

Press Release

令和元年5月17日

【照会先】

医薬生活衛生局 医薬安全対策課

課長補佐 太田 美紀（内線 2752）

主 査 清水 崇（内線 2754）

（直通電話） 03(3595)2435

（代表電話） 03(5253)1111

報道関係者 各位

抗悪性腫瘍剤「ページニオ錠」投与患者における 間質性肺疾患に関する注意喚起について

本日、抗悪性腫瘍剤「ページニオ錠」（別添1）について、間質性肺疾患が発現し死亡に至った症例が報告されていることを踏まえ^{（注）}、添付文書の「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、「安全性速報（ブルーレター）」（別添2）により、医療関係者等に対して速やかに注意喚起を行うよう、製造販売業者に指示しました（別添3）。

なお、「ページニオ錠」は、承認申請時に提出された臨床試験成績を踏まえ、既に平成30年9月の承認当初から、添付文書により間質性肺疾患に関する注意喚起がなされています。また、本剤の医薬品リスク管理計画書において、間質性肺疾患は重要な潜在的リスクに設定されており、通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動のほか、追加のリスク最小化活動として市販直後調査、及び本剤投与と間質性肺疾患の関連を評価するため、製造販売後データベース調査が実施されております。

（注）本剤の市販直後調査（平成30年11月～令和元年5月）において、重篤な間質性肺疾患を認めた国内症例が14例、うち死亡に至った症例が3例報告され、このうち本剤との因果関係が否定できない症例がそれぞれ4例、1例でありました。

安全性速報の概要

【今回の医療関係者に対する注意喚起のポイント】

本剤投与により 間質性肺疾患が発現し、死亡に至った症例が報告されているので、次の事項に注意すること。

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。

【ページニオ錠を服用中の患者の皆様へ】

- 息切れ、息苦しい、から咳、発熱等の間質性肺疾患の初期症状があらわれた場合は、すぐに医師・薬剤師に相談してください。

品目情報

- 販 売 名：ベージニオ錠 50mg、同錠 100mg、同錠 150mg
- 一 般 名：アベマシクリブ
- 製造販売業者：日本イーライリリー株式会社
- 効能・効果：ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
- 用法・用量：内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして 1 回 150mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 製造販売承認日：平成 30 年 9 月 21 日
- 販 売 開 始 日：平成 30 年 11 月 30 日
- 推定使用患者数：約 2,000 人（平成 30 年 11 月 30 日～令和元年 5 月 13 日）
- アベマシクリブは、細胞周期のレギュレーターであるサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6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、腫瘍増殖抑制作用を示す。

2019 年5月
19-01 号

安全性速報

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

2018 年 11 月 30 日の発売開始以降、市販直後調査中の 2019 年 5 月 14 日までの間に、本剤使用患者において間質性肺疾患の重篤な症例が 14 例報告されました。このうち 3 例は、死亡に至った症例として報告されています(推定使用患者数約 2,000 人^注)。このため、本剤の「使用上の注意」の「警告」に追加記載し、注意喚起することに致しました。

注) 推定使用患者数は販売開始から 2019 年 5 月 14 日まで
本剤の使用にあたっては、以下の事項に十分にご留意ください。

- 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してください。
- 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。
- 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。

