンの肝臓での代謝を阻害する可能性が考えられている。
リトナビル	本剤のAUCが上昇することが予想される。	リトナビルのチトクロームP-450に対する競合的阻害作用により、本剤のAUCが上昇することが予想される。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。	リファンピシンにより、CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される可能性がある。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) パロキセチン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。	CYP2D6阻害作用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が低下したとの報告がある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1重大な副作用

11.1.1 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少（いずれも頻度不明）[9.1.1参照]

11.1.2 視力異常（0.4%）、**視覚障害**（頻度不明）

視力異常、また、角膜の変化、白内障、網膜症、網膜萎縮、視神経症、視神経炎、視神経萎縮等の視覚障害があらわれることがあるので、視力低下、かすみ目等があらわれた場合には眼科的検査を行い、異常があれば投与を中止すること。

11.1.3 血栓塞栓症、静脈炎（いずれも頻度不明）

本剤の投与により、肺塞栓症、下肢静脈血栓症、脳血栓症、下肢血栓性静脈炎等の血栓塞栓症、静脈炎があらわれることがある。なお、細胞毒性を有する抗癌剤との併用で血栓塞栓症の危険性を増大させるおそれがあるので、投与にあたっては十分に観察すること。

11.1.4 劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞、肝不全（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞等の重篤な肝障害があらわれることがある。また、肝不全に至ることがある。

11.1.5 高カルシウム血症（頻度不明）

骨転移のある患者で投与開始初期に、高カルシウム血症があらわれることがある。

11.1.6 子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜症（いずれも頻度不明）

不正出血等の異常な婦人科学的症状がみられた場合には直ちに検査を行うなど適切な処置を行うこと。[8.2参照]

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.8 アナフィラキシー、血管浮腫（いずれも頻度不明）

アナフィラキシー、血管浮腫等の過敏症状があらわれることがある。

11.1.9 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.10 水疱性類天疱瘡（頻度不明）

11.1.11 膵炎（頻度不明）

血清トリグリセライド上昇によると考えられる膵炎があらわれることがある。

11.2その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓			肝機能異常、脂肪肝（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）
生殖器		無月経、性器出血	月経異常、腟分泌物、卵巣嚢腫、卵巣嚢胞、陰部そう痒、子宮頸管ポリープ、腟ポリープ
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、下痢	腹痛
精神神経系			頭痛、眩暈・めまい、不眠、抑うつ状態、感覚異常（錯感覚、味覚異常を含む）
皮膚		発疹、発汗、脱毛	皮膚血管炎、皮膚エリテマトーデス、晩発性皮膚ポルフィリン症、放射線照射リコール反応
筋・骨格系			筋肉痛
その他		ほてり・潮紅	体重増加、浮腫、骨痛、腫瘍部の疼痛・発赤、倦怠感、疲労、頻尿、高トリグリセライド血症、下肢痙攣

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

***15.1.1** 海外において、QT間隔の延長、Torsade de pointesの発現が報告されている。

15.1.2 海外の臨床試験で、本剤の投与により対側乳癌以外の二次発癌がみられたとの報告があるが、本剤との関連性は十分明らかにされておらず、評価も確立されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットで肝腫瘍の発生が認められたとの報告がある。

***15.2.2** ラットで遺伝子突然変異誘発性が認められたとの報告がある。[9.4.1-9.4.3、9.5参照]

15.2.3 げっ歯類での生殖試験で卵胞ホルモン（ジエチルスチルベストロール等）と同様の胎仔毒性が認められている。なお、これまでに妊婦への投与症例が少数例報告されているが、それらの症例では本剤が腟や子宮頸部での癌発生の要因となるとの報告はなく、臨床的意義は不明とされている。[9.4.1、9.4.2、9.5参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

乳癌患者に本剤20mgを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、6～7.5時間後に最高血中濃度（22.2～26.3ng/mL）に達し、血中半減期は20.6～33.8時間であった。また、連続経口投与（1回10mg 1日2回投与）による血中濃度の推移は、投与後6週間目まで上昇し、その後ほぼ一定であった[6]。

16.4 代謝

健常者、乳癌患者における主要代謝物はN-デスメチルタモキシフェンであり、未変化体と同様の薬理作用を示す（外国人のデータ）[7),8)]。本剤を乳癌患者に連日投与した場合、この代謝物の血中濃度は、8週間目で未変化体の約1.4倍であった[6]。

未変化体からN-デスメチルタモキシフェンへの脱メチル化には主にCYP3A4が関与し、それに続く活性代謝物エンドキシフェン（4-OH-N-デスメチルタモキシフェン）への水酸化には主にCYP2D6が関与すると考えられている[9),10)]。[10.参照]

16.5 排泄

^{14}C-タモキシフェン20mgを患者に単回経口投与した場合、13日間で投与量の約65%が糞尿中に排泄され、このうち約1/5は尿中より、約4/5は糞中より回収された。なお、本剤の極めて緩徐な排泄は、腸肝循環によるものと推測された（外国人のデータ）[11]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全に関する試験

17.1.1 第III相国内臨床試験

原発進行並びに再発乳癌患者に対して行った二重盲検比較試験において[12),13)]、本剤の有用性が認められている。二重盲検比較試験（本剤20mg/日投与）及び一般臨床試験（本剤20～40mg/日投与）における調査例数268例のUICC判定基準による有効率は、完全効果9.0%（24/268）、部分効果21.3%（57/268）、計30.2%（81/268）であった。また軟部組織、骨、内臓等の各転移病巣部位に有効であり、閉経後症例のみならず閉経前症例にも有効である。

17.1.2 第III相海外術後補助療法大規模比較試験

世界21カ国で実施した閉経後早期乳癌患者の術後補助療法大規模比較試験において[14)]、追跡期間の中央値約47カ月時点でのアナストロゾール・タモキシフェン併用群（アナストロゾール1mg/日+本剤20mg/日）（3,125例）とタモキシフェン群（本剤20mg/日+プラセボ）（3,116例）との比較では、無病期間のハザード比1.04（95%信頼区間0.92-1.19、p=0.5）であり、アナストロゾールの併用による追加効果は認められなかった。

アナストロゾール・タモキシフェン併用群で安全性評価対象症例3,097例中1,979例（63.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、血管拡張1,171例（37.8%）、白帯下227例（7.3%）及び体重増加170例（5.5%）であった。タモキシフェン群3,094例中1,962例（63.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、血管拡張1,159例（37.5%）、白帯下209例（6.8%）及び体重増加168例（5.4%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タモキシフェンは乳癌組織等のエストロゲンレセプターに対しエストロゲンと競合的に結合し、抗エストロゲン作用を示すことによって抗乳癌作用を発揮するものと考えられる。なお、タモキシフェンには男性ホルモン作用はない。

18.2 抗腫瘍効果

タモキシフェンはヌードマウス可移植性ヒト乳癌組織(Br-10)の増殖を本剤投与開始と同時に停止させ、対照群と比較し腫瘍重量を有意に低下させる[15]。また、DMBA(7,12-Dimethylbenz[a]anthracene)によるラット乳癌の発生を抑制し、更に確立したDMBA誘発ラット乳癌を退縮させる[16]。

18.3 エストロゲンレセプターとの結合能

摘出ヒト乳癌組織における本剤のエストロゲンレセプターとの結合能は、エストラジオールの約0.7%である[17]。また、未成熟ラット子宮組織を用いた試験において、本剤はエストラジオールの約300倍の濃度でエストラジオールのエストロゲンレセプターに対する結合を50%阻止する[18]。

なお、エストロゲンレセプター陰性の腫瘍に対しても臨床的効果が認められている[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

タモキシフェンクエン酸塩(Tamoxifen Citrate)(JAN)(日局)

化学名

2-{4-[(1*Z*)-1,2-Diphenylbut-1-en-1-yl]phenoxy}-*N*,*N*-dimethylethylamine monocitrate

分子式

$C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$

分子量

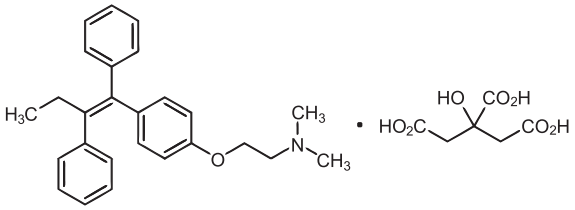
563.64

性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

本品は遮光保存する必要があるため、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。

22. 包装

〈ノルバデックス錠10mg〉

30錠[10錠(PTP)×3]
100錠[10錠(PTP)×10]
500錠[10錠(PTP)×50]

〈ノルバデックス錠20mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]
300錠[10錠(PTP)×30]

