

# 1

## 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ 阻害剤を投与する際の間質性肺疾患に 関する留意点について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①ゲフィチニブ ②エルロチニブ塩酸塩 ③アファチニブマレイン酸塩 ④オシメルチニブメシル酸塩 ⑤ニボルマブ（遺伝子組換え）	①イレッサ錠250（アストラゼネカ） ②タルセバ錠25mg, 同錠100mg, 同錠150mg（中外製薬） ③ジオトリフ錠20mg, 同錠30mg, 同錠40mg, 同錠50mg（日本ベーリンガーインゲルハイム） ④タグリッソ錠40mg, 同錠80mg（アストラゼネカ） ⑤オブジーボ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg（小野薬品工業）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬	
効能・効果	①ゲフィチニブ EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ②エルロチニブ塩酸塩 ○ 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 ○ EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 ○ 治癒切除不能な腺癌（タルセバ錠25mg, 同錠100mgのみ） ③アファチニブマレイン酸塩 EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ④オシメルチニブメシル酸塩 EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ⑤ニボルマブ（遺伝子組換え） 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	

## 1. はじめに

非小細胞肺癌を効能とする上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(以下、「EGFR-TKI」という。)として、ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩及びオシメルチニブメシル酸塩が承認されており、いずれの添付文書においても警告等の項において死亡に至る可能性がある間質性肺疾患に関連する注意喚起がなされています。

また、ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤(以下、「ニボルマブ」という。)については、平成26年7月に悪性黒色腫を効能として承認され、警告等の項で間質性肺疾患に関連する注意喚起を行ってきました。しかしながら、ニボルマブが非小細胞肺癌に対する効能を取得した平成27年12月以降、ニボルマブの前治療歴がある非小細胞肺癌患者に対して、EGFR-TKIを投与した際に、重篤な間質性肺疾患を発現した症例が複数報告されました。今般、厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「PMDA」という。)では、これらの症例について確認し、平成28年7月22日にEGFR-TKIを投与する際の留意点を関係学会等に改めて周知(参考1)参照)しましたので、その内容について紹介します。

## 2. 間質性肺疾患の発生状況について

平成28年7月1日時点で、ニボルマブ前治療歴がある非小細胞肺癌患者に対してEGFR-TKIを投与した際に、重篤な間質性肺疾患を発現した症例が8例報告されており、うち3例の転帰は死亡でした(表1参照)。これらの症例の中には、原疾患が進行し全身状態の悪かった症例、EGFR-TKI投与前に間質性肺疾患の既往や当該疾患を疑わせる所見がみられた症例、ニボルマブのメカニズム等からニボルマブの投与終了後に当該疾患が発現した可能性も考えられる症例もありました。

厚生労働省及びPMDAでは、これらの症例について調査を行いました。現時点では、ニボルマブ投与後にEGFR-TKIを連続的に使用することにより、間質性肺疾患のリスクが増大するかは明らかではありません。

## 3. EGFR-TKI投与時の注意点について

今回集積した間質性肺疾患に係る副作用報告を確認したところ、EGFR-TKI投与前に間質性肺疾患の既往や当該疾患を疑わせる所見がみられていた症例があり、これらの症例では重篤な転帰に至った場合もありました。EGFR-TKIの添付文書には、間質性肺疾患に関する注意点が記載されており(表2参照)、間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者に対するEGFR-TKIの投与は、間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性があることから、慎重投与とされています。EGFR-TKIを投与する場合には、これらの注意点に十分に留意し、投与前に間質性肺疾患又はその既往歴を確認するとともに、投与中は十分な観察を行い、適正使用にご協力いただきますようお願いいたします。

なお、ニボルマブ及びオシメルチニブメシル酸塩については、適正使用のため、製造販売業者が医療関係者向けの資料を作成しており、公益社団法人日本臨床腫瘍学会からも同会会員宛に情報提供がなされていますので、それらもご参照ください(参考2)～4)参照)。

