

間質性肺疾患(第5版)

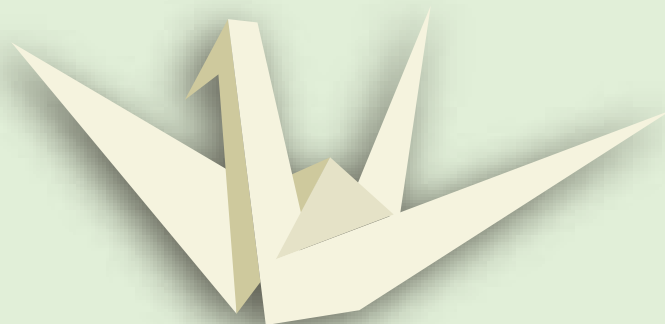
監 修

弦間 昭彦

日本医科大学内科学講座
(呼吸器・感染・腫瘍部門)

ヒト型抗EGFR(上皮細胞増殖因子受容体)モノクローナル抗体製剤
パニツムマブ(製品名:ベクティビックス)は、KRAS 遺伝子野生型の
治癒切除不能な進行再発の結腸・直腸癌*に対して抗腫瘍作用を発揮
しますが、パニツムマブ投与による間質性肺疾患が副作用として報告
されており、死亡に至った症例もあるため、十分な配慮が必要といえます。
そこで本冊子では、パニツムマブ投与による治療時における間質性肺
疾患に対する治療法と患者指導のポイントについて、Q&A形式で紹介
します。

*RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を
行うこと。



◆ パニツムマブ及び本資料に記載された
薬剤の使用に際しては各薬剤の電子添文
をご参照ください。

間質性肺疾患(第5版)

ヒト型抗EGFR(上皮細胞増殖因子受容体)モノクローナル抗体製剤パニツムマブ(製品名:ベクティビックス)は、KRAS 遺伝子野生型の治療切除不能な進行再発の結腸・直腸癌*に対して抗腫瘍作用を発揮しますが、承認時までの国際共同試験を含む化学療法併用臨床試験において、化学療法とパニツムマブの併用群で、4例(FOLFOX4と本剤併用群にて585例中2例、FOLFIRIと本剤併用群にて587例中2例)の間質性肺疾患が副作用として報告されており、死亡にまで至った症例もあります。

国内における特定使用成績調査最終集計では、国内でのパニツムマブ単独投与1,254例中16例(1.3%)、パニツムマブ併用投与1,831例中23例(1.3%)で副作用として間質性肺疾患が発現しており、なかには死亡に至った症例もあるため、十分な配慮が必要といえます。間質性肺疾患は、早期に発見し治療することが重要です。息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱等の症状があらわれた場合には、すぐに連絡・受診する等の患者指導が大切で、そのためには医師のみならず看護師、薬剤師等の連携が必須です。

そこで本冊子では、パニツムマブ投与による治療時における間質性肺疾患に対する治療法と患者指導のポイントについて、Q&A形式で紹介します。

*RAS(KRAS 及び NRAS)遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。

目次

患者指導

Q-1 患者さんへの指導のポイントは?	2
---------------------	---

特徴

Q-2 パニツムマブ投与中に発現した間質性肺疾患の特徴は?	3
Q-3 どのような患者に発症しやすいか?	4

モニタリング

Q-4 間質性肺疾患を重症化させないためには?	5
Q-5 間質性肺疾患を発見するために、画像撮影はどのタイミングで行うべきか?	6
Q-6 呼吸器専門医へのコンサルトのタイミングは?	6
Q-7 胸部 CT 所見で注意するポイントは?	6

治療法

Q-8 間質性肺疾患の治療方法は?	7
-------------------	---

参考資料 間質性肺疾患の診断フローチャート	7
-----------------------	---

参考資料 症例概要	8
-----------	---



Q-1

患者指導

患者さんへの指導のポイントは？

Answer

間質性肺疾患の症状を、患者さんや家族に事前に伝えておき、
症状があらわれたらすぐに連絡・受診するように指導します。

- 間質性肺疾患の特徴の一つとして、急性に進行することが挙げられます。
そのため、間質性肺疾患について、あらかじめ患者さんを適切に指導し、早期に発見できるようにすることが重要となります。
- 患者さんに説明すべき内容は、次の通りです。