23. 主要文献

1)Fisher B, et al. J Natl Cancer Inst. 1994;86(7):527-537
2)Wickerham DL, et al. J Clin Oncol. 2002;20(11):2758-2760
3)Lahti E, et al. Obestet Gynecol. 1993;81(5):660-664
4)Neven P, et al. Lancet. 1989;1:375-376
5)Ismail SM, et al. Histopathology. 1997;30(2):187-191
6)和田富雄, 他. 薬理と治療. 1980;8(2):415-422
7)Adam HK, et al. Biochem Pharmacol. 1979;27:145-147
8)Wilkinson P, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 1980;5(2):109-111
9)Jacolot F, et al. Biochem Pharmacol. 1991;41(12):1911-1919
10)Stearns V, et al. J Natl Cancer Inst. 2003;95(23):1758-1764
11)Fromson JM, et al. Xenobiotica. 1973;3(11):711-714
12)永井良治, 他. 臨床評価. 1980;8(2):321-352
13)妹尾亘明, 他. 薬理と治療. 1989;17(7):3605-3616
14)The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Cancer. 2003;98(9):1802-1810
15)久保田哲朗, 他. 癌と化学療法. 1980;7(2):257-264
16)Jordan VC. Eur J Cancer. 1976;12(6):419-424
17)Tanaka M, et al. Jpn J Clin Oncol. 1978;8(2):141-148
18)斉藤一史, 他. 薬理と治療. 1979;7(8):2305-2310
19)Patterson J, et al. Breast Cancer Res Treat. 1982;2:363-374

24. 文献請求先及び問い合わせ

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者 等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

イムルリオ錠 200mg

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..... 6
1.8.2.1　効能・効果（案）..... 6
1.8.2.2　設定根拠..... 6
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠..... 8
1.8.3.1　用法・用量（案）..... 8
1.8.3.2　設定根拠..... 8
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 10

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

イムルリオ錠 200mg の添付文書（案）を以下に示す。

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87 4291

貯　　法:室温保存
有効期間:36 ヵ月

抗エストロゲン剤/抗悪性腫瘍剤
イムルネストラントトシル酸塩錠

イムルリオ®錠 200mg

Inluriyo® Tablets

承認番号	
販売開始	－

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

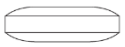
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		イムルリオ錠 200mg
有効成分		1 錠中イムルネストラントトシル酸塩 265.66mg（イムルネストラントとして 200mg）
添加剤		クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		イムルリオ錠 200mg
性状・剤形		白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 14.0mm 短径:約 7.5mm 厚さ:約 5.7mm 重量:約 551.2mg
識別コード		LILLY 1717

4. 効能又は効果

内分泌療法後に増悪した *ESR1* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ESR1* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である　:https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.2 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。
5.3 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。
7.2 本剤は食事とともに服用すると血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用の 1 時間前から服用後 2 時間は食事をしないこと。［16.2.2 参照］
7.3 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で使用すること。
7.4 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）を有する患者に投与する場合は、本剤の 1 回用量を 200mg に減量すること。［9.3.1、16.6.1 参照］
7.5 強い CYP3A 阻害剤と併用が避けられない場合には、本剤の 1 回用量を 200mg に減量すること。［10.2、16.7.1 参照］
7.6 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]	処置
肝機能障害	持続する又は再発の AST 又は ALT の増加が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下	ベースライン又は基準値上限の 1 倍超～3 倍以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には同量で再開できる。
	以下のいずれかの条件を満たす場合 ・ベースラインの AST 又は ALT が正常範囲内の場合、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 5 倍超～20 倍以下 ・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限を超えていた場合、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 8 倍超 ・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍以上の場合、AST 又は ALT の増加がベースラインの 3 倍以上又は基準値上限の 8 倍超のいずれかに該当するとき	ベースライン又は基準値上限の 1 倍超～3 倍以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には 1 回 200mg に減量する。
	以下のいずれかの条件を満たす場合 ・AST 又は ALT の増加が基準値上限の 20 倍超 ・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍未満の場合、胆汁うっ滞がないにも関わらず、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビンの増加が基準値上限の 2 倍以上	投与を中止する。

副作用	程度[注)]	処置
	・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍以上の場合、胆汁うっ滞がないにも関わらず、AST 又は ALT の増加がベースラインの 2 倍以上、かつ総ビリルビンの増加が基準値上限の 2 倍以上	
その他の副作用	治療しても症状が継続する又は再発のグレード 2 で、7 日以内にベースライン又はグレード 1 までに回復しない場合	ベースライン又はグレード 1 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には同量で再開できる。
	グレード 3 又は 4 (無症候性の臨床検査値の変化は除く)	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 1 回 200mg に減量する。

注) グレードは NCI-CTCAE ver. 5.0 に準じる。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

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

本剤の 1 回用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。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。[7.4、16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法 (コンドーム) を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5 参照]

9.4.3 本剤の作用機序及び動物試験の結果から、イムルネストラントは生殖能力に有害な影響を及ぼす可能性がある。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で雌性生殖器への器質的影響 (卵巣嚢胞、子宮及び腟萎縮) が、また、ラットを用いた反復投与毒性試験で性周期停止並びに雄性生殖器への器質的影響 (精巣精子滞留、並びに精巣上体上皮空胞化及び細胞残屑) が認められている[1)]。[18.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤の作用機序及び動物試験の結果から、妊娠中の女性に本剤を投与すると、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。本剤を妊娠ラットの器官形成期に投与した試験で、臨床曝露量 (AUC) の約 0.05 倍に相当する用量で着床後胚損失率及び吸収胚数高値、AUC の約 0.62 倍に相当する用量で催奇形性 (外表、内臓及び骨格異常) が認められた[1)]。[2.2、9.4.1、9.4.2、18.1 参照]

9.6 授乳婦

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

10. 相互作用

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

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 [7.5、16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない薬剤又は中程度以下の CYP3A 阻害剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン等 [16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない薬剤又は中程度以下の CYP3A 誘導剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2D6 の基質となる薬剤 デキストロメトルファン イミプラミン メトプロロール等 [16.7.3 参照]	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP2D6 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン ダビガトランエテキシラート エベロリムス等 [16.7.4 参照]	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン サラゾスルファピリジン シンバスタチン等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が BCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐、便秘、腹痛		
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労			
代謝及び栄養障害		食欲減退		
筋骨格系及び結合組織障害		関節及び筋骨格痛	背部痛	
神経系障害		頭痛		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			静脈血栓症に関連する事象 (肺塞栓症)	咳嗽
血管障害		ほてり		
臨床検査値異常		ALT 増加、AST 増加		トリグリセリド増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験において、AUC の約 1.1 倍に相当する用量で、卵巣良性及び悪性顆粒膜細胞腫、並びに良性及び悪性混合型性索間質性腫瘍が認められた[1)]。

15.2.2 ラットを用いた反復投与毒性試験において、膀胱移行上皮癌及び移行上皮過形成、並びに眼水晶体線維変性が認められた[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人の乳癌又は子宮体癌[注1)]患者 3 例に本剤 400mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの初回投与後（投与開始 1 日目）及び定常状態（投与開始 15 日目）で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[2)]。

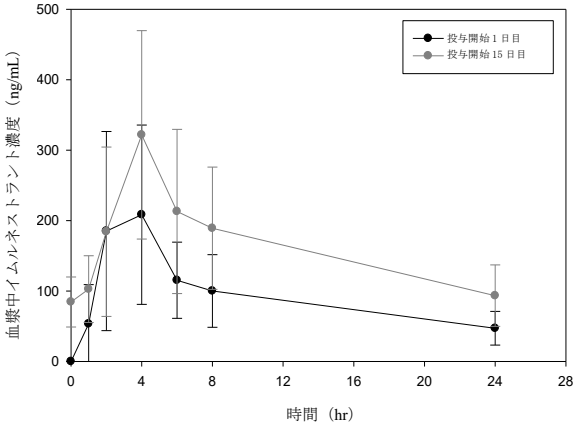


図 1）本剤 400mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの初回投与後及び定常状態での血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

表 1）本剤 400mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの初回投与後及び定常状態での薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	初回投与(投与開始 1 日目)	定常状態(投与開始 15 日目)
例数	3	3
C_{max} (ng/mL)	186 (61)	300 (48)
t_{max}[a)] (hr)	4.08 (4.02-4.15)	4.13 (3.93-4.20)
$AUC_{(0-24hr)}$ (ng・hr/mL)	1980 (58)	3520 (53)

a) 中央値（最小値-最大値）

本剤の投与量 1 日 1 回 200mg から 1200mg[注2)]までの用量範囲で、C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した[3)]（外国人データ）。

注 1）本剤の承認された効能又は効果は、内分泌療法後に増悪した *ESR1* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌である。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人 8 例に本剤 400mg を空腹時単回経口投与したときのイムルネストラントの絶対的バイオアベイラビリティ［平均値（変動係数%）］は 10.5%（32%）であった[4)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人 8 例に低脂肪食摂取後に本剤 400mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるイムルネストラントの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は 2.04 及び 3.55 であった[5)]（外国人データ）。高脂肪食摂取後のイムルネストラントの曝露についてのデータはない。［7.2 参照］

16.3 分布

母集団薬物動態解析の結果、本剤を乳癌患者に経口投与したときのイムルネストラントの見かけの分布容積［平均値（変動係数%）］は 4310L（69%）であった[3)]。ヒト血漿蛋白結合率は 99.93～99.96%であり、濃度依存性は認められなかった[6)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

イムルネストラントは、硫酸化、CYP3A4 による酸化、並びに UGT1A1、1A3、1A8、1A9 及び 1A10 による直接グルクロン酸抱合によって代謝される[7)]（*in vitro*）。

健康成人 6 例に ^{14}C-イムルネストラント 400mg を単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体及びグルクロン酸抱合体が検出された（血漿中総放射能の AUC に対する割合は、それぞれ 19.8%及び 19.9%であった）（外国人データ）。