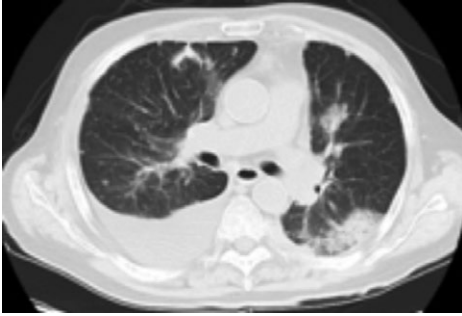
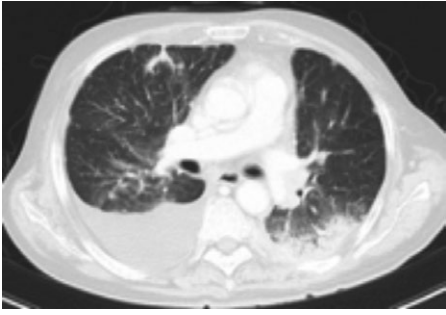
表 1. ニボルマブ投与後にEGFR-TKIを投与して間質性肺疾患を発現した症例のラインリスト（平成28年7月1日時点）

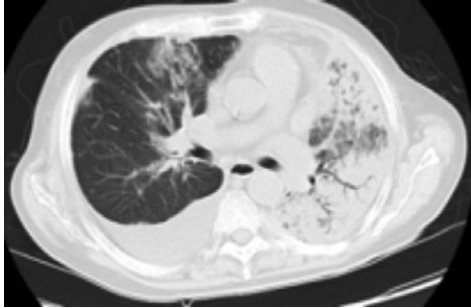
	投与された EGFR-TKI	転帰	判明している前治療歴の概略	間質性肺疾患既往歴
1	ゲフィチニブ	死亡	放射線療法 シスプラチン・ビノレルビン併用 ドセタキセル カルボプラチン・ゲムシタビン併用 ニボルマブ	疑い
2	エルロチニブ塩酸塩	軽快	放射線療法 ニボルマブ	あり
3	オシメルチニブメシル酸塩	死亡	ゲフィチニブ カルボプラチン・ゲムシタビン併用 カルボプラチン・パクリタキセル併用 ドセタキセル テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 アファチニブ ペメトレキセド ゲフィチニブ ニボルマブ	あり
4	オシメルチニブメシル酸塩	回復	ニボルマブ	不明
5	オシメルチニブメシル酸塩	死亡	ゲフィチニブ ペメトレキセド ニボルマブ	疑い
6	オシメルチニブメシル酸塩	軽快	エルロチニブ・ベバシズマブ併用 カルボプラチン・ペメトレキセド併用 アファチニブ ニボルマブ	なし
7	オシメルチニブメシル酸塩	軽快	ニボルマブ	なし
8	オシメルチニブメシル酸塩	未回復	ニボルマブ	なし

表 2. EGFR-TKIの添付文書における間質性肺疾患関連の注意点

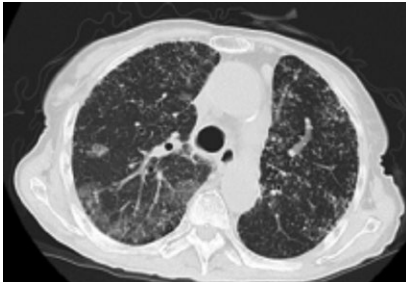
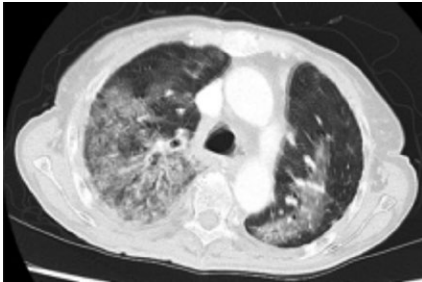
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ EGFR-TKI の投与開始前には、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。</li> <li>○ EGFR-TKI の投与期間中は、間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難，咳嗽，発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等，観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>)，動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)，肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO<sub>2</sub>)，肺拡散能力 (DLco) 等の検査を行うこと。</li> <li>○ 異常が認められた場合には投与を中止し，ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。</li> <li>○ 治療開始前に，患者又はその家族に EGFR-TKI の危険性，特に，間質性肺疾患の初期症状，死亡に至った症例があること等に関する情報を十分説明し，患者に対して，初期症状があらわれた場合には，速やかに医療機関を受診するよう指導すること。</li> </ul>
---

