

ベージニオ錠50mg

ベージニオ錠100mg

ベージニオ錠150mg

## に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は日本イーライリリー株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本イーライリリー株式会社

ベージニオ錠に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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	アペマシクリブ
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	87 4291
提出年月		令和3年12月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">重度の下痢</a>	3	<a href="#">胚・胎児毒性</a>	12	<a href="#">該当なし</a>	13
<a href="#">骨髄抑制</a>	5	<a href="#">肝機能障害患者での使用</a>	12		
<a href="#">肝機能障害</a>	7				
<a href="#">間質性肺疾患</a>	9				
<a href="#">静脈血栓塞栓症</a>	11				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">該当なし</a>			14		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁	4. リスク最小化計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動			通常のリスク最小化活動		
<a href="#">自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施</a>		15	<a href="#">添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</a>		20
追加の医薬品安全性監視活動			追加のリスク最小化活動		
<a href="#">製造販売後データベース調査〔間質性肺疾患〕</a>		15	<a href="#">医療従事者向け資材（医療関係者の方へのお願い ベージニオ錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－）の作成及び配布</a>		20
<a href="#">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を対象とした製造販売後臨床試験（1）（MONARCH 2試験）</a>		16	<a href="#">患者向け資材（ベージニオ錠を服用される患者さんへ：間質性肺疾患）の作成及び配布</a>		20
<a href="#">ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（2）（MONARCH 3試験）</a>		17			
<a href="#">リンパ節転移陽性、ホルモン受容体陽性、HER2陰性の再発高リスク早期乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（monarchE試験）</a>		17			
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁			
<a href="#">該当なし</a>		19			

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

令和3年12月27日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 兵庫県神戸市中央区磯上通5丁目1番28号  
氏 名 : 日本イーライリリー株式会社  
代表取締役社長  
シモーネ・トムセン

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2018年9月21日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	① 23000AMX00808000 ② 23000AMX00809000 ③ 23000AMX00810000
国際誕生日	2017年9月28日		
販売名	① ベージニオ錠 50mg ② ベージニオ錠 100mg ③ ベージニオ錠 150mg		
有効成分	アベマシクリブ		
含量及び剤型	① 1錠中アベマシクリブとして 50mg を含有するフィルムコーティング錠 ② 1錠中アベマシクリブとして 100mg を含有するフィルムコーティング錠 ③ 1錠中アベマシクリブとして 150mg を含有するフィルムコーティング錠		
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。 <u>ただし、術後薬物療法の場合には、投与期間は 24 ヶ月間までとする。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	<u>ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌</u> <u>ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法</u>		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：  
令和3年7月1日

変更内容の概要：

1. 「1. 安全性検討事項」に重要な特定されたリスクとして静脈血栓塞栓症を追記
2. 「1. 安全性検討事項」に monarchE 試験における各事象の発現状況を追記の上、記載整備
3. 「1. 安全性検討事項」の通常のリスク最小化活動に関する記載を更新
4. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧」に「リンパ節転移陽性、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性の再発高リスク早期乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 (monarchE 試験)」を追加
5. 「4. リスク最小化計画の概要」の「医療従事者向け資材 (医療関係者の方へのお願い ページニオ錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－) の作成及び配布」及び「患者向け資材 (ページニオ錠を服用される患者さんへ：間質性肺疾患) の作成及び配布」の記載を変更
6. リスク最小化の資材である「医療従事者向け資材 (医療関係者の方へのお願い ページニオ錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－)」及び「患者向け資材 (ページニオ錠を服用される患者さんへ：間質性肺疾患)」の一部修正