16.5 排泄

乳癌患者の母集団薬物動態解析の結果、本剤を経口投与したときのイムルネストラントの消失半減期は約 30 時間で、見かけのクリアランス［平均値（変動係数%）］は 166L/h（51%）であった[3)]。

健康成人 5 例に ^{14}C-イムルネストラント 400mg を単回経口投与したとき、投与量の 97.3%（未変化体として 61.8%）が糞便中に排泄され、0.278%が尿中に排泄された[4)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤 400mg を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（9 例）に対する軽度肝機能障害被験者（6 例）の AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.23 及び 1.29 であった。同様に中等度肝機能障害被験者（6 例）では 2.22 及び 1.51 であった。重度肝機能障害被験者（6 例）に本剤 200mg を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（9 例）に対する投与量補正した AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 3.06 及び 1.62 であった[8)]（外国人データ）。［7.4、9.3.1 参照］

16.6.2 腎機能障害患者

母集団薬物動態解析の結果、腎機能[注3)]が正常（448 例）、軽度（482 例）及び中等度（108 例）の腎機能障害患者においてイムルネストラントの薬物動態に大きな影響は見られなかった。

注 3）eGFR（mL/min）が①90 以上、②60 以上 90 未満及び③30 以上 60 未満の場合、それぞれ正常、軽度及び中等度とされた。

16.6.3 *UGT1A1* 遺伝子多型を有する患者

機能低下した *UGT1A1* 遺伝子多型（*UGT1A1*1/*28* 及び *UGT1A1*28/*28*）は、イムルネストラントの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[9)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人 20 例にイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）200mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 200mg[注2)]を併用して単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のイムルネストラントの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 2.11 及び 1.87 であった[5)]（外国人データ）。［7.5、10.2 参照］

16.7.2 カルバマゼピン

健康成人 29 例にカルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤）300mg を 1 日 2 回反復経口投与し、本剤 400mg を併用して単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するカルバマゼピン併用投与時のイムルネストラントの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.578 及び 0.710 であった[5)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 デキストロメトルファン

健康成人 27 例に本剤 800mg[注2)]及びデキストロメトルファン（CYP2D6 の基質）30mg を併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のデキストロメトルファンの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.33 及び 1.43 であった[10)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 ジゴキシン

健康成人 27 例に本剤 400mg 及びジゴキシン（P-gp の基質）0.25mg を併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のジゴキシンの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.39 及び 1.60 であった[10)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.5 ロスバスタチン

健康成人 27 例に本剤 400mg 及びロスバスタチン（BCRP の基質）10mg を併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.49 及び 1.65 であった[10)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.6 その他

(1)健康成人 20 例に本剤 400mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、ミダゾラム（CYP3A の基質）0.5mg を併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.929 及び 1.07 であった[11)]（外国人データ）。

(2)健康成人 27 例に本剤 800mg[注2)]及びレパグリニド（CYP2C8 の基質）0.5mg を併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のレパグリニドの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.02 及び 0.934 であった[10)]（外国人データ）。

(3)健康成人 27 例に本剤 800mg[注2)]及びオメプラゾール（CYP2C19 の基質）20mg を併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のオメプラゾールの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.10 及び 1.28 であった[10)]（外国人データ）。

(4)健康成人 32 例にキニジン（P-gp 阻害剤）200mg を 1 日 2 回反復経口投与し、本剤 400mg を併用して単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するキニジン併用投与時のイムルネストラントの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.869 及び 0.870 であった[10)]（外国人データ）。

(5)健康成人 10 例にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、本剤 400mg を併用して単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のイムルネストラントの $AUC_{0-tlast}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.05 及び 0.850 であった[5)]（外国人データ）。

注 2）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 400mg を経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験（EMBER-3 試験）

アロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法歴のある、ER 陽性かつ HER2 陰性の局所進行又は遠隔転移を有する乳癌患者 874 例を対象に、本剤単独投与（投与群 A）、治験担当医師が選択した治療（フルベストラント又はエキセメスタン）（投与群 B）、及び本剤とアベマシクリブの併用投与（投与群 C）を比較する無作為化非盲検第 III 相国際共同試験を実施した[注]。投与群 A では本剤 400mg（1 日 1 回）、投与群 B ではフルベストラント 500mg（1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの 1 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は 1 日目）又はエキセメスタン 25mg（1 日 1 回）を疾患進行等が認められるまで投与を継続した。なお、男性及び閉経前の女性に対しては、LH-RH アゴニストの使用下で投与した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間（PFS）について、*ESR1* 遺伝子

変異陽性集団における解析結果は表 1）及び図 1）のとおりであった[12]。［5.3 参照］
注）*ESR1* 遺伝子変異陽性集団において投与群 B に対する投与群 A の優越性を検証することは、本試験の開始時点では主目的ではなく、試験途中で主目的に追加された。

表 1）国際共同第 III 相試験（EMBER-3 試験）における成績（*ESR1* 遺伝子変異陽性集団、投与群 A 及び B）

全体集団		
	本剤 （投与群 A）	フルベストラント又は エキセメスタン （投与群 B）
症例数(日本人症例数)	138(11)	118(6)
イベント発現例数	109	102
無増悪生存期間中央値 （月） (95%信頼区間)	5.49(3.91-7.39)	3.84(3.68-5.52)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.617(0.464-0.821)	
層別ログランク検定 (両側)	p=0.0008	

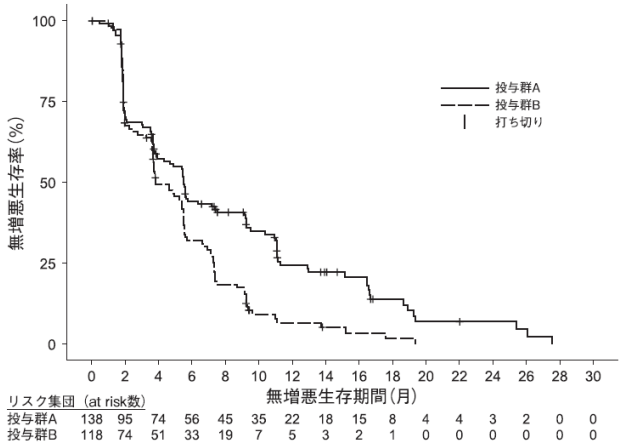


図 1）無増悪生存期間 Kaplan-Meier 曲線（EMBER-3 試験、*ESR1* 遺伝子変異陽性集団、投与群 A 及び B）

安全性対象集団では、投与群 A の 327 例（日本人 30 例を含む）中 160 例（48.9%）、投与群 B の 324 例（日本人 24 例を含む）中 104 例（32.1%）に副作用が認められた。*ESR1* 遺伝子変異陽性集団では、投与群 A の 137 例（日本人 11 例を含む）中 78 例（56.9%）、投与群 B の 117 例（日本人 6 例を含む）中 32 例（27.4%）に副作用が認められた。
安全性対象集団で認められた主な副作用は、投与群 A では下痢（12.2%）、悪心（9.5%）、疲労（6.7%）、AST 増加（5.8%）、無力症（5.8%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イムルネストラントは、野生型及び変異型エストロゲン受容体α（ERα）に結合する選択的エストロゲン受容体分解剤（SERD）であり、ERαを分解して ER 依存性の遺伝子の転写を阻害することにより、*ESR1* 遺伝子変異陽性の乳癌に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。なお、イムルネストラントは、未成熟ラットで子宮重量増加作用を示さなかったことから、アゴニスト様作用を示さずに乳癌細胞の増殖を抑制すると考えられる[13]。［9.4.3、9.5 参照］

18.2 抗腫瘍作用

イムルネストラントは、野生型ヒト ERαを発現するヒト乳癌由来 MCF7 及び T47D 細胞株、変異型（Y537N ヘテロ接合型又はホモ接合型）ヒト ERαを発現させた MCF7 及び T47D 細胞株、並びに変異型（Y537S）ヒト ERαを発現する乳癌患者由来 ST941/C 腫瘍細胞に対して、増殖抑制作用を示した（*in vitro*）。
イムルネストラントは、野生型ヒト ERαを発現するヒト乳癌由来 MCF7、T47D 細胞株等をそれぞれ皮下移植した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス及び変異型 ERαを発現する乳癌患者由来 ST941/HI、ST941/PBR（CDK4/6 阻害剤に対する耐性を有する）腫瘍組織片等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[13]（*in vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イムルネストラントトシル酸塩（Imlunestrant Tosilate）〔JAN〕

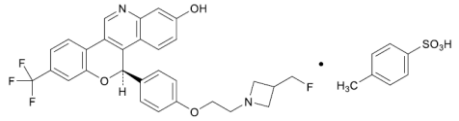
化学名：(5*R*)-5-(4-{2-[3-(Fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*c*]quinolin-2-ol mono(4-methylbenzenesulfonate)

分子式：$C_{29}H_{24}F_4N_2O_3 \cdot C_7H_8O_3S$

分子量：696.71

性状：白色～黄色の粉末、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトニトリル及び 0.1mol/L 塩酸に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：約 245℃