間質性肺疾患に関して説明すべき内容

1. 間質性肺疾患の発現の可能性と危険因子の説明
2. 重篤化する可能性
3. 具体的症状と早期発見の必要性

弦間昭彦

- 患者さんに説明すべき間質性肺疾患の主な症状は、次の通りです。

間質性肺疾患の主な症状

- ・痰を伴わない咳（空咳）
- ・息切れ・呼吸困難
- ・発熱

弦間昭彦

- 患者さんだけではなく、家族にもしっかり伝えておくことが大切です。
症状発症時の連絡先を明確化することも大切です。

⇒ Q2 (p.3)

パニツムマブ投与中の間質性肺疾患の特徴

⇒ Q3 (p.4)

発現の危険因子

⇒ Q4 (p.5)

早期発見の必要性



特徴

Q-2

特徴

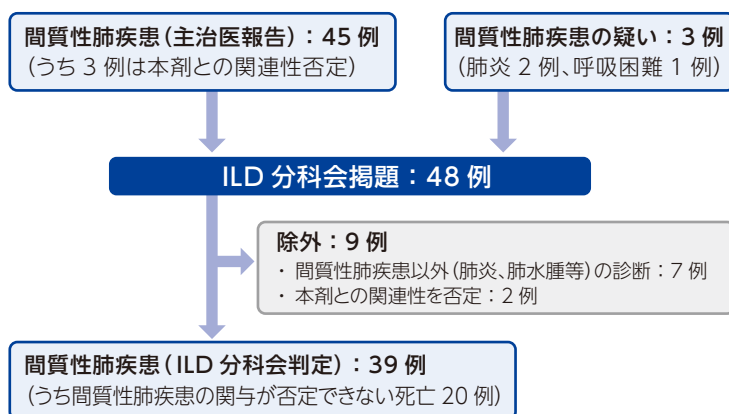
パニツムマブ投与中に発現した間質性肺疾患の特徴は？

Answer

現在のところ、次のような特徴が考えられています。

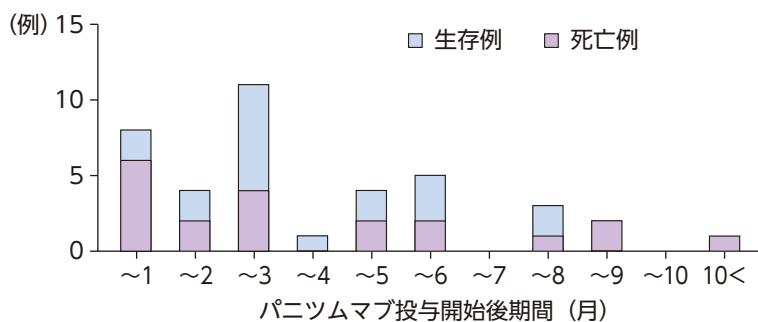
- ・発現頻度は1.3%、死亡率は0.6%です。
- ・パニツムマブ投与開始後、どの時期でも発現します。
- ・CT画像上及び臨床上、パニツムマブのみにみられる特徴的な所見はありませんが、他のEGFR阻害薬と同様、びまん性肺胞障害型の間質性肺疾患を起こすことがあり、死亡につながる場合があります。

- 全例調査症例において、ILD分科会にてパニツムマブ投与との関連が否定できない間質性肺疾患と判定された39例について以下に示します。



- 発現頻度は1.3%(3,085例中39例)で、単独投与群で1.3%(1,254例中16例)、併用投与群で1.3%(1,831例中23例)でした。
- 間質性肺疾患による死亡率は0.6%(3,085例中20例)でした^{注)}。
- 間質性肺疾患の発現時期には、一定の傾向はみられませんでした。

間質性肺疾患の発現時期（ILD分科会判定）



ベクティビックス特定使用成績調査最終集計

ILD分科会

専門医で構成する外部評価委員会、製造販売後における間質性肺疾患 (ILD) の発現状況を正確に評価し、適切な安全対策が実施できるよう、主治医報告による間質性肺疾患症例のみでなく、呼吸困難や呼吸不全等の間質性肺疾患の疑いがある症例についても詳細調査を実施し、ILD分科会にて、臨床所見及び胸部画像所見をもとに症例ごとの評価・検討を実施しています。