変更理由：

- 1-5：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の効能・効果で承認事項一部変更承認申請のため  
6：記載の一部をより具体的にわかりやすく修正するため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重度の下痢	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>アベマシクリブ及びフルベストラント併用における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を対象とした国際共同第III相試験（以下、MONARCH 2試験）において、下痢はアベマシクリブ+フルベストラント群で86.4%（381/441例）、グレード3の下痢を発現した症例は13.4%（59/441例）であり、グレード4又は5の症例はなかった。プラセボ+フルベストラント群では24.7%（55/223例）、グレード3は0.4%（1/223例）であった。アベマシクリブ+フルベストラント群において重篤な下痢を発現した症例は1.6%（7/441例）であった。</u></li> <li>2. <u>アベマシクリブ及び非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤（NSAI）併用におけるホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験（以下、MONARCH 3試験）において、下痢はアベマシクリブ+NSAI群で81.3%（266/327例）、グレード3の下痢を発現した症例は9.5%（31/327例）であり、グレード4又は5の症例はなかった。プラセボ+NSAI群では29.8%（48/161例）、グレード3は1.2%（2/161例）であった。アベマシクリブ+NSAI群において重篤な下痢を発現した症例は1.5%（5/327例）であった。</u></li> <li>3. <u>アベマシクリブ及び標準的な術後内分泌療法の併用におけるリンパ節転移陽性、ホルモン受容体陽性、HER2陰性の再発高リスク早期乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験（以下、monarchE試験）において、下痢はアベマシクリブ+内分泌療法群で82.2%（2294/2791例）、グレード3の下痢を発現した症例は7.6%（212/2791例）であり、グレード4はなく、グレード5が1例であった。内分泌療法群では7.1%（199/2800例）、グレード3は0.1%（3/2800例）であった。アベマシクリブ+内分泌療法群において重篤な下痢を発現した症例は0.5%（15/2791例）であった。</u></li> </ol> <p>アベマシクリブの臨床試験において、<u>対照群と比較してアベマシクリブ群で下痢の発現頻度が高く、グレード3の症例や重篤例も認められたことから、特に重度の下痢がアベマシクリブのベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考え、重要な特定されたリスクに設定した。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>アベマシクリブによる下痢の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」に下痢発現時における処置について記載し、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>下痢のリスク及び対処法を医療従事者及び患者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。</p>
--	---

骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MONARCH 2試験において、骨髄抑制はアベマシクリブ+フルベストラント群で58.3% (257/441例)、<u>プラセボ+フルベストラント群</u>で8.1% (18/223例) であり、<u>グレード3以上はアベマシクリブ+フルベストラント群</u>で33.6% (148/441例)、<u>プラセボ+フルベストラント群</u>で2.7% (6/223例) であった。<u>アベマシクリブ+フルベストラント群</u>において発現した骨髄抑制に含まれる主な事象は、<u>好中球減少46.0% (203/441例、グレード3以上は26.5%)</u>、<u>貧血29.0% (128/441例、グレード3以上は7.3%)</u>、<u>白血球減少28.3% (125/441例、グレード3以上は8.8%)</u>、<u>血小板減少15.6% (69/441例、グレード3以上は3.4%)</u> であった。<u>アベマシクリブ+フルベストラント群</u>において重篤な骨髄抑制を発現した症例は1.6% (7/441例) であった。</li> <li>2. MONARCH 3試験において、骨髄抑制はアベマシクリブ+NSAI群で55.0% (180/327例)、<u>プラセボ+NSAI群</u>で11.8% (19/161例) であり、<u>グレード3以上はアベマシクリブ+NSAI群</u>で28.1% (92/327例)、<u>プラセボ+NSAI群</u>で2.5% (4/161例) であった。<u>アベマシクリブ+NSAI群</u>において発現した骨髄抑制に含まれる主な事象は、<u>好中球減少41.3% (135/327例、グレード3以上は21.1%)</u>、<u>貧血28.4% (93/327例、グレード3以上は5.8%)</u>、<u>白血球減少20.8% (68/327例、グレード3以上は7.6%)</u>、<u>血小板減少10.4% (34/327例、グレード3以上は2.8%)</u> であった。<u>アベマシクリブ+NSAI群</u>において重篤な骨髄抑制を発現した症例は1.8% (6/327例) であった。</li> <li>3. <u>monarchE試験</u>において、骨髄抑制はアベマシクリブ+内分泌療法群で57.8% (1614/2791例)、<u>内分泌療法群</u>で12.9% (360/2800例) であり、<u>グレード3以上はアベマシクリブ+内分泌療法群</u>で26.0% (727/2791例)、<u>内分泌療法群</u>で1.6% (46/2800例) であった。<u>アベマシクリブ+内分泌療法群</u>において発現した骨髄抑制に含まれる主な事象は、<u>好中球減少44.6% (1246/2791例、グレード3以上は18.6%)</u>、<u>白血球減少36.8% (1027/2791例、グレード3以上は10.9%)</u>、<u>貧血22.9% (638/2791例、グレード3以上は1.7%)</u>、<u>リンパ球減少13.3% (372/2791例、グレード3以上は5.1%)</u> であった。<u>アベマシクリブ+内分泌療法群</u>において重篤な骨髄抑制を発現した症例は0.6% (16/2791例) であった。</li> <li>4. サイクリン依存性キナーゼ (Cyclin-Dependent Kinase : CDK) 4及び6の阻害により細胞周期の進行が阻害され骨髄抑制を引き起こすことが知られている (Sherr 1996; Ortega et al. 2002)。</li> </ol> <p>アベマシクリブの臨床試験において、<u>対照群</u>と比較してアベマシクリブ群で骨髄抑制の発現頻度が高く、重篤例も認められたことから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>アベマシクリブによる骨髄抑制の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する</li> </ul>