21. 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。

22. 包装

28 錠［14 錠（PTP）×2］

23. 主要文献

1) 社内資料：イムルネストラントの毒性試験
2) 社内資料：日本人の乳癌患者でのイムルネストラントの薬物動態
3) 社内資料：イムルネストラントの薬物動態プロファイル
4) 社内資料：イムルネストラントの絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験(JZLE 試験)
5) 社内資料：イムルネストラントの薬物動態に及ぼす食事の影響及び各種併用薬との相互作用(JZLD 試験)
6) 社内資料：イムルネストラントの血漿蛋白結合試験
7) 社内資料：イムルネストラントの *in vitro* 代謝試験(LY3484356PrelimMetab 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イムルネストラントの薬物動態(JZLG 試験)
9) 社内資料：イムルネストラントの薬物動態に及ぼす *UGT1A1* 遺伝子多型の影響
10) 社内資料：イムルネストラント及び各種基質薬剤との相互作用(JZLI 試験)
11) 社内資料：イムルネストラントがミダゾラムの薬物動態に及ぼす相互作用(JZLK 試験)
12) 社内資料：イムルネストラントの第 III 相試験(JZLC 試験)
13) 社内資料：イムルネストラントの薬理試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
medical.lilly.com/jp

26. 製造販売業者等

26.1 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

®:登録商標

XXX-X001(R0)

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）

内分泌療法後に増悪した *ESR1* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

1.8.2.2　設定根拠

本剤の効能・効果（案）は、ホルモン受容体陽性（HR+）かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性（HER2-）の局所進行（根治的切除不能）又は転移・再発乳癌患者を対象とした、第 3 相、国際共同、無作為化、非盲検、並行群間試験である J2J-OX-JZLC 試験（JZLC 試験）の結果から設定した。JZLC 試験は、以下の 3 群で構成された。

- 投与群 A：イムルネストラント単独投与群
- 投与群 B：標準内分泌療法群（フルベストラント又はエキセメスタンの単独投与）
- 投与群 C：イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群

JZLC 試験の主要目的は、RECIST version 1.1 に基づく治験担当医師評価による無増悪生存期間（PFS）であり、以下の投与群間で比較した。さらに、主な副次評価項目である全生存期間（OS）についても主要評価項目と同じ投与群間で比較した。

- Intent to treat（ITT）集団でのイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）と標準内分泌療法群（投与群 B）
- *ESR1* 変異検出集団での投与群 A と投与群 B
- ITT 集団でのイムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群（投与群 C）と投与群 A

試験全体の第 1 種過誤の確率を 0.025（片側）で制御するため、グラフィカルアプローチを用いて 3 つの主要評価項目（PFS）及び 3 つの主な副次評価項目（OS）に対する仮説を階層的に検定した。JZLC 試験のグラフィカルアプローチにより決定された有意水準の計画及びその結果の詳細は、第 2.7.6.8 項に記載した。

JZLC 試験では、1）内分泌療法による治療が適切であるとみなされる HR＋かつ HER2-の局所進行（根治的切除不能）又は転移・再発乳癌であること、2）本薬と同じ作用機序（選択的エストロゲン受容体分解薬［SERD］）の主な対照薬であるフルベストラントの実臨床下での使用状況並びにアンメットニーズを踏まえ、内分泌療法による単独療法又はサイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害剤との併用療法の治療歴を有すること（ただし転移再発病変に対する SERD／化学療法／ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ［PI3K］阻害薬／哺乳類ラパマイシン標的タンパク質［mTOR］阻害薬による治療歴なし）、などを主な組入れ基準とした。また特にアンメットニーズが高いと考えられる *ESR1* 変異の有無については中央検査機関で評価した。JZLC 試験の被験者背景等の詳細については第 2.7.6.8.2 項に記載した。

JZLC 試験の結果、ITT 集団における投与群 A と投与群 B の比較では、PFS は統計学的に有意な延長は認められなかったものの（ハザード比［95%信頼区間］：0.867［0.724, 1.039］）、*ESR1* 変異検出集団において、PFS が投与群 A（中央値：5.49 ヵ月［95%信頼区間：3.91～7.39 ヵ月］）

で、投与群B（中央値：3.84ヵ月［95%信頼区間：3.68～5.52ヵ月］）と比較して、統計学的に有意に延長した（ハザード比［95%信頼区間］：0.617［0.464, 0.821］）。

副次目的であるOSは、*ESR1*変異検出集団における投与群Aと投与群Bの比較では、統計学的に有意ではないもののハザード比（95%信頼区間）は0.546（0.348, 0.856）であり、良好な結果が期待できる。

また、投与群Cと投与群Aを比較した結果から、イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与による有用性が期待される結果が得られた。探索的な解析として、*ESR1* 変異検出集団での投与群Cと投与群Aの有効性を比較した結果からも、臨床的に意味のあるベネフィットを提供する可能性が示唆された（第2.7.3.3.2.2項）。

本試験で認められた安全性プロファイルは良好であった。日本人集団においても概ね同様の有効性及び安全性成績が示された。

以上、本剤はJZLC試験において、*ESR1*変異を検出したHR+かつHER2-の局所進行又は転移・再発乳癌患者に対して、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示したことから、本試験に組み入れられた患者背景等を考慮し、本剤の効能・効果（案）を「*ESR1* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」として製造販売承認申請を行い、申請後の審査過程における議論の結果、「内分泌療法後に増悪した *ESR1* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」に変更した。

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）

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

1.8.3.2 設定根拠

JZLC 試験（国際共同第 3 相試験）における用法・用量の設定

イムルネストラント 200～1200 mg を 1 日 1 回投与した国際共同第 1 相試験である J2J-MC-JZLA 試験（JZLA 試験）の以下に示す薬物動態（PK）、安全性及び抗腫瘍活性の結果に基づき総合的に判断し、JZLC 試験でイムルネストラントの用法・用量を 400 mg 1 日 1 回投与とした。

- 乳癌患者又は子宮類内膜腺癌患者にイムルネストラントを 200～1200 mg の用量で投与したところ最高用量の 1200 mg でも最大耐用量（MTD）に到達しなかった。
- イムルネストラント 400 mg の 1 日 1 回投与は良好な安全性プロファイルを示し、より高用量と比較して悪心や下痢の発現割合も低かった。
- イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態での血漿中イムルネストラント濃度の平均値は、全投与期間を通じて一貫して乳癌移植モデルでの 80%の標的阻害を達成するのに必要な有効血漿中濃度の閾値（TEC_{80}）を超えていたことから、400 mg の用量の投与により多くの患者で有効性が期待できるものと考えられた。
- イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回単独投与した 4/6 例で部分奏効（PR）が認められ、有効性が示唆された。

以上のことから、MTD は求められなかったが、最適な生物学的活性を示す用量として 400 mg を次相での用量に選択した。

用法・用量（案）の設定根拠

JZLA 試験の結果から、JZLC 試験では HR+かつ HER2-の局所進行又は転移・再発乳癌患者に対してイムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回投与した。なお、JZLC 試験では、安全性の観点から減量が必要と判断された場合は、イムルネストラント 200 mg の 1 日 1 回投与に減量することとした。

第 1.8.2.2 項で述べたとおり JZLC 試験の結果、*ESR1* 変異が検出された HR+かつ HER2-の局所進行又は転移・再発乳癌患者で、イムルネストラントの 400 mg 1 日 1 回投与は標準内分泌療法群に対して統計学的に有意で臨床的に意味のある有効性を示した。安全性は良好であり、曝露量-反応関係は認められなかった。

母集団 PK 解析の結果、400 mg の 1 日 1 回投与では、定常状態での血漿中濃度が 87%の患者で投与間隔期間中を通じて TEC_{80} を超えると予想され、400 mg の 1 日 1 回投与で、大部分の患者で生物学的に有効な薬物曝露が得られると考えられた。一方、200 mg の 1 日 1 回投与では、定常状態での血漿中濃度は 45%の患者で投与間隔期間中を通じて TEC_{80} を超えると予想された。曝露量-反応解析の結果、乳癌患者に対して広い治療域を示すことが確認された。イムルネストラント

400 mg を 1 日 1 回投与したときの 1/2～2.5 倍の曝露量まで安全性及び有効性が維持されることが確認された。したがって、イムルネストラントの 400 mg 1 日 1 回投与はさまざまな内因性又は外因性要因を持つ患者（軽度肝機能障害者など）に対し広く用いることができ、かつ安全性のための減量用量（200 mg の 1 日 1 回投与）でも治療効果が維持される。

JZLC 試験と並行して実施した海外第 1 相臨床試験である J2J-MC-JZLB 試験では、乳癌の手術を予定している閉経後女性患者にイムルネストラント 200、400、又は 800 mg を 1 日 1 回投与し、バイオマーカーの変化を調べた。エストロゲン受容体分解を示すバイオマーカーの変化は 3 用量で同様であったが、200 mg の用量では腫瘍増殖抑制の指標である Ki-67 の減少率が最も低く、800 mg の用量では悪心及び下痢の発現割合が最も高かった。これらの結果は、JZLB 試験と並行して実施していた JZLC 試験での 400 mg の 1 日 1 回投与及び 200 mg の 1 日 1 回の減量用法・用量が適切であることを示唆するものであった。

また、日本人集団でもイムルネストラントの 400 mg 1 日 1 回投与は適切であると考える。以下の理由を考慮すると、*ESR1* 遺伝子変異を有する HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌に対して、日本人患者を含めて有効性が期待できると考える。