⇒症例概要 (p.8～10)

パニツムマブ投与との関連が否定できない間質性肺疾患症例3例の症例概要を提示します。

注) 間質性肺疾患発現症例のうち3例については、主治医は原病死と報告しましたが、ILD分科会にて「死亡に間質性肺疾患が関与していることが否定できない」と評価されたため、当該集計に含めてあります。

(参考) 主治医報告に基づく間質性肺疾患の発現状況
発現頻度1.4% (3,085例中42例)、単独投与群1.4% (1,254例中17例)、併用投与群1.4% (1,837例中25例)、死亡率0.5% (3,085例中15例)

- 画像パターンについて、CT画像上及び臨床上、パニツムマブのみにみられる特徴的な所見はありません。類薬(セツキシマブ)やEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(ゲフィニチブ、エルロチニブ)と同様に、びまん性肺胞障害型の間質性肺疾患を起こすことがあり、死亡につながる可能性があります。

びまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage: DAD)
過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonia: HP)
器質化肺炎(organizing pneumonia: OP)

間質性肺疾患の画像パターン別発現時期 (ILD 分科会判定)

画像パターン	総数	～1ヵ月	～2ヵ月	～3ヵ月	～4ヵ月	～5ヵ月	～6ヵ月	～7ヵ月	～8ヵ月	～9ヵ月	～10ヵ月	10ヵ月～
びまん性肺胞障害	18(15)	4(4)	1(1)	6(4)	1(0)	2(2)	2(2)	—	1(1)	—	—	1(1)
過敏性肺炎	9(1)	1(0)	1(1)	3(0)	—	1(0)	1(0)	—	2(0)	—	—	—
器質化肺炎	8(1)	1(0)	2(0)	2(0)	—	1(0)	1(0)	—	—	1(1)	—	—
評価不能	4(3)	2(2)	—	—	—	—	1(0)	—	—	1(1)	—	—
総数	39(20)	8(6)	4(2)	11(4)	1(0)	4(2)	5(2)	0(0)	3(1)	2(2)	0(0)	1(1)

()内は死亡例数を示す。最終転帰時の画像パターンにて集計。

ベクティビックス特定使用成績調査最終集計

Q-3 特徴

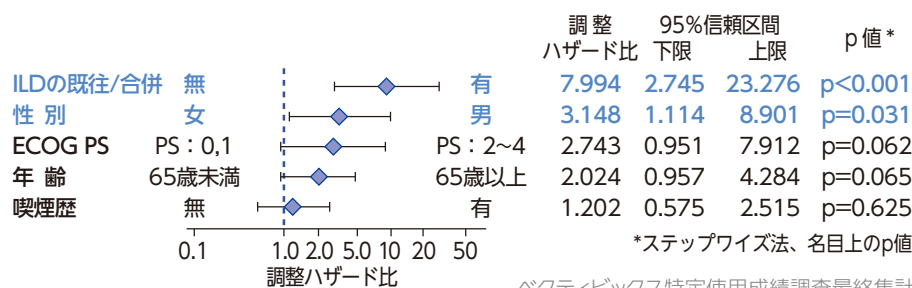
どのような患者に発症しやすいか？

Answer

間質性肺疾患の既往/合併、男性、患者状態不良、高齢が発現リスクとなる可能性があります。

- 間質性肺疾患発現に影響を及ぼす背景要因について、Cox比例ハザードモデルによる多変量解析を実施し、探索的検討を行いました(説明因子:性別、年齢、Performance Status (PS)、ILDの既往/合併、前治療歴、併用治療薬、喫煙歴)。その結果、ILDの既往/合併(有)、男性、患者状態不良(PS 2以上)、高齢(65歳以上)が危険因子となる可能性が示唆されました。これらはEGFRチロシンキナーゼ阻害剤で報告されている因子とほぼ同様であると考えられました。

多変量解析結果 (ILD 分科会判定)



ベクティビックス特定使用成績調査最終集計

- 間質性肺疾患の既往・合併症があると発症リスクが高くなると考えられており、間質性肺炎、肺線維症の患者又はその既往症がある患者に対し、パニツムマブは慎重投与になっています。