注意」に血液毒性発現時における処置について記載し、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

**【選択理由】**

骨髄抑制のリスク及び対処法を医療従事者及び患者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

1. MONARCH 2試験において、肝機能障害はアベマシクリブ+フルベストラント群で19.5% (86/441例)、プラセボ+フルベストラント群で9.9% (22/223例) であり、グレード3以上はアベマシクリブ+フルベストラント群で7.7% (34/441例)、プラセボ+フルベストラント群で3.6% (8/223例) であった。アベマシクリブ+フルベストラント群において発現した肝機能障害に含まれる主な事象は、ALT増加13.4% (59/441例、グレード3以上は4.1%)、AST増加12.2% (54/441例、グレード3以上は2.3%)、血中アルカリホスファターゼ増加4.5% (20/441例、グレード3以上は1.1%)、 $\gamma$ -GTP増加3.2% (14/441例、グレード3以上は1.8%)、血中ビリルビン増加1.6% (7/441例、グレード3以上は0.9%) であった。アベマシクリブ+フルベストラント群において重篤な肝機能障害を発現した症例は1.8% (8/441例) であった。
2. MONARCH 3試験において、肝機能障害はアベマシクリブ+NSAI群で23.2% (76/327例)、プラセボ+NSAI群で12.4% (20/161例) であり、グレード3以上はアベマシクリブ+NSAI群で8.6% (28/327例)、プラセボ+NSAI群で2.5% (4/161例) であった。アベマシクリブ+NSAI群において発現した肝機能障害に含まれる主な事象は、ALT増加15.6% (51/327例、グレード3以上は6.1%)、AST増加14.7% (48/327例、グレード3以上は3.4%)、血中アルカリホスファターゼ増加4.6% (15/327例、グレード3以上は0.6%)、 $\gamma$ -GTP増加4.0% (13/327例、グレード3以上は2.8%)、血中ビリルビン増加1.5% (5/327例、グレード3以上は0.3%) であった。アベマシクリブ+NSAI群において重篤な肝機能障害を発現した症例は0.6% (2/327例) であった。
3. monarchE試験において、肝機能障害はアベマシクリブ+内分泌療法群で15.6% (436/2791例)、内分泌療法群で9.2% (257/2800例) であり、グレード3以上はアベマシクリブ+内分泌療法群で3.6% (101/2791例)、内分泌療法群で1.0% (27/2800例) であった。アベマシクリブ+内分泌療法群において発現した肝機能障害に含まれる主な事象は、ALT増加9.5% (265/2791例、グレード3以上は2.3%)、AST増加9.2% (257/2791例、グレード3以上は1.6%)、血中アルカリホスファターゼ増加3.0% (83/2791例、グレード3以上は0.1%)、 $\gamma$ -GTP増加2.5% (70/2791例、グレード3以上は0.8%)、脂肪肝1.5% (41/2791例、グレード3以上は0.0%) であった。アベマシクリブ+内分泌療法群において重篤な肝機能障害を発現した症例は0.4% (12/2791例) であった。

アベマシクリブの臨床試験において、対照群と比較してアベマシクリブ群で肝機能障害の発現頻度が高く、重篤例も認められたことから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

アベマシクリブによる肝機能障害の発現状況は臨床試験において一定の情報 が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>7. 用法及び用量に関連する注意</u>」にALT増加、AST増加発現時における処置について記載し、「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝機能障害のリスクを医療従事者及び患者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。</p>
---