- 薬物動態に日本人と外国人とで明らかな差はなかった。
- JZLC 試験で *ESR1* 変異検出集団に日本人は 17 例（投与群 A：11 例、投与群 B：6 例）含まれ、PFS の中央値は投与群 B（6.98 ヵ月）と比較して投与群 A（11.14 ヵ月）で長く、投与群 B に対する投与群 A の PFS のハザード比は 0.257 であった。このことから、日本人でも全体集団と同様に良好な結果が認められた。
- JZLC 試験で *ESR1* 変異検出集団と全体集団の安全性プロファイルには臨床的に意味のある違いが認められず、さらに全体集団と日本人集団の安全性プロファイルにも臨床的に意味のある違いが認められなかった。

海外第 1 相 J2J-MC-JZLD 試験において、低脂肪食摂取後にイムルネストラント 400 mg を単回経口投与したところ、空腹時投与後と比較してイムルネストラント曝露量の統計学的に有意で臨床的に意味のある増大が認められたことから、イムルネストラントは空腹時に投与する必要がある。JZLC 試験と同様に、イムルネストラントの投与前少なくとも 1 時間及び投与後少なくとも 2 時間は食事を避ける必要があると考えた。

以上より、イムルネストラントの用法及び用量（案）を「通常、成人にはイムルネストラントとして 1 日 1 回 400 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。また、食前 2 時間及び食後 1 時間を避けて投与すること。」と設定して製造販売承認申請を行い、申請後の審査過程における議論の結果、「通常、成人にはイムルネストラントとして 1 日 1 回 400 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」へ記載整備を行った。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意は、主に本剤の国際共同臨床試験及びその他試験結果並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。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］</td><td>2.1 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。
2.2 本剤を妊娠ラットの器官形成期に投与した試験で、母動物毒性及び胚・胎児の発生に有害な作用が認められたことから設定した。</td></tr>
<tr><td>5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ESR1 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.2 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。
5.3 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］</td><td>5.1 本剤は ESR1 遺伝子変異を有する患者を対象とし、遺伝子変異の検出にコンパニオン診断薬を必要とすることから設定した。
5.2 本剤の手術の術前・術後薬物療法及び内分泌療法未治療の患者での使用に関する臨床試験成績を有していないことから設定した。
5.3 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が必要と考えられたことから設定した。また、審査過程における議論の結果を反映した。</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 本剤は食事とともに服用すると血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用の 1 時間前から服用後 2 時間は食事をしないこと。［16.2.2 参照］
7.3 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で使用すること。
7.4 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）を有する患者に投与する場合は、本剤の 1 回用量を 200 mg に減量すること。［9.3.1、16.6.1 参照］
7.5 強い CYP3A 阻害剤と併用が避けられない場合には、本剤の 1 回用量を 200mg に減量すること。［10.2、16.7.1 参照］
7.6 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準
<table><tr><th>副作用</th><th>程度(注)</th><th>処置</th></tr><tr><td rowspan="2">肝機能障害</td><td>持続する又は再発の AST 又は ALT の増加が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下</td><td>ベースライン又は基準値上限の 1 倍超～3 倍以下に回復するまで休薬する。
再開する場合には同量で再開できる。</td></tr><tr><td>以下のいずれかの条件を満たす場合
・ベースラインの AST 又は ALT が正常範囲内の場合、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 5 倍超～20 倍以下
・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限を超えていた場合、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 8 倍超
・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍以</td><td>ベースライン又は基準値上限の 1 倍超～3 倍以下に回復するまで休薬する。
再開する場合には 1 回 200mg に減量する。</td></tr></table></td><td>7.1 審査過程における議論の結果を踏まえて設定した。
7.2 食事の影響を評価した本剤の薬物動態試験において、低脂肪食摂取後に本剤投与した被験者では、空腹時投与した被験者と比較して、曝露量（AUC）が顕著に増加したことから、食事とともに服用しないよう注意喚起するため設定した。
7.3 試験設定及び審査過程における議論の結果を踏まえて設定した。
7.4、7.5 審査過程における議論の結果を踏まえて設定した。
7.6 各種副作用が認められた場合には休薬、減量等の対応が必要であることから、本剤の投与継続に関する注意喚起について設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意	設定根拠
上の場合、AST 又は ALT の増加がベースラインの 3 倍以上又は基準値上限の 8 倍超のいずれかに該当するとき 以下のいずれかの条件を満たす場合 ・AST 又は ALT の増加が基準値上限の 20 倍超 ・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍未満の場合、胆汁うっ滞がないにも関わらず、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビンの増加が基準値上限の 2 倍以上 ・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍以上の場合、胆汁うっ滞がないにも関わらず、AST 又は ALT の増加がベースラインの 2 倍以上、かつ総ビリルビンの増加が基準値上限の 2 倍以上 投与を中止する。 その他の副作用 治療しても症状が継続する又は再発のグレード 2 で、7 日以内にベースライン又はグレード 1 までに回復しない場合 ベースライン又はグレード 1 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には同量で再開できる。 グレード 3 又は 4 （無症候性の臨床検査値の変化は除く） 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 1 回 200mg に減量する。 注）グレードは NCI-CTCAE ver. 5.0 に準じる。	
8. 重要な基本的注意 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。	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。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者 本剤の 1 回用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。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。［7.4、16.6.1 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薬物動態試験において、中等度又は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、曝露量（AUC）が顕著に増加したため、中等度から重度の肝障害のある患者に対する注意喚起を、審査過程における議論の結果を踏まえて設定した。
9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］ 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］ 9.4.3 本剤の作用機序及び動物試験の結果から、イムルネストラントは生殖能力に有害な影響を及ぼす可能性がある。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で雌性生殖器への器質的影響（卵巣嚢胞、子宮及び腟萎縮）が、また、ラットを用いた反復投与毒性試験で性周期停止並びに雄性生殖器への器質的影響（精巣精子滞留、並びに精巣上体上皮空胞化及び細	本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への臨床使用経験はないが、本剤を妊娠ラットの器官形成期に投与した試験で、母動物毒性及び胚・胎児の発生に有害な作用が認められたこと、本剤は生物学的に意義のある遺伝毒性リスクを有しないと考えられること、1 週間はヒトにおける本剤の消失半減期（約 30 時間）の 5 倍の期間を包含することから、避妊ガイダンスを勘案し、妊娠可能な女性又はパートナーが妊娠する可能性のある男性への注意喚起を、審査過程における議論の結果を踏まえて設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>胞残屑）が認められている。［18.1 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤の作用機序及び動物試験の結果から、妊娠中の女性に本剤を投与すると、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。本剤を妊娠ラットの器官形成期に投与した試験で、臨床曝露量（AUC）の約 0.05 倍に相当する用量で着床後胚損失率及び吸収胚数高値、AUC の約 0.62 倍に相当する用量で催奇形性（外表、内臓及び骨格異常）が認められた。
［2.2、9.4.1、9.4.2、18.1 参照］</td><td>本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への臨床使用経験はないが、非臨床試験の結果に基づき、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への注意喚起を、審査過程における議論の結果を踏まえて設定した。</td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。</td><td>本剤の乳汁中への移行、授乳された乳児への影響及び乳汁産生への影響を検討した試験はないが、授乳婦に対する一般的な注意喚起を、審査過程における議論の結果を踏まえて設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 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>強い CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール
クラリスロマイシン
ボリコナゾール等
［7.5、16.7.1 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない薬剤又は中程度以下の CYP3A 阻害剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>強い CYP3A 誘導剤
カルバマゼピン
リファンピシン
フェニトイン等
［16.7.2 参照］</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない薬剤又は中程度以下の CYP3A 誘導剤への代替を考慮すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP2D6 の基質となる薬剤
デキストロメトルファン
イミプラミン
メトプロロール
等
［16.7.3 参照］</td><td>これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤が CYP2D6 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>P-gp の基質となる薬剤
ジゴキシン
ダビガトランエテキシラート
エベロリムス等
［16.7.4 参照］</td><td>これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>BCRP の基質となる薬剤
ロスバスタチン
サラゾスルファピリジン
シンバスタチン等
［16.7.5 参照］</td><td>これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤が BCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr></table></td><td>これらの薬剤との併用により、本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇又は低下するおそれがあるため、審査過程における議論の結果を踏まえて設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用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</td><td>本剤の副作用として臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS の記載及び審査過程における議論の</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>置を行うこと。
11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢</td><td>悪心、嘔吐、便秘、腹痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>疲労</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>関節及び筋骨格痛</td><td>背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>頭痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>静脈血栓症に関連する事象（肺塞栓症）</td><td>咳嗽</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査値異常</td><td></td><td>ALT 増加、AST 増加</td><td></td><td>トリグリセリド増加</td></tr>
</table>
</td><td>結果を参考に設定した。なお、事象の頻度は、審査過程における議論の結果を踏まえて、J2J-OX-JZLC 試験において、本剤の単独投与を受けた被験者（単独投与時）のデータに基づき算出した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</td><td>PTP の誤飲対策について注意喚起するため設定した。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験において、AUC の約 1.1 倍に相当する用量で、卵巣良性及び悪性顆粒膜細胞腫、並びに良性及び悪性混合型性索間質性腫瘍が認められた。
15.2.2 ラットを用いた反復投与毒性試験において、膀胱移行上皮癌及び移行上皮過形成、並びに眼水晶体線維変性が認められた。</td><td>非臨床試験におけるがん原性試験及び反復投与毒性試験の結果より、審査過程における議論の結果を踏まえて設定した。</td></tr>
</table>