「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」を改訂しましたので、あわせてご連絡いたします。

お問い合わせ先につきましては 4 頁をご参照ください。

<症例の概要>国内で報告された、「間質性肺疾患」症例を以下に記載いたします。

【症例1:死亡症例】

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過	
<p>女・50歳代</p> <p>使用理由： 右乳癌 Stage IV (T4cN3M1)：遠隔転移部位（骨、肺、胸膜、対側乳房）</p> <p>アベマシクリブ (薬剤名) 一日投与量： 300mg (150 mg, 1日2回)</p>	本剤投与開始 231日前	<p>合併症：先天性聴覚障害（発話障害あり）、頭痛</p> <p>家族歴：血縁者に難聴、家族構成：夫（難聴）、姪（看護師）</p> <p>既往歴：血栓塞栓症、放射線治療歴なし、喫煙歴なし、手術歴なし、アレルギー歴なし</p> <p>前治療歴： 初回治療としてフルベストラント注射剤投与。 二次治療としてエキセメスタン錠及びエベロリムス錠内服。間質性肺疾患を疑わせる呼吸症状等なし。 三次治療としてエキセメスタン錠及びパルボシクリブカプセル内服。 四次治療としてフルベストラント注射剤及びパルボシクリブカプセル内服。</p> <p>併用薬：デノスマブ（遺伝子組換え）注、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、センノシド錠、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</p> <p>PET/CT 検査で乳腺と左右腋窩リンパ節病変の指摘。間質性肺疾患を疑う所見なし。</p>
	投与開始 91 日前	胸部 X 線写真で間質性肺疾患を疑う所見なし。
	本剤投与開始日	徐々に腫瘍マーカーが増加傾向だったため、本剤 1 回 150 mg、1 日 2 回とフルベストラント注射剤の投与に変更。咳、痰などの呼吸症状なし。
	投与 28 日後	フルベストラント注射剤、デノスマブ（遺伝子組換え）注、オキシコドン塩酸塩水和物投与
	投与 34 日後 (投与中止日)	持病の頭痛増強を家族に訴えていたが、受診せず。本剤は内服しなかった。
	投与 35 日後	食欲不振で終日入眠。受診せず。咳嗽等の呼吸器症状の有無は不明。
	投与 36 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。 周囲に感染症が疑われる症状を有していた者はいなかった。 発熱の有無は不明。
	投与 37 日目 (発現日)	<p>7:10 自室で暴れており悶絶しているため救急隊要請。自宅では血圧測定できず。</p> <p>7:57 救急隊到着、SpO₂ 64%、JCS III-200、体温 38.0 度、呼吸数 40/min</p> <p>救急車内では血圧 160/80 mmHg。以降徐々に血圧低下。</p> <p>8:24 病院到着。除脳硬直あり。右共同偏視あり。対光反射なし。</p> <p>血液ガス所見：PaO₂ 84 mmHg、PaCO₂ 34 mmHg。</p> <p>頭部 CT：出血無く、明らかな転移巣なし。びまん性脳浮腫の所見。十二誘導心電図、経胸壁心エコー図検査：急性心筋梗塞及び不整脈は否定された。</p> <p>9:00 気管挿管及び人工呼吸開始</p> <p>胸部 X 線写真：右中肺野、両側下肺野に浸潤像あり。造影 CT：リンパ節の腫大なし、両下肺野に広範囲に consolidation があり、その周囲にすりガラス影あり。</p> <p>肺炎様であったが分布から考えて急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と判断。肺塞栓は否定的。</p> <p>喀痰培養、血液培養、インフルエンザ検査結果は陰性。</p> <p>KL-6 1425 U/mL (基準値:500 U/mL 未満)、SP-D 556 ng/mL、SP-A 163.8 ng/mL。</p> <p>RS ウイルス検査、マイコプラズマ、肺炎球菌・レジオネラ尿中抗原、β-D グルカン検査、気管支肺胞洗浄は実施せず。</p> <p>以上の所見から、間質性肺炎、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、呼吸不全による低酸素脳症（脳死状態）と診断。</p> <p>間質性肺炎に対し、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを投与。</p> <p>低酸素脳症に対し、濃グリセリン・果糖の投与開始。</p>
	発現 1 日後	脳脊髄液に細胞なし。同細胞診は陰性、JCS III-300。
	発現 2 日後	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及び濃グリセリン・果糖の投与を中止。
	発現 7 日後	3:10 心停止。間質性肺炎及び低酸素脳症による死亡。剖検の実施なし。

臨床検査値

検査項目	基準値	単位	投与開始 14 日前	投与開始 当日	投与 14 日後	投与 28 日後	投与 37 日後 (発現日)	発現 1 日後
LDH	106-211	IU/L	216	217		238	613	618
CRP	0.00-0.30	mg/dL	0.08	0.33		0.10	13.45	8.51
WBC	4000-9000	/uL	3600	3400		4100	10900	5700
Neut	40.0-71.9	%	59.7	57.3		68.9	94.2	91.7
PT-INR	0.84-1.29		0.89	0.94		0.96	1.12	1.22
ALT	4-44	IU/L				13		
FDP	0.0-5.0	ug/ml					20.1	123.0
CA15-3		U/ml	36.6		32.2			