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 製造販売後（2019年5月14日時点）において、死亡例3例を含む間質性肺疾患の重篤な症例が14例報告された。
2. MONARCH 2試験において、間質性肺疾患はアベマシクリブ+フルベストラント群で2.3%（10/441例）、プラセボ+フルベストラント群で0.4%（1/223例）であり、グレード3以上はアベマシクリブ+フルベストラント群で0.7%（3/441例）、プラセボ+フルベストラント群で0%であった。アベマシクリブ+フルベストラント群において発現した間質性肺疾患に含まれる主な事象は、肺臓炎2.0%（9/441例、グレード3以上は0.5%）であった。アベマシクリブ+フルベストラント群において重篤な間質性肺疾患を発現した症例は1.1%（5/441例）であった。
3. MONARCH 3試験において、間質性肺疾患はアベマシクリブ+NSAI群で3.4%（11/327例）、プラセボ+NSAI群で0.6%（1/161例）であり、グレード3以上はアベマシクリブ+NSAI群で0.6%（2/327例）、プラセボ+NSAI群で0%であった。アベマシクリブ+NSAI群において発現した間質性肺疾患に含まれる主な事象は、肺臓炎2.1%（7/327例、グレード3以上は0.3%）、肺線維症1.2%（4/327例、グレード3以上は0.3%）であった。アベマシクリブ+NSAI群において重篤な間質性肺疾患を発現した症例は1.2%（4/327例）であった。
4. monarchE試験において、間質性肺疾患はアベマシクリブ+内分泌療法群で2.7%（75/2791例）、内分泌療法群で1.2%（33/2800例）であり、グレード3以上はアベマシクリブ+内分泌療法群で0.4%（10/2791例）、内分泌療法群で0.0%（1/2800例）であった。アベマシクリブ+内分泌療法群において発現した間質性肺疾患に含まれる主な事象は、肺臓炎1.4%（40/2791例、グレード3以上は0.2%）、放射線肺臓炎0.9%（24/2791例、グレード3以上は0.1%）であった。アベマシクリブ+内分泌療法群において重篤な間質性肺疾患を発現した症例は0.5%（13/2791例）であった。

市販直後調査期間中に本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な間質性肺疾患が複数報告されたため、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 製造販売後データベース調査〔間質性肺疾患〕

【選択理由】

- アベマシクリブによる間質性肺疾患のリスク因子を探索し、アベマシクリブの安全性を評価するための情報が取得可能と想定されるデータベースを用いて、製造販売後データベース調査〔間質性肺疾患〕を実施する。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>7. 用法及び用量に関連する注意</u>」に間質性肺疾患発現時における処置について記載し、「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者向け資材（医療関係者の方へのお願い ベージニオ錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－）の作成及び配布</li> <li>• 患者向け資材（ベージニオ錠を服用される患者さんへ：間質性肺疾患）の作成及び配布</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>間質性肺疾患のリスクを医療従事者及び患者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。</p>
--	---

## 静脈血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

1. MONARCH 2試験において、静脈血栓塞栓症はアベマシクリブ+フルベストラント群で4.8% (21/441例)、プラセボ+フルベストラント群で0.9% (2/223例) であり、グレード3以上はアベマシクリブ+フルベストラント群で2.0% (9/441例)、プラセボ+フルベストラント群で0.4% (1/223例) であった。アベマシクリブ+フルベストラント群において発現した静脈血栓塞栓症に含まれる主な事象は、肺塞栓症2.5% (11/441例、グレード3以上は1.4%)、深部静脈血栓症2.3% (10/441例、グレード3以上は0.7%) であった。アベマシクリブ+フルベストラント群において重篤な静脈血栓塞栓症を発現した症例は1.8% (8/441例) であった。
2. MONARCH 3試験において、静脈血栓塞栓症はアベマシクリブ+NSAI群で4.9% (16/327例)、プラセボ+NSAI群で0.6% (1/161例) であり、グレード3以上はアベマシクリブ+NSAI群で3.1% (10/327例)、プラセボ+NSAI群で0.6% (1/161例) であった。アベマシクリブ+NSAI群において発現した静脈血栓塞栓症に含まれる主な事象は、肺塞栓症3.1% (10/327例、グレード3以上は2.1%)、深部静脈血栓症2.4% (8/327例、グレード3以上は1.2%) であった。アベマシクリブ+NSAI群において重篤な静脈血栓塞栓症を発現した症例は2.8% (9/327例) であった。
3. monarchE試験において、静脈血栓塞栓症はアベマシクリブ+内分泌療法群で2.3% (63/2791例)、内分泌療法群で0.5% (14/2800例) であり、グレード3以上はアベマシクリブ+内分泌療法群で1.2% (33/2791例)、内分泌療法群で0.2% (5/2800例) であった。アベマシクリブ+内分泌療法群において発現した静脈血栓塞栓症に含まれる主な事象は、深部静脈血栓症1.1% (30/2791例、グレード3以上は0.4%)、肺塞栓症0.9% (25/2791例、グレード3以上は0.8%) であった。アベマシクリブ+内分泌療法群において重篤な静脈血栓塞栓症を発現した症例は1.1% (31/2791例) であった。