イムルリオ錠 200mg

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

医薬薬審発 0915 第１号
令 和 ５ 年 ９ 月 １５ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬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

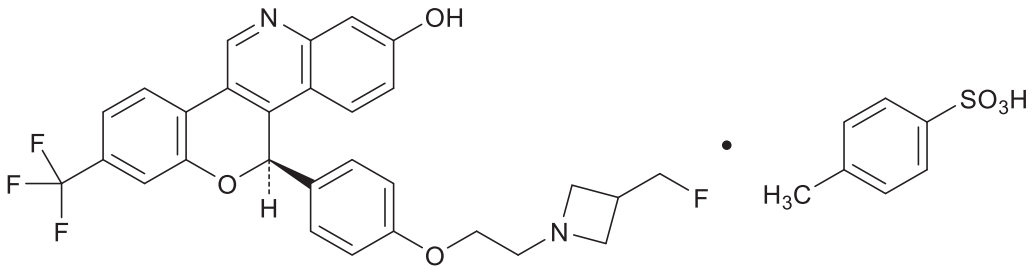
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.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　304-8-B5

JAN（日本名）：イムルネストラントトシル酸塩

JAN（英　名）：Imlunestrant Tosilate



$C_{29}H_{24}F_4N_2O_3$・$C_7H_8O_3S$

(5*R*)-5-(4-{2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ}フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5*H*-[1]ベンゾピラノ[4,3-*c*]キノリン-2-オール　一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

(5*R*)-5-(4-{2-[3-(Fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*c*]quinolin-2-ol mono(4-methylbenzenesulfonate)

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 88

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 (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 88

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 (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 88