【症例2:回復症例】

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過	
<p>女・70歳代</p> <p>使用理由： 右乳癌 (胸膜播腫あり)</p> <p>アベマシクリブ (薬剤名) 一日投与量： 300 mg (150 mg, 1日2回) → 200 mg (100 mg, 1日2回)</p>	<p>本剤投与開始7日前</p> <p>本剤投与開始日</p> <p>投与14日後</p> <p>投与25日後</p> <p>投与51日後</p> <p>投与97日後</p> <p>投与104日後</p> <p>投与110日後 (発現日)</p> <p>発現2日後</p> <p>発現3日後</p> <p>発現5日後</p> <p>発現6日後</p> <p>発現13日後</p> <p>発現20日後</p> <p>発現28日後</p> <p>発現33日後 (転帰日)</p> <p>発現47日後</p>	<p>前治療歴：</p> <p>投与約20年前：他院にて術前化学療法(詳細不明)、右乳癌(StageⅡB)に対し温存乳房手術、温存乳房に対し右乳房放射線治療実施(胸部60 Gy)。</p> <p>投与約16年前：アナストロゾール錠の治療開始(1stラインであるかは不明)。</p> <p>投与約15年前：カペシタビン錠投与。</p> <p>投与約13年前：腰椎切除術(乳癌転移)。</p> <p>投与約7年前：子宮卵巣摘出術(乳癌転移)。</p> <p>投与約2年前：フルベストラント注射剤投与。</p> <p>投与約1年前：エリブリンメシル酸塩製剤投与。同年夏にはベバシズマブ(遺伝子組換え)注投与を開始。</p> <p>投与約4カ月前：レトロゾール錠及びパルボシクリブカプセル投与。</p> <p>併用薬：ファモチジン、牛車腎気丸、半夏瀉心湯、プレガバリン、フロセミド錠、ボラブレジン</p> <p>CT所見では肺野に異常なし。咳、呼吸困難等の呼吸器症状なし。</p> <p>レトロゾール錠及びパルボシクリブカプセルの治療中に口内炎が認められたことから、乳癌に対し、本剤1回150mg、1日2回及びレトロゾール錠の併用投与開始。本剤開始時のPSは0。</p> <p>クレアチニン上昇、高カルシウム血症(非重篤)発現のため本剤投与中止。</p> <p>クレアチニン上昇、高カルシウム血症回復後、本剤を1回100mg、1日2回に減量し治療を再開。</p> <p>CT：胸水の減少を認めた。肺野に間質影等の所見無し。胸膜播種は縮小。腫瘍マーカー低下(詳しい検査値は得られていない)。呼吸器症状無し。</p> <p>38.5度の発熱。</p> <p>38度台の発熱があったが解熱し経過観察。咳嗽等の呼吸器症状認めず。</p> <p>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。</p> <p>体温37度、PaO₂ 58.3mmHg、酸素吸入(リザーバマスク10 L/分、人工呼吸器の使用はなし)でSpO₂ 90%を維持。CTにて、両肺上葉、下葉、右肺中葉にすりガラス様陰影の所見。</p> <p>喀痰培養、マイコプラズマ抗原検査は陰性。インフルエンザ検査、サイトメガロウイルス抗原検査、薬剤リンパ球刺激試験、気管支肺胞洗浄、生検は実施されていない。</p> <p>間質性肺炎(薬剤性肺炎)と診断され入院。本剤投与中止。同日よりメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 1000mg/dayによるパルス療法を3日間実施。タゾバクタム・ピペラシリン水和物1回4.5g、1日3回を5日間投与。</p> <p>KL-6 2979 U/mL、β-D-グルカン <6.0 pg/mL、SP-D 955.9 ng/mL。</p> <p>ステロイドパルス3日間の後、経口ステロイド60 mg/dayの投与を開始。</p> <p>リザーバマスク酸素8 L/分。</p> <p>リザーバマスク酸素6 L/分へ減量。</p> <p>経口ステロイド40 mg/dayに減量。</p> <p>KL-6 2932 U/mL、酸素吸入中止。経口ステロイド30 mg/dayへ減量。</p> <p>経口ステロイド25 mg/dayへ減量。</p> <p>CT：すりガラス影はほぼ改善。間質性肺炎は回復と判断。経口ステロイド20 mgへ減量。</p> <p>体力低下しているため引き続き入院して経過観察、リハビリを行っている。</p> <p>外出、外泊は可能な状態。</p>