アベマシクリブの臨床試験において、対照群と比較してアベマシクリブ群で静脈血栓塞栓症の発現頻度が高く、重篤例も認められたことから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- 通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

アベマシクリブによる静脈血栓塞栓症の発現状況は臨床試験において一定の情報得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」に静脈血栓塞栓症における処置について記載し、「11.1 重大な副作用」、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

**【選択理由】**

静脈血栓塞栓症のリスク及び対処法を医療従事者及び患者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。

重要な潜在的リスク	
胚・胎児毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>CDK4及び6の阻害により細胞周期の進行が阻害されることから、アベマシクリブが胎児の発育に悪影響を及ぼす可能性がある。ヒトにおけるエビデンスは無いが、ラットにおいて催奇形性及び胎児体重の減少が認められていることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>実臨床下での妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用頻度は高くはないと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により国内外での知見の収集に努め、妊娠症例が報告された場合は、母体だけでなく出生児の状態についても可能な限り追跡し、定期的な評価を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>胚・胎児毒性のリスクを医療従事者及び患者に対し情報提供することで、安全性の確保を図る。</p>
肝機能障害患者での使用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>肝機能障害がアベマシクリブの薬物動態に及ぼす影響について検討した海外第I相試験（13Y-MC-JPBV試験）において、重度の肝機能障害を有する被験者6例にアベマシクリブ200 mg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。この結果を考慮し、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>実臨床下での肝機能障害患者への使用頻度は高くはないと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害患者での使用のリスクを医療従事者及び患者に対し情報提供することで、安全性の確保を図る。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

参考文献：

Sherr CJ. Cancer Cell Cycles. *Science*. 1996;274(5293):1672-1677. Available at:

<http://science.sciencemag.org/content/274/5293/1672>

Ortega S et al. Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochim Biophys Acta*.

2002;1602(1):73-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11960696>

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査〔間質性肺疾患〕	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b> 本調査は、成人のホルモン受容体陽性かつHER2陰性乳癌患者を対象として、アベマシクリブによる間質性肺疾患のリスク因子を探索することを目的とする。</p> <p><b>【実施計画】</b> 調査対象期間：アベマシクリブ販売開始後、データの集積状況により最大5年間とする。最終解析の時期はデータの集積状況及び間質性肺疾患発現のリスク因子の分布を確認するための進捗報告結果を踏まえて決定する。 データソース：MDV（メディカル・データ・ビジョン）データベース 調査デザイン：コホートデザイン 対象コホート：アベマシクリブを含むレジメンを新たに処方された（アベマシクリブ群）、又はCDK4/6阻害剤の販売開始前後に内分泌療法単剤を処方された（販売前処方：歴史的内分泌療法単剤群、販売後処方：同時的内分泌療法単剤群）成人のホルモン受容体陽性かつHER2陰性乳癌患者 アウトカム定義：間質性肺疾患に該当する傷病コード、処置コード等を組み合わせたアウトカム定義を検討し用いる。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 調査の方法： アベマシクリブによる間質性肺疾患のリスク因子を探索する上で必要なデータの取得が可能で、本調査に必要な症例数の確保が可能と考える MDV データベースを用いて製造販売後データベース調査〔間質性肺疾患〕を実施する。</li> <li>• 調査デザイン： 成人のホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性乳癌患者を対象として、アベマシクリブによる間質性肺疾患のリスク因子を探索する。</li> <li>• 調査対象期間： 本調査に必要な症例数の確保が見込まれる、アベマシクリブ販売開始後より最大5年間で調査対象期間として設定した。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性定期報告時：症例数の集積状況を報告するため</li> <li>• 進捗報告時：アベマシクリブ販売開始後、調査基準に合致する症例数が 1000 例程度集積した時点で、間質性肺疾患発現のリスク因子の分布を確認するための進捗報告を実施する。ただし、症例集積が想定よりも少ない場合は進捗報告の時期を変更する。</li> <li>• 最終報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、一定の症例数が集積された段階で解析を実施し、報告書を作成する。</li> </ul>