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 (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT NYVMHWVRQA PGQGLEWMGY  50
INPYNDDVKY NEKFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARWG 100
YYGSPLYYFD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT 200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
GK                                                      452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASSRLI YMHWYQQKPG QAPRPLIYAT  50
SNLASGIPAR FSGSGSGTDF TLTISSLEPE DFAVYYCQQW NSNPPTFGQG 100
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                          213
```

Post-translational modifications

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 149-205 266-326 372-430
22"-96" 149"-205" 266"-326" 372"-430"
Intra-L (C23-C104) 23'-87' 133'-193'
23'"-87'" 133'"-193'"
Inter-H-L (h 5-CL 126)* 225-213' 225"-213'"
Inter-H-H (h 11, h 14)* 231-231" 234-234"

*The four inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 4 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.

*Les quatre ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 4 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.

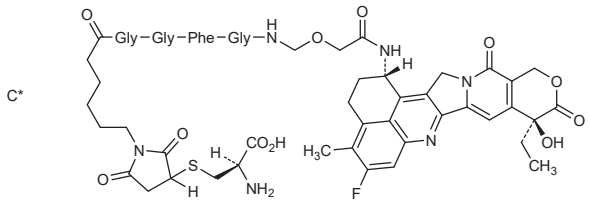
*Faltan los cuatro puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 4 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo.

N-terminal glutaminyl cyclization / Cyclisation du glutaminyle N-terminal / Ciclación del glutaminilo N-terminal
H VH Q1 > pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl): 1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4: 302, 302"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

C-terminal lysine clipping / Coupure de la lysine C-terminale / Recorte de lisina C-terminal
H CHS K2: 452, 452"

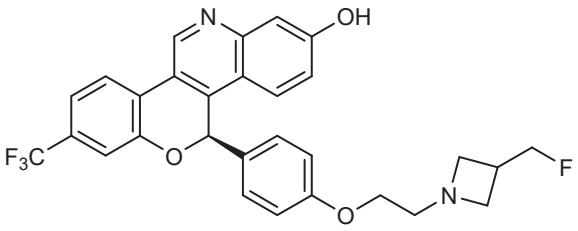
Potential modified residues / résidus modifiés potentiels / restos modificados potenciales



imlunestrantum

imlunestrant	(5*R*)-5-(4-{2-[3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*c*]quinolin-2-ol
imlunestrant	(5*R*)-5-(4-{2-[3-(fluorométhyl)azétidin-1-yl]éthoxy}phényl)-8-(trifluorométhyl)-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*c*]quinoléin-2-ol
imlunestrant	(5*R*)-5-(4-{2-[3-(fluorometil)azetidin-1-il]etoxi}fenil)-8-(trifluorometil)-5*H*-[1]benzopirano[4,3-*c*]quinolein-2-ol

$C_{29}H_{24}F_4N_2O_3$



イムルリオ錠 200mg

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

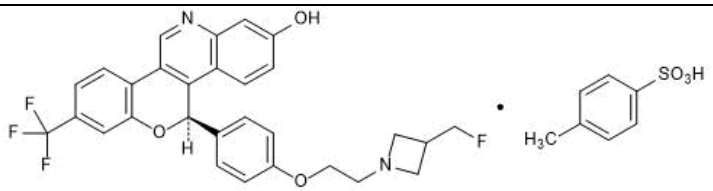
日本イーライリリー株式会社

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

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>化学名：(5R)-5-(4-{2-[3-(Fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)-5H-[1]benzopyrano[4,3-c]quinolin-2-ol mono(4-methylbenzenesulfonate)
（別名：イムルネストラント、その塩類及びその製剤）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>内分泌療法後に増悪した ESR1 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはイムルネストラントとして 1 日 1 回 400mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：イムルネストラントトシル酸塩
製剤：イムルリオ錠
（1 錠中イムルネストラントとして 200mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td rowspan="2">動物種</td><td>概略の致死量 (mg/kg)</td></tr>
<tr><td>経口投与</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>>2000 [a]</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>>1000 [b]</td></tr>
</table>
a　ラット骨髄小核試験及びラットコメット試験の初回投与後の所見に基づき推定した。
b　サル 7 日間投与試験の初回投与後の所見に基づき推定した。

反復投与毒性（経口）
<table>
<tr><td>ラット 4 週間試験（0、30、100、300 mg/kg/day）
生殖毒性に関する NOAEL：決定されなかった。
非生殖系への毒性に関する NOAEL：100 mg/kg/day
主な毒性所見：
300 mg/kg/day 群の雄で死亡、
すべての用量で雌性生殖系の毒性変化（卵胞嚢胞、子宮・子宮頚部・膣の上皮・壁の萎縮）</td></tr>
<tr><td>ラット 3 ヵ月間試験（0、10、30、150 mg/kg/day）
生殖毒性に関する NOAEL：決定されなかった。
非生殖系への毒性に関する NOAEL：150 mg/kg/day
主な毒性所見：雌性生殖系の毒性変化（すべての用量で卵胞嚢胞、黄体嚢胞、黄体数増加、150 mg/kg/day で卵巣の顆粒膜細胞過形成、膣・子宮・子宮頚部の萎縮）</td></tr>
<tr><td>ラット 6 ヵ月間試験（0、10、30、60、150 mg/kg/day）
生殖毒性に関する NOAEL：決定されなかった。
非生殖系への毒性に関する NOAEL：30 mg/kg/day
主な毒性所見：
150 mg/kg/day で早期安楽死（尿路閉塞に起因）、泌尿器系の毒性変化（腎尿細管の変性／再生、尿路閉塞）、眼の毒性変化（水晶体混濁）
60 mg/kg/day 以上の用量で水晶体変性、
30 mg/kg/day 以上の用量で精巣上体の管上皮空胞化、</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>すべての用量で雌性生殖系の毒性変化（卵胞嚢胞、黄体嚢胞、顆粒膜細胞過形成、膣・子宮頚部・子宮の萎縮、乳腺の雄型分化）、雄性生殖系の毒性変化（精巣上体内腔の細胞残屑、精巣の精子滞留）</td></tr>
<tr><td>サル 7 日間試験（100、1000 mg/kg/day）
NOAEL：100 mg/kg/day
主な毒性所見：1000 mg/kg/day で体重減少、便の変化（軟便、水様便）、肝細胞の単細胞壊死</td></tr>
<tr><td>サル 4 週間試験（0、30、150、600 mg/kg/day）
生殖毒性に関する NOAEL：決定されなかった。
非生殖系への毒性に関する NOAEL：600 mg/kg/day
主な毒性所見：すべての用量で雌性生殖系の毒性変化（卵巣嚢胞）</td></tr>
<tr><td>サル 3 ヵ月間試験（0、15、100、600 mg/kg/day）
生殖毒性に関する NOAEL：決定されなかった。
非生殖系への毒性に関する NOAEL：600 mg/kg/day
主な毒性所見：すべての用量で雌性生殖系の毒性変化（卵巣嚢胞、子宮頚部・子宮・膣の萎縮）</td></tr>
</table>
略語：NOAEL = 無毒性量。
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同第 3 相臨床試験（J2J-OX-JZLC 試験）におけるイムルネストラント単剤投与群（安全性解析対象集団）327 例中 160 例（48.9%）に副作用が認められた。
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数／評価例数（発現割合）</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>件数／評価例数（発現割合）</th></tr>
<tr><td>下痢</td><td>40/327（12.2%）</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>19/327（5.8%）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>31/327（9.5%）</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>16/327（4.9%）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>22/327（6.7%）</td><td>白血球数減少</td><td>9/327（2.8%）</td></tr>
<tr><td>無力症</td><td>19/327（5.8%）</td><td>リンパ球数減少</td><td>7/327（2.1%）</td></tr>
<tr><td>ほてり</td><td>17/327（5.2%）</td><td>好中球数減少</td><td>6/327（1.8%）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>血小板数減少</td><td>6/327（1.8%）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本イーライリリー株式会社
製剤：輸入</td></tr>
</table>

イムルリオ錠 200mg

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.1.1	Nomenclature	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.1.2	Structure	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.1.3	General Properties	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.2.1	Manufacturers	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.2.3	Control of Materials	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.3.2	Impurities	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.4.1	Specifications	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.4.4	Batch Analyses	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.4.5	Justification of Specification	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.6	Container Closure System	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.7.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.7.3.1	Stability Data Primary Stability	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.7.3.2	Supporting Stability Data	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.S.7.3.3	Stress Testing Data	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無

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[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.2.2	Drug Product	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.2.4	Container Closure System	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.2.6	Compatibility	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.3.1	Manufactures	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.3.2	Batch Formula	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.4.1	Specifications - Compendial Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.4.1	Specifications - Non-Compendial Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.4.2	Analytical Procedures - Compendial Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.4.2	Analytical Procedures - Non-Compendial Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures - Compendial Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures - Non-Compendial Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.4.4	Justification of Specifications - Compendial Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.4.4	Justification of Specifications - Non-Compendial Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.4.6	Novel Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無

3.2.P.5.1	Specifications	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.5.4	Batch Analyses	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.7	Container Closure System	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.8.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.8.3.1	Stability Data Primary Stability	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.8.3.2	Supporting Stability	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.P.8.3.3	Stress Testing Stability	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無

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[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無
3.2.A.3	Novel Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	無

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	－	－	－	－	－	－	無

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	QSB111: In Vitro Binding Activity of LY3484356, an Oral Selective Estrogen Receptor Degrader (SERD), to Full Length Human ERα Wild-Type, ERα Mutant, and ERβ Receptors	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.2	QSB112: Degradation and Functional Antagonism Activity of LY3484356 and LSN3513322 (LY3484356 Tosylate Salt), Oral Selective Estrogen Receptor Degraders (SERD), in ERα Wild-Type and Mutant Human Breast Cancer Cells In Vitro	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.3	ONCO149: Degradation of ERα Protein by LY3484356 in ER+ve ESR1 Wild-Type and Mutant Breast Cancer or PDX Cell Lines	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.1.1.4	ONCO150: Inhibition of ERα-Mediated Gene Transcription by LY3484356, an Oral, Selective Estrogen Receptor Degrader (SERD) in ERα Wild-Type Breast Cancer Cells	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.5	QSB113: Inhibition of Cell Proliferation by LY3484356 and LSN3513322 (LY3484356 Tosylate Salt), Oral Selective Estrogen Receptor Degraders (SERD), in ERα Wild-Type and Mutant Human Breast Cancer Cells In Vitro	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.1.1.6	QSB129: In Vitro Sensitivity, Combination Effect, and Anti-Proliferative Activity of LY3484356 in Breast Cancer Oncopanel	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.1.1.7	ONCO204: In Vitro Potency of LY3484356 Tosylate (LSN3513322) and its Metabolites in Cell-Based Assays	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無

4.2.1.1.8	ONCO151: In Vivo Target Inhibition by LY3484356, an Oral SERD, in ESR1 Wild-Type and Mutant (ESR1 Y537S) Breast Cancer Xenograft and PDX Models	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.9	ONCO152: In Vivo Tumor Growth Inhibition by LY3484356 and LSN3513322 (LY3484356 Tosylate Salt), Oral SERDs, in ESR1 Wild-Type and Mutant (ESR1 Y537S) Breast Cancer Xenograft Models as a Single Agent	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.1.1.10	ONCO167: In Vivo Tumor Growth Inhibition by LY3484356 in Human MCF7-fLuc Breast Cancer Brain Orthotopic Model in Mice	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.1.1.11	ONCO220: In Vivo Efficacy of Oral SERD LY3484356 Tosylate (LSN3513322) in Combination with Abemaciclib Mesylate (LSN2813542) in T47D Breast Cancer Xenograft Model	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.12	ONCO228: Imlunestrant Efficacy as a Single Agent and in Combination with Standard of Care Agents in Clinically Relevant PDX and CDX ER+ Breast Cancer Models	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	評価資料	無

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
4.2.1.2.1	QSB128: In Vitro Selectivity Profile of LY3484356	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.1.2.2	8393708: Rat Uterine Model: LSN3484356	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	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	190112.FMD: Effects of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無

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
	該当なし							

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	8404120: Validation of a Method for the Determination of LY3484356 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.1.2	8404121: Validation of a Method for the Determination of LY3484356 in Primate Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無

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	MACC18_8387847: Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of LY3484356 in Mice	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.2.2	PAAI19_8406400: Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of LY3484356 in Monkeys	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無

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	MTVE18_8396397: Brain, Liver, and Spleen Tissue Distribution of LY3484356 in Mice	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.3.2	00353512: A Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism and Elimination Study of [14C]LY3484356 following a Single Oral (Gavage) Administration of [14C]LY3484356 Tosylate to Male and Female Sprague Dawley and Long Evans Rats (PK/Excretion/QWBA Section)	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無

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	353512ME: Metabolite Profiling in Selected Rat Plasma, Brain, Feces, and Bile Samples after a Single 100 or 30 mg/kg Oral Gavage Dose of [14C]LY3484356 Tosylate	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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	130-699: A 14-Day Oral Dose Toxicity Study of LSN3484356 Tosylate (Compound 3513322) in the Sprague Dawley Rat	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.2.2	8002568: A Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Administered Daily by Oral Gavage in Rats for 4 Weeks with a 2 Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.2.3	8003221: A 3-Month Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Administered by Oral Gavage Daily to Rats with a 6-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無

4.2.3.2.4	8003353: A 6-Month Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) by Oral Gavage Daily to Rats with a 3-Month Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.2.5	130-698: A 7-Day Oral Dose Toxicity Study of LSN3484356 Tosylate (Compound 3513322) in the Cynomolgus Monkey	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.2.6	8002569: A Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Administered Daily by Oral Gavage in the Cynomolgus Monkey for 4 Weeks	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.2.7	8003147: A 3 Month Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Given Daily by Oral Gavage to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無

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	00353453: LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Salmonella-E. Coli Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3.1.2	AG12ER.361CRESTICH.BTL: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Assay in TK6 Cells with LY3484356 Tosylate (Compound 3513322)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無

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	130-1137: An In Vivo Comet Assay in Rats with LY3484356 Tosylate (Imlunestrant)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3.2.2	AG12ER.125021ICH.BTL: In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay in Rats with LY3484356 Tosylate (Compound 3513322)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3.2.3	8451175: A Repeat-Dose Toxicokinetic Study in Rats Administered LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Once Daily by Oral Gavage for Two Days	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

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
	該当なし							

4.2.3.4.2 短期又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
4.2.3.4.2.1	8003869: A Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in 001178-T (Hemizygous) and 001178-W (Wild Type) rasH2 Transgenic Mice Administered LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Daily by Oral Gavage for 26 Weeks	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日~20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	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
	該当なし							

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
	該当なし							

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	9001840: An Enhanced Pilot Embryo-fetal Development Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) via Oral Gavage in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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	20437314: An Impurity Qualification Study in Rats Administered LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) by Oral Gavage Daily to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.7.6.2	8524678: *不純物E ： Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.3	8524679: *不純物E ：In Vitro TK6 Micronucleus Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.4	8506479: *不純物D ： Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.5	8521438: *不純物A ： Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.6	8521439: *不純物A ：In Vitro TK6 Micronucleus Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

