

1

アベマシクリブによる 間質性肺疾患について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	アベマシクリブ	ベージニオ錠50mg, 同錠100mg及び同錠150mg（日本イーライリリー株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬	
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	

1. はじめに

アベマシクリブ（以下「本剤」という。）は、平成30年9月に「ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」の効能・効果で承認されており、製造販売業者の推定では、販売開始（平成30年11月30日）から令和元年5月14日までの間に約2,000人の患者に使用されています。

令和元年5月17日、厚生労働省は、製造販売業者に対して、使用上の注意の改訂および安全性速報（ブローチャー）¹⁾の配布を行うよう指示しましたので、その内容等について紹介します。

2. 経緯

本剤による間質性肺疾患（以下「ILD」という。）については、平成30年11月の販売開始時より「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項にて注意喚起がなされておりました。また、平成30年11月から令和元年5月までの期間は、市販直後調査の期間でした。

市販直後調査は、販売を開始した後の6箇月間、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的としています²⁾。

その市販直後調査の期間であって、重大な副作用等に注意喚起がなされているにもかかわらず、重篤な間質性肺疾患を発現した国内症例が14例報告され、うち3例が死亡に至った症例でした。そのため、添付文書を改訂する必要があるかどうか調査・検討を行った結果、以下の理由により、緊急案件として、添付文書を改訂する必要があると判断しました。

- ・販売開始から短期間に重篤なILDに係る副作用報告が集積し、特に令和元年4月末から、死亡例を含むILDに係る副作用報告数が増加してきていること。

- ・重篤例14例のうち4例は、本剤との因果関係が否定できず、また、死亡3例のうち1例は本剤による重篤なILDと死亡との因果関係が否定できないこと。
- ・平成30年9月の承認当初から、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項にてILDに係る注意喚起がなされていたが、重篤例のうち1例は、発熱を含む感冒様症状を呈しているにもかかわらず本剤が継続投与され、重篤なILDを発現していること。

その上で、ILDに関連した死亡例を含む重篤例が集積していることを周知するとともに、重篤な転帰を防ぐために、早期発見及び早期治療に努めるべく、①本剤投与にあたっては初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、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、②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などの対応を周知徹底する必要があると判断しました。

以上より、厚生労働省は、その緊急性を考慮し、本剤の製造販売業者に対して令和元年5月17日付で使用上の注意を改訂し、警告欄に必要な注意事項を追記するとともに、医療関係者等に迅速に注意喚起の内容を伝達するため安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を行うよう指示しました。

3. 国内で報告された本剤による間質性肺疾患症例について

以下に、重篤な間質性肺疾患症例2例の経過を紹介します。

症例1 間質性肺疾患

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 50代	右乳癌 (先天性聴覚障害(発話障害あり)、頭痛)	300mg 33日間	<p>間質性肺疾患 既往歴：喫煙歴なし，放射線治療歴なし，アレルギー歴なし 初診時：右乳癌(StageIV:T4cN3M1,遠隔転移部位:骨,肺,胸膜,対側乳房) 前治療歴：一次治療 フルベストラント 二次治療 エキセメスタン+エベロリムス 三次治療 エキセメスタン+パルボシクリブ 四次治療 フルベストラント+パルボシクリブ</p> <p>投与開始日 徐々に腫瘍マーカーが増加傾向であったため本剤+フルベストラント投与開始(呼吸器症状なし) 本剤投与開始前の最後のPET/CT検査(投与開始231日前)および胸部X線検査(投与開始91日前)では、いずれも間質性肺疾患を疑う所見なし</p> <p>投与33日後(投与中止日) 持病の頭痛増強あり、(自己判断で)本剤中止</p> <p>投与中止翌日 食欲不振で終日入眠</p> <p>投与中止2日後 終日入眠、21:00まで家族と通常のコミュニケーションあり、発熱の有無は不明</p> <p>投与中止3日後 朝7時頃、自室で悶絶していたため救急搬送(JCS III-200, SpO2 64%, BP160/80mmHg, 体温38.0℃) 搬送中に徐々に血圧低下 病院到着時、除脳硬直あり、右共同偏視あり、対光反射なし 気管挿管、人工呼吸開始 胸部X線検査：右中肺野、両側下肺野に浸潤影あり 造影CT検査：両側下肺野に浸潤影あり、その周囲にすりガラス様陰影あり</p>

喀痰培養 陰性, 血液培養 陰性, インフルエンザ検査 陰性
 KL-6 1425U/mL, SP-D 556ng/mL
 間質性肺炎, 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS), 呼吸不全による低酸素脳症 (脳死状態) と診断
 間質性肺炎に対し, ステロイドパルス (メチルプレドニゾン) 投与開始
 低酸素脳症に対し, 濃グリセリン・果糖の投与開始
 投与中止4日後 脳脊髄液の細胞診 陰性, JCS III-300
 投与中止5日後 ステロイドパルス (メチルプレドニゾン) 投与終了
 投与中止10日後 間質性肺炎及び低酸素脳症により死亡
 剖検の実施なし

臨床検査値

	投与14日前	投与開始日	投与14日後	投与28日後	中止3日後	中止4日後
LDH (IU/L)	216	217	—	238	613	618
CRP (mg/dL)	0.08	0.33	—	0.10	13.45	8.51
WBC (/uL)	3600	3400	—	4100	10900	5700
Neut (%)	59.7	57.3	—	68.9	94.2	91.7
PT-INR	0.89	0.94	—	0.96	1.12	1.22
ALT (IU/L)	—	—	—	13	—	—
FDP (ug/ml)	—	—	—	—	20.1	123.0
CA15-3 (U/ml)	36.6	—	32.2	—	—	—