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 現状のリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</li> <li>・ 得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断する場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否について検討を行う。</li> </ul>
<p>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を対象とした製造販売後臨床試験 (1) (MONARCH 2 試験)</p>	
	<p>MONARCH 2試験を製造販売承認時より製造販売後臨床試験に切り替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>アベマシクリブ及びフルベストラント併用における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を対象として、アベマシクリブ＋フルベストラント併用投与とプラセボ＋フルベストラントの併用投与を無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) に関して比較する。また、副次目的として、アベマシクリブ及びフルベストラントの併用投与とプラセボ及びフルベストラントの併用投与を安全性及び全生存期間 (overall survival : OS) などに関して比較する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>本試験の実施期間：2014年8月～少なくとも最終OS解析に必要なOSイベントが内分泌療法歴のある患者に約441件認められるまでの期間</p> <p>本試験に組み入れられた症例数：669例 (うち日本人95例) *</p> <p>*内分泌療法歴のある症例数。MONARCH 2試験では、医学的見地及び医学的ニーズから、内分泌療法治療歴のない患者の組み入れを可とし、内分泌療法治療歴のない患者及び内分泌療法治療歴のある患者の両者からなる集団を主要解析対象集団としていたが、治験実施計画書を変更し、内分泌療法治療歴のある患者のみを組み入れ、主要解析に含めることとしている。</p> <p>試験デザイン：本試験は内分泌療法歴を有するホルモン受容体陽性/HER2陰性の局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同第III相試験で、アベマシクリブ＋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及び安全性を比較する。内分泌療法既治療のホルモン受容体陽性/HER2陰性の局所進行又は転移性乳癌患者約630例を2：1の割合でアベマシクリブ＋フルベストラント群又はプラセボ＋フルベストラント群に無作為に割り付ける。卵巣機能抑制による閉経後状態の患者は、治験薬投与期間中は卵巣機能抑制剤の投与を継続する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため</li> <li>・ OSの最終解析時：安全性及び有効性について包括的な検討を行うため</li> </ul> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新たな安全性検討事項に対する医薬品安全性監視活動又はリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul>
<p>ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 (2) (MONARCH 3 試験)</p>	
<p>MONARCH 3 試験を製造販売承認時より製造販売後臨床試験に切り替えて試験を継続する。</p> <p><b>【目的】</b>          ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者において、アベマシクリブと非ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (NSAI) の併用投与とプラセボと NSAI の併用投与を PFS に関して比較する。また、副次目的として、アベマシクリブ及び NSAI の併用投与とプラセボ及び NSAI の併用投与を安全性及び OS などに関して比較する。</p> <p><b>【実施計画】</b>          本試験の実施期間：2014 年 11 月～少なくとも最終 OS 解析に必要な OS イベントが約 315 件認められるまでの期間          本試験に組み入れられた症例数：493 例 (うち日本人 53 例)</p> <p>試験デザイン：本試験は全身治療歴のない閉経後のホルモン受容体陽性/HER2 陰性の局所再発又は転移性乳癌患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同第 III 相試験で、アベマシクリブ+NSAI 併用投与とプラセボ+NSAI 併用投与の有効性及び安全性を比較する。内分泌療法未治療のホルモン受容体陽性/HER2 陰性の局所再発又は転移性乳癌患者約 450 例を 2：1 の割合でアベマシクリブ+NSAI 群又はプラセボ+NSAI 群に無作為に割り付ける。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため</li> <li>・ OS の最終解析時：安全性及び有効性について包括的な検討を行うため</li> </ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b>          節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新たな安全性検討事項に対する医薬品安全性監視活動又はリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。</li> <li>・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul>	
<p>リンパ節転移陽性、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性の再発高リスク早期乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 (monarchE 試験)</p>	
<p>monarchE 試験をホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法の効能・効果の承認事項一部変更承認時より製造販売後臨床試験に切り替えて試験を継続する。</p> <p><b>【目的】</b>          ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期乳癌患者を対象に、invasive disease-free survival (IDFS、STEEP システムによる定義) を指標として、アベマシクリブと術後内分泌療法の併用における有効性を術後内分泌療法単独と比較して評価する。また、副次目的として、アベマシクリブと術後内分泌療法の併用にお</p>	