調査で得られたデータの範囲や精度、登録された症例の特徴などに応じて、判明する事柄には限界があります。本解析における限界は以下のとおりです。

- ・ 全例調査は間質性肺疾患発現リスク因子の特定を目的とした調査ではない。
- ・ 背景因子に不明がある774例(うち、喫煙歴不明773例)を解析対象から除外した。
- ・ 候補にならなかった因子の影響は考慮されていない。
- ・ 前治療としてセツキシマブが投与されILDを起こさなかった症例は選択バイアスとなるため、前治療歴はリスク因子と判断されなかった。

Q - 4
モニタリング

間質性肺疾患を重症化させないためには？

Answer

早期発見が重要です。

また、間質性肺疾患が疑われる場合、

速やかに呼吸器専門医にコンサルトすることが重要です。

- 早期発見のためには、患者指導と十分な観察が重要です。
- 間質性肺疾患が疑われる場合、速やかに呼吸器専門医にコンサルトすることが重要です。
- 間質性肺炎は急速に進行するため、重症例では、検査結果を待たずに治療を開始します。

⇒ Q1 (p.2)

患者指導

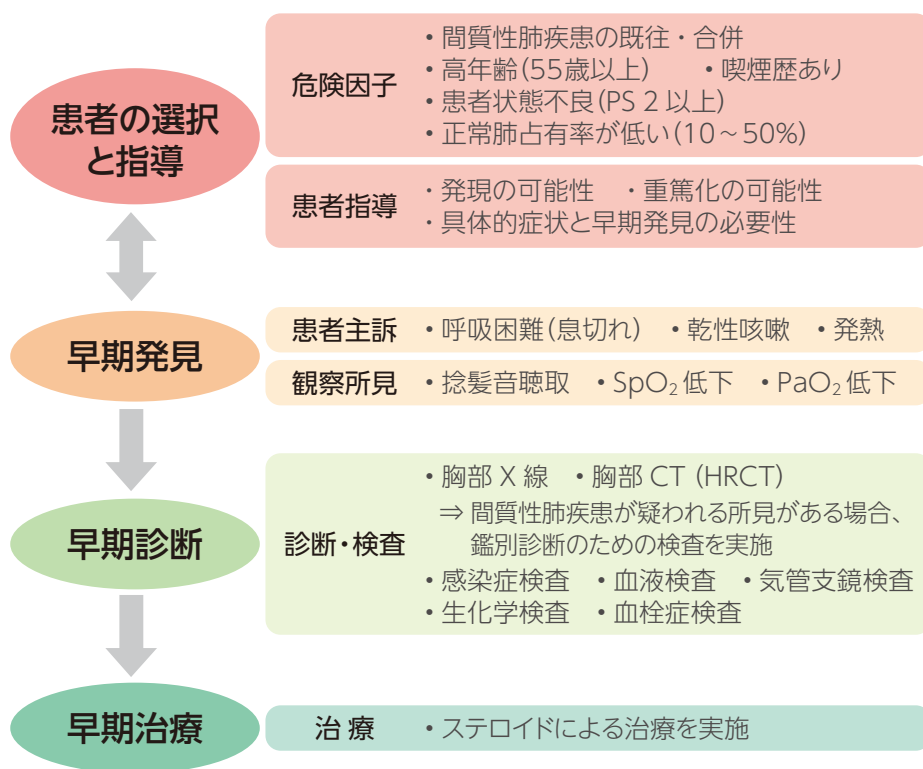
⇒ Q2 (p.3)

発現の危険因子

⇒ Q6 (p.6)

呼吸器専門医へのコンサルト

⇒ 診断フローチャート (p.7)



SpO₂ 低下、PaO₂ 低下

パルスオキシメータにより測定される経皮的動脈血酸素飽和度 SpO₂ や、動脈血酸素分圧 PaO₂ は呼吸状態を表す代表的パラメータです。正常値は、SpO₂ で 96～99%、PaO₂ は 90～110mmHg です。SpO₂ で 95% 以下、PaO₂ で 90mmHg 未満では、酸素吸入や人工呼吸管理等の何らかの介入が必要とされ、SpO₂ で 90%、PaO₂ で 60mmHg を切ると呼吸不全状態です。

弦間昭彦

Q - 5

モニタリング

間質性肺疾患を発見するために、
画像撮影はどのタイミングで行うべきか？