臨床検査値

検査項目	単位	発現 4日後	発現 6日後	発現 9日後	発現 13日後	発現 16日後	発現 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

改訂後	改訂前
<p>【警告】</p> <p>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌治療に十分な知識・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。</p> <p>2. <u>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。</u>〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>【警告】</p> <p>本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 重度の肝機能障害のある患者＜略＞</p> <p>(2) <u>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。〕</u>〔「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>重度の肝機能障害のある患者＜略＞</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(2) <u>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。</u>〔「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(2) <u>間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。</u></p>
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>4) <u>間質性肺疾患（2.7%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を中止し、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。</u>〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>4) <u>間質性肺疾患（2.7%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を中止するなど、適切に処置を行うこと。</u></p>

◆ 本剤の適正使用情報は、下記ウェブサイトからご確認いただけます。

日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト：www.lillymedical.jp



製造販売元

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

【お問い合わせ先】

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問い合わせ窓口

フリーダイヤル：0120-360-605

- 2019年5月17日～2019年5月31日の受付時間：8:45～17:30(土日を含む)
- 2019年6月1日以降の受付時間：8:45～17:30(土日祝日および当社の休業日を除く)

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

- ベージニオ錠の服用中に、間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 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
 - 発熱するなど

次の人は、慎重に使う必要があります。使い始める前に医師又は薬剤師に伝えてください。

- 間質性肺疾患がある人、又は過去に間質性肺疾患になったことがある人

ベージニオ錠に関する患者の皆様やご家族の皆様向けとして「患者向医薬品ガイド」が下記に掲載されております

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

URL : <https://www.pmda.go.jp/index.html>

患者向医薬品ガイド(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/guide-for-patients/0001.html>)

【お問い合わせ先】

日本イーライリリー株式会社 患者さん向けお問い合わせ窓口

フリーダイヤル : 0120-526-062

(365 日年中無休／時間 9:00～21:00)

薬生安発 0517 第 1 号
令和元年 5 月 17 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

医薬品の「使用上の注意」の改訂及び安全性速報の配布等について

医薬品の使用上の注意事項については、各種情報、資料を基に評価・検討を行い、整備を図っているところです。

今般、アベマシクリブ（販売名：ページニオ錠 50mg、同錠 100mg、同錠 150mg）について、「使用上の注意」の改訂、安全性速報及び国民（患者）向け情報の配布が必要と考えますので、速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対して周知徹底方お願い申し上げます。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 52 条の 2 第 1 項の規定に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に改訂後の添付文書等記載事項の届出を行うよう、関係業者に対して併せて周知方お願い申し上げます。

なお、本件については、別途、日本イーライリリー株式会社宛で連絡することとしていますので、念のため申し添えます。

別紙

【薬効分類】 4 2 9 その他の腫瘍用薬

【医薬品名】 アベマシクリブ

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(平成 9 年 4 月 25 日付け薬発第 606 号局長通知)に基づく改訂(旧記載要領)】

下線は変更箇所

現行	改訂案
警告 (新設)	警告 <u>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。</u>
慎重投与 (新設)	慎重投与 <u>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。〕</u>
重要な基本的注意 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。 <u>また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。</u>	重要な基本的注意 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。 <u>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</u>

	<u>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。</u>
副作用 重大な副作用 間質性肺疾患： 間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を <u>中止するなど、適切に</u> 処置を行うこと。	副作用 重大な副作用 間質性肺疾患： 間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を中止し、 <u>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</u> 処置を行うこと。