ける安全性及び OS などに関して比較する。

**【実施計画】**

本試験の実施期間：2017年7月～最終 OS 解析に必要な OS イベント数が認められるまでの期間

本試験のコホート 1 に組み入れられた症例数：5120 例（うち日本人 344 例）

**試験デザイン：**

本試験は、根治的局所治療（術前化学療法又は術後化学療法の有無を問わない）を完了している、再発高リスク、リンパ節転移陽性、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期乳癌患者を対象とする、医師の選択した標準術後内分泌療法単独及びアペマシクリブとの併用の多施設共同、無作為化、非盲検、第 III 相試験である。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- ・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため
- ・ OS の最終解析時：安全性及び有効性について包括的な検討を行うため

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項に対する医薬品安全性監視活動又はリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。
- ・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（医療関係者の方へのお願い ベージニオ錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－）の作成及び配布	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b> 間質性肺疾患の<u>早期発見</u>と適切な治療のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者向け資材（医療関係者の方へのお願い ベージニオ錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－）の作成、並びに各医療機関に対して医薬情報担当者による訪問及び配布</li> <li>• 企業ホームページ及び PMDA ホームページへの掲載</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告書の提出時に<u>間質性肺疾患の発現状況を確認し、</u>リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合は、追加のリスク最小化活動を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
患者向け資材（ベージニオ錠を服用される患者さんへ：間質性肺疾患）の作成及び配布	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b> 間質性肺疾患の<u>早期発見</u>のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 患者向け資材（ベージニオ錠を服用される患者さんへ：間質性肺疾患）の作成、並びに各医療機関に対して医薬情報担当者による訪問及び患者への配布依頼</li> <li>• 企業ホームページ及び PMDA ホームページへの掲載</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告書の提出時に<u>間質性肺疾患の発現状況を確認し、</u>リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合は、追加のリスク最小化活動を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み (2019年 6 月提出)
間質性肺疾患発現状況に関する迅速かつ確実な情報収集	該当なし	市販直後調査終了から 6ヵ月後	終了	終了 (2019 年 12月最 終報告)
製造販売後データベース調査〔間質性肺疾患〕	該当なし	・安全性定期報告時 ・進捗報告時 ・最終報告書作成時	検討中	最終報告書 作成時
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を対象とした製造販売後臨床試験 (1) (MONARCH 2 試験)	669 例 (うち 日本人 95 例) 登録完了	・安全性定期報告時 ・OSの最終解析時	製造販売承認時より継続	治験総括報告書の補遺作成時 (2022年)
ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 (2) (MONARCH 3 試験)	493 例 (うち 日本人 53 例) 登録完了	・安全性定期報告時 ・OSの最終解析時	製造販売承認時より継続	治験総括報告書の補遺作成時 (2022年)
<u>リンパ節転移陽性、ホルモン受容体陽性、HER2陰性の再発高リスク早期乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 (monarchE 試験)</u>	<u>コホート 1 : 5120 例 (うち日本人 344 例) 登録完了</u>	<u>・安全性定期報告時 ・OSの最終解析時</u>	<u>ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法の効能・効果の承認事項一部変更承認時より継続</u>	<u>治験総括報告書の補遺作成時 (2029年予定)</u>

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧  
該当なし

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
安全性速報及び国民（患者）向け資材の作成及び配布	—	終了
間質性肺疾患発現状況に関する迅速かつ確実な情報提供	市販直後調査終了から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（医療関係者の方へのお願いページニオ錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－）の作成及び配布	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（ページニオ錠を服用される患者さんへ：間質性肺疾患）の作成及び配布	安全性定期報告時	実施中
間質性肺疾患発現状況の公開	市販直後調査終了から6ヵ月後	終了