＊新薬承認情報提供時に置き換え

4.2.3.7.6.7	8521033: *不純物B : Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.8	8521034: *不純物B : In Vitro TK6 Micronucleus Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.9	8521287: *不純物C : Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.10	8521288: *不純物C : In Vitro TK6 Micronucleus Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.11	8525034: [redacted] *不純物F : Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.12	8525035: [redacted] *不純物F : In Vitro TK6 Micronucleus Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.13	8525073: [redacted] *不純物G : Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.14	8525072: [redacted] *不純物G : In Vitro TK6 Micronucleus Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.15	8540397: *不純物H : Enhanced Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.16	AF71FZ.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay (Test Article: [redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.17	AF71GA.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay (Test Article: [redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.18	AF71GB.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay (Test Article: [redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.19	AF71GC.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay (Test Article: [redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.20	8527805: [redacted] Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.21	8506475: [redacted] Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.22	00353636: [redacted] Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

4.2.3.7.6.23	8499722: [redacted]: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.24	8499721: [redacted]: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.25	8516616: [redacted]: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.26	AG65FV.502E.BTL Report: Bacterial Reverse Mutation Assay (Test Article: [redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.27	8499720: [redacted]: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.6.28	8502031: [redacted] HCl: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

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	19AD29.350055: Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.7.2	20183102: An Acute Toxicity Study in Rats Given LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) by Dermal Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.7.3	20183318: Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.7.4	20405711: A GLP Repeat Dosage Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration of LY3484356 Tosylate (Imlunestrant) on Eyes and Skin in Pigmented Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価資料	無

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
モジュール2.4及び2.6で引用した文献を添付した。								

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J2J-MC-JZLD試験：Evaluation of the Effect of Food, Omeprazole, Itraconazole, and Carbamazepine on the Pharmacokinetics of LY3484356 in Healthy Females of Non-Childbearing Potential	－	2021年4月～2022年4月（20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.1.2	治験総括報告書J2J-MC-JZLE試験：An Open-label, Two-part Study of the Disposition and Absolute Bioavailability of [14C]-LY3484356 in Healthy Females of Non-Childbearing Potential	－	2021年8月～2022年4月（20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内資料	参考資料	無

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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	Validation of a Method for the Determination of LY3484356 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.2	Non-GLP Determination of LY3484356 in Human Breast Tumor Tissue Homogenate by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.3	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of LY3484356 in human K2EDTA plasma	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

5.3.1.4.4	Validation of methods for the determination of 14C-LY3484356 in plasma	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.5	Non-GLP Determination of LY3484356 in Human Urine by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.6	Partial Method Validation for the Quantitation of LY2835219, LSN2839567, and LSN3106726 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.7	Quantification of LY2835219, LSN2839567, LSN3106726 and LSN3106729 in Human K2EDTA Plasma by LC/MS/MS	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.8	Validation of a Method for the Determination of Alpelisib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.9	Validation of a Method for the Determination of Anastrozole in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.10	Validation of a Method for the Determination of Exemestane in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.11	Validation of a Gyrolab xP Method for the Quantitation of Herceptin in Human Serum	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.12	Validation of a Method for the Determination of Letrozole in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.13	VALIDATION OF AN HPLC METHOD USING MS/MS DETECTION FOR THE DETERMINATION OF PERTUZUMAB AND TRASTUZUMAB IN HUMAN SERUM	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.14	Quantitation of Carbamazepine and Carbamazepine 10,11-Epoxide in Human Plasma via LC/MS/MS Detection	-	(20[redacted]年[redacted]月[Original], 20[redacted]年[redacted]月[Addendum [redacted]])	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.15	Method Transfer Validation for the Determination of Itraconazole and Hydroxy-Itraconazole in Human Plasma by UPLC with MS/MS Detection	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

5.3.1.4.16	Determination of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	-	(20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Revision [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Revision [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Revision [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Revision [redacted]])	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.17	Quantitation of Coproporphyrin I and Coproporphyrin III in Human Plasma via LC-MS/MS Detection	-	(20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]])	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.18	Validation of a Method for the Determination of Dextromethorphan and Dextrorphan in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.19	Validation of a Method for the Determination of Digoxin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.20	Non-GLP Determination of Digoxin in Human Urine by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.21	Method Validation for the Quantitation of Omeprazole, 5-Hydroxy Omeprazole, and Omeprazole Sulfone in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	-	(20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Revision [redacted]])	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.22	Quantitation of Repaglinide in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	-	(20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]])	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.23	Partial Method Validation for the Quantitation of Rosuvastatin in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	-	(20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Revision [redacted]])	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.24	Summary Report of Statistical Analysis Results for Cross-Validation of Methods L348HPP ([redacted]) with Method 21BASM105V1 ([redacted]) for the Determination of LY3484356 Human Plasma Concentrations	-	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.25	Cross-Validation of LY2835219, LSN2839567, LSN3106726, and LSN3106729 in Human Plasma Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

5.3.1.4.26	Validation of a Method for the Determination of LY3484357 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.27	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of LY3484356 in human K2EDTA plasma	－	（20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Amendment [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Amendment [redacted]]）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.28	Batch Record for the Synthesis of [14C]-LY3484356 monotosylate ([14C]-LSN3513322) (Drug Substance)	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.29	Method Validation for the Quantitation of Rosuvastatin, Rosuvastatin Lactone, and N-Desmethyl Rosuvastatin in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	－	（20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Revision [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Revision [redacted]]）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.30	Partial Method Validation for the Quantitation of LY2835219, LSN2839567, LSN3106726, and LSN3106729 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	－	（20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Revision [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Revision [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Revision [redacted]]）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.31	Quantitation of 6ß-Hydroxycortisol and 6ß-Hydroxycortisone in Human Urine via UPLC with MS/MS Detection	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.32	Quantitation of Unconjugated Cortisone and Cortisol in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.33	Quantitation of 6β-Hydroxycortisol and 6β-Hydroxycortisone in Human Urine via UPLC with MS/MS Detection	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

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	In Vitro Protein Binding of LY3484356 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma; Human Liver Microsomes; Human Alpha-1-Acid Glycoprotein; and Human Serum Albumin	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.1.2	In Vitro Binding of LY3484356 in Human Plasma, Human Serum Albumin, Human α1-Acid Glycoprotein, and Human Liver Microsomes	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

5.3.2.1.3	Non-GLP Protein Binding Sample Analysis of LY3484356 in Human Plasma from Healthy Control, and Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment Group Patients by LC-MS/MS	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

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	Preliminary Identification of In Vitro and In Vivo Metabolites of LY3484356	-	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.2	Qualitative Metabolite Profiling of LY3484356 in Human Plasma and Relative Exposure Determination for Identified Metabolites of LY3484356 in Matrix-Normalized Rat, Monkey, and Human Plasma Samples	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.3	Identification of Enzymes and Human Tissues Responsible for the Glucuronidation of LY3484356	-	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.4	In Vitro Interaction of LY3484356 with CYP3A, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 and CYP1A2 in Human Hepatic Microsomes	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.5	Examination of the Potential for Time-Dependent Inhibition of CYP2C8 by LY3484356	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.6	Inhibition of Cytochrome P450 3A by LY3484356 Using Hepatocytes Suspended in Human Plasma (Combination Inhibition Model)-Multiple Time Point Design	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.7	Inhibition of Cytochrome P450 3A by LY3484356 Using Human Hepatocytes Suspended in Human Plasma (Combination Inhibition Model)	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.8	In Vitro Evaluation of the Effects of LY3484356 on Cytochrome P450 Enzymes in Cultured Human Hepatocytes	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.9	P-gp AND BCRP SUBSTRATE ASSESSMENT OF LY3484356 IN MDR1-MDCK AND BCRP-MDCK CELL MONOLAYERS	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

5.3.2.2.10	In Vitro Evaluation of LY3484356 as a Potential Substrate for the Human OCT1, OATP1B1, and OATP1B3 Membrane Transporters	-	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.11	In Vitro Assessment of LY3484356 for Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) and P-Glycoprotein (P-gp) Inhibition Potential	-	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.12	INHIBITION ASSESSMENT OF LY3484356 FOR SLC TRANSPORTERS (OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, MATE1, AND MATE2K) IN TRANSFECTED HEK293 CELLS	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.13	A Retrospective Exploratory Genetic Analysis for a UGT1A1 Polymorphism in Patients with Cancer and Healthy Women of Nonchildbearing Potential Administered Imlunestrant in Studies J2J-MC-JZLA and J2J-MC-JZLD	-	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.14	Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Metabolizing LY3484356 with Prediction of Contributions to Hepatic CYP-mediated Clearance	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

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	Determination of the Blood to Plasma Ratio in Pooled Human Blood for LY3484356	-	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内資料	参考資料	無

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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J2J-MC-JZLG試験：Pharmacokinetics of Imlunestrant in Participants with Hepatic Impairment	－	2022年7月～2024年2月（20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内資料	参考資料	無

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J2J-MC-JZLI試験：The Effect of Imlunestrant on CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, P-gp, and BCRP Activity and the Effect of P-gp Inhibition on Imlunestrant Pharmacokinetics in Healthy Women of Non-childbearing Potential	－	2022年7月～2022年11月（20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4.2	治験総括報告書J2J-MC-JZLK試験：The Effect of Repeat Dosing of Imlunestrant on CYP3A Activity in Healthy Women of Non-childbearing Potential	－	2022年9月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内資料	参考資料	無

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	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Studies: J2J-MC-JZLA (EMBER), J2J-MC-JZLB (EMBER-2), J2J OX JZLC (EMBER-3), J2J-MC-JZLD 改訂([redacted])版	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内資料	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
	該当なし							

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	治験総括報告書J2J-MC-JZLB試験：EMBER-2: A Phase 1, Open-Label, Preoperative Window Study evaluating the Biological Effects of LY3484356 in Post-menopausal Women with Stages I-III Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer	－	2021年4月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	ベルギー、米国他	国外	社内資料	参考資料	無

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（中間報告書）J2J-OX-JZLC試験：EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Endocrine Therapy	－	2021年10月～実施中（20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	社内資料	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（中間報告書）J2J-MC-JZLA試験：EMBER: A Phase 1a/1b Study of Imlunestrant Administered as Monotherapy and in Combination with Anticancer Therapies for Patients with ER+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Other Select Non-breast Cancers	－	2019年12月～実施中（20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	社内資料	評価資料	有

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	解析結果報告書：Appendix to the Summary of Clinical Safety for Japan Submission	－	（20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	社内資料	参考資料	有

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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
	該当なし							

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 J2J-OX-JZLC試験	－	2021年10月～実施中（20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	社内資料	評価資料	有
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 J2J-MC-JZLA試験	－	2019年12月～実施中（20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	社内資料	評価資料	有

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 J2J-OX-JZLC試験	－	2021年10月～実施中（20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	社内資料	評価資料	有
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 J2J-MC-JZLA試験	－	2019年12月～実施中（20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	社内資料	評価資料	有

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 J2J-OX-JZLC試験	－	2021年10月～実施中（20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	社内資料	評価資料	有
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 J2J-MC-JZLA試験	－	2019年12月～実施中（20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	社内資料	評価資料	有

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
	該当なし							

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
モジュール2.5で引用した文献を添付した。								