## 4. 症例の概要

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	男 60代	EGFR T790M 変異陽性の非 小細胞肺癌 [腺癌, stage IV] (肝機能障害)	オシメルチ ニブメシル 酸塩 80mg 7日間	<p>間質性肺疾患 既往歴：アファチニブ投与時における薬剤性肺障害，間質性肺疾患の疑い，喫煙歴：無 肺葉切除術による治療歴：有，酸素療法：有（1-2L/分），投与前PS=1，投与前Alb：2.3g/dL</p> <p>投与約17年前 左下葉の肺葉切除術施行。 投与約13年前- ゲフィチニブ（1次治療）投与後，化学療法（2-5次治療） 約2年前 施行。 投与約1年前 アファチニブ（6次治療）投与中，薬剤性肺障害を認め，投与中止。ステロイド治療にて軽快。 化学療法，ゲフィチニブ，その後ニボルマブ（9次治療）による治療実施。 [画像所見] 胸部CT：アファチニブ投与時，両肺野に斑状の陰影が出現。</p> <p>投与31日前 疾患進行を認め，ニボルマブ投与中止。 [画像所見] 胸部X線：肺癌の陰影は悪化傾向。</p> <p>投与17日前 発熱と倦怠感で受診，呼吸不全を伴い肺炎の診断で入院。 抗菌薬治療にて解熱し，呼吸症状や炎症所見はいずれも軽快。 [画像所見]</p>  <p>胸部CT：肺癌による両肺多発結節影，癌性リンパ管症と思われるすりガラス影，浸潤影，胸水などを認めており，肺炎のみならず原疾患たる肺癌による陰影を認めた。治療後，胸部（単純）X線でも一定の改善が認められた。 [画像所見]</p> <p>投与8日前</p>  <p>胸部CT：左下肺主体に気管支透亮像を伴う濃厚な浸潤影，両肺の無数の多発結節影，右優位の両側胸水。</p> <p>投与5日前 再度発熱出現。肺炎として抗菌薬治療の再開。その後解熱し，炎症所見も低下したが，一方で，肝転移による腹痛の悪化，癌性胸水や腹膜播種による腹水も増加し，総じて肺癌は急速に悪化。肝生検にてEx19delおよびT790M変異陽性判明。 [画像所見] 胸部X線：左肺主体の陰影残存。多発肺病変。</p> <p>投与3日前 [画像所見] 胸部X線：両肺多発結節影，左中下肺野浸潤影，右胸水。</p> <p>投与開始日 10次治療としてオシメルチニブ（80mg/日）投与開始。 投与開始後 胸腹水で体重が3kg以上増加していたが，投与開始後，体重は減少。</p>

			<p>投与5日目 [画像所見] 胸部X線：多発する結節影はやや縮小，左中下肺野の浸潤影拡大，右胸水。</p> <p>投与8日目 (投与中止日) CTを含めた再評価実施。薬剤を含めた非感染性疾患も考慮してオシメルチニブ中止（最終投与は投与7日目迄）。呼吸状態は1-2L前後の酸素療法でかわらず，発熱もなく，病状としては安定していたため，オシメルチニブ中止と抗菌薬の変更，および肺水腫に対する利尿剤投与の追加。</p> <p>[画像所見]</p>  <p>胸部CT：左肺全体に浸潤影拡大，右上葉の一部にすりガラス影拡大。心嚢水有，胸水変わらず。両肺の多発結節影著しい縮小。</p> <p>胸部X線：左肺全体の浸潤影に拡大，右上葉の一部浸潤影。両肺の結節影は著しい縮小。胸水変わらず，心嚢水出現。</p> <p>中止2日後 日中特に症状はなく，呼吸状態変化なし。</p> <p>中止3日後 未明より呼吸困難の訴えあり，呼吸状態悪化。高流量酸素療法，ステロイドパルス（メチルプレドニゾロン1g/日）開始。夕方より心室性不整脈頻発，呼吸状態さらに悪化。</p> <p>[画像所見] 胸部X線：全肺野の浸潤影，両側に胸水疑い。両肺びまん性の浸潤影と炎症反応の上昇が認められた。</p> <p>中止4日後 早朝死亡。剖検実施：無</p>
併用薬：トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤，エトドラク			