併用薬：フルベストラント, デノスマブ (遺伝子組換え), オキシコドン塩酸塩水和物, ロキソプロフェンナトリウム水和物, アムロジピンベシル酸塩, センノシド, エソメプラゾールマグネシウム水和物, 乳酸カルシウム水和物

症例2 間質性肺疾患

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 70代	右乳癌(腹膜播種あり) (高血圧)	300mg 13日間 ↓ 中止 ↓ 200mg 59日間 ↓ 中止	<p>間質性肺疾患 既往歴：喫煙歴なし, アレルギー歴不明 初診時：術前化学療法 (詳細不明) の後, 右乳癌 (Stage IIB) に対し温存乳房手術 温存乳房に対し右乳房放射線治療 (胸部60Gy) 転移病変に対し腰椎切除術, 子宮卵巣摘出術施行 前治療歴：一次治療 アナストロゾール 二次治療 カベシタピン 三次治療 フルベストラント 四次治療 エリブリンメシル酸塩 五次治療 ベバシズマブ (遺伝子組換え) 六次治療 レトロゾール+パルボシクリブ</p> <p>投与開始7日前 CT検査で肺野に異常所見なし, 呼吸器症状なし 投与開始日 乳癌 (胸膜播種あり) に対し, 本剤+レトロゾール投与開始 投与14日後 Cr上昇, 高Ca血症のため本剤投与中止 (投与中止日) 投与中止11日後 Cr上昇, 高Ca血症回復後, 本剤+レトロゾール投与再開 (再投与開始日) 再投与26日後 CT検査で肺野に間質影等の所見なし, 胸膜播種は縮小, 呼吸器症状なし 再投与72日後 38.5℃の発熱 再投与79日後 再度38度台の発熱を認めるも解熱し, 経過観察, 呼吸器症状なし 再投与85日後 朝から呼吸苦あり, 夕方より呼吸苦が増悪したため, 夜に救急外来受診 (37℃, PaO2 58.3mmHg) (再投与中止日) CT検査：両肺上葉, 下葉, 右肺中葉にすりガラス様陰影あり 喀痰培養 陰性, マイコプラズマ抗原検査 陰性 間質性肺炎の診断で入院, 本剤投与中止, 酸素吸入 (リザーバーマスク 10 L/分) 開始 ステロイドパルス (メチルプレドニゾン) 1000mg/日を3日間実施 タゾバクタム・ピペラシリン水和物 4.5g×3/日を5日間投与</p>

再投与中止2日後 KL-6 2979 U/mL, β -D-グルカン <6.0 pg/mL, SP-D 955.9 ng/mL
 再投与中止3日後 経口ステロイド（プレドニゾン）60mg/日の投与開始
 再投与中止10～12日後 経口ステロイド（プレドニゾン）40mg/日に減量
 再投与中止20日後 経口ステロイド（プレドニゾン）30mg/日に減量, 酸素吸入中止
 再投与中止28日後 経口ステロイド（プレドニゾン）25mg/日に減量
 再投与中止33日後 経口ステロイド（プレドニゾン）20mg/日に減量
 CT検査ですりガラス様陰影はほぼ改善, 間質性肺炎は回復

臨床検査値

	再投与中止 4日後	再投与中止 6日後	再投与中止 9日後	再投与中止 13日後	再投与中止 16日後	再投与中止 20日後
WBC (/uL)	8140	7090	6290	9750	8290	8190
Neut (/uL)	6950	5790	4480	7250	6070	5880
CRP (mg/dL)	2.0	1.1	0.32	0.09	0.05	1.52
LDH (IU/L)	478	358	368	305	314	286

併用薬：レトゾール, ファモチジン, 牛車腎気丸, 汎夏瀉心湯, プレガバリン, フロセミド錠, ポラプレジック

4. 重篤な間質性肺疾患に対する注意喚起について

以上を踏まえ、安全性速報において、次の点を医療関係者に注意喚起しています。

1. 本剤の投与にあたっては、間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）を確認し、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。
2. 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、適切な処置を行ってください。
3. 患者又は家族に対して、間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）が発現した場合には、速やかに医師・薬剤師にご連絡いただくよう指導ください。

また、同じく安全性速報において、次の点を患者の皆様にご注意喚起しています。

1. 本剤の服用中に、間質性肺疾患があらわれることがあります。
2. 次のような症状が急に出現したり、持続する場合には、すぐに医師又は薬剤師にご連絡ください。
 階段を登ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる
 空咳が出る
 発熱する 等

5. おわりに

今回の添付文書の改訂内容は本誌p.12の「3. 重要な副作用等に関する情報」に掲載していますので、ご参照ください。

本剤の使用にあたっては、間質性肺疾患の早期発見、早期治療に努めていただき、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

なお、製造販売業者に対しては、間質性肺疾患発現状況の公表や医療現場への情報提供の継続等をお願いしています。本剤の間質性肺疾患に関する情報や資材は、企業ホームページ³⁾をご参照ください。

〈参考文献〉

- 1) 安全性速報(ブルーレター)：ベージニオ錠 50mg,100mg,150mgによる重篤な間質性肺疾患について
<http://www.pmda.go.jp/files/000229598.pdf>
乳癌治療薬「ベージニオ錠」を服用される患者様とご家族の皆様へ
<http://www.pmda.go.jp/files/000229599.pdf>
PMDA調査報告書
<http://www.pmda.go.jp/files/000229604.pdf>

- 2) 市販直後調査に関する情報
<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0006.html>

- 3) ベージニオ錠 製品情報 (日本イーライリリー株式会社ホームページ)
<https://www.lillymedical.jp/jp/ja/oncology/verzenio/index.aspx>