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 80代	EGFRT790M 変異陽性の非 小細胞肺癌 (甲状腺腫，高 血圧，2型糖 尿病，狭心症)	オシメルチ ニブメシル 酸塩 80mg 11日間	<p><b>間質性肺疾患</b></p> <p>既往歴：胃手術，胃癌，喫煙歴：無 肺手術（左下葉切除+舌区部分切除）と全脳照射の治療歴：有，投与前PS=1，投与前Alb：3.0g/dL</p> <p>投与1年8ヶ月前 非小細胞肺癌（左下葉肺腺癌StageⅢA（T2N2M0））と診断。 投与1年7ヶ月前 左下葉切除+舌区部分切除。高齢のため，追加治療なし。 投与1年2ヶ月前 [画像所見] PET CT：再発確認（肺門部縦隔リンパ節転移）。 投与1年2ヶ月前-5ヶ月前 ゲフィチニブ投与（効果：PR傾向）。 投与4ヶ月前-56日前 ペメトレキセド投与（効果：SD）。 投与58日前-29日前 ニボルマブ投与（3mg/kg）。 投与50日前頃 患者訴え（顔がひきつる）により，頭部MRI施行，多発脳転移を認める。 投与44日前-21日前 全脳照射施行。 投与10日前 肺内転移に対し気管支鏡検査を施行。T790M変異：有 画像にて間質性肺炎の指摘，気管支鏡検査の生検結果より肺胞Ⅱ型上皮腫大・増大があったが明らかなILD所見は確認できず，ILDとは判断していない。</p>

				<p>[画像所見]</p>  <p>胸部CT：Interstitial pneumonia</p> <p>投与開始日 4次治療としてオシメルチニブ80mg/日投与開始。</p> <p>投与4日目 息切れあり，酸素1L/分投与開始。</p> <p>投与9日目 D-ダイマー上昇，播種性血管内凝固症候群の前段階を疑いへバリリン投与。血管造影検査：塞栓なし。</p> <p>投与10日目 酸素3L/分に増量。</p> <p>投与12日目 間質性肺炎と診断，オシメルチニブ中止（最終投与は投与11日目迄）。</p> <p>[画像所見]</p>  <p>胸部X線：陰影あり。</p> <p>胸部CT：肺癌縮小傾向，すりガラス影認める。</p> <p>中止1-3日後 ステロイドパルス施行（メチルプレドニゾン1000mg×3日間）。</p> <p>中止4日後 プレドニゾン投与（40mg），呼吸苦出現。</p> <p>酸素15L/分投与。</p> <p>中止5日後 死亡。剖検実施：無</p> <p>併用薬：ロサルタンカリウム，ボグリボース，ニコランジル，ベタメタゾン，ボノプラザンフマル酸塩，ツロブテロール，エトドラク，補中益気湯，ロキソプロフェンナトリウム水和物</p>
--	--	--	--	--

## 5. 副作用報告への協力をお願い

現時点では、ニボルマブ投与後にEGFR-TKIを連続的に使用することにより、間質性肺疾患のリスクが増大するかは明らかではありませんが、厚生労働省及びPMDAは、このような使用に関する安全性を今後も注視していきたいと考えています。EGFR-TKI投与後に間質性肺疾患が現れた場合には、当該患者のニボルマブ等の前治療歴も含めた副作用情報の収集にご協力いただきますようお願いいたします。

<参考>

- 1) 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤を投与する際の間質性肺疾患に関する留意点について（依頼）（平成28年7月22日付け薬生安発0722第3号，第4号）
- 2) アストラゼネカ株式会社関連サイト：アストラゼネカ医療関係者向け情報サイト-MediChannel-  
<http://med.astrazeneca.co.jp/safety/TAG.html>
- 3) 小野薬品工業株式会社 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社関連サイト：オプジーボ.jp  
<https://www.opdivo.jp>
- 4) 公益社団法人日本臨床腫瘍学会：ニボルマブ（オプジーボ®）投与後にEGFR-TKIを使用した患者に発生した間質性肺疾患について  
<http://www.jsmo.or.jp/news/jsmo/20160713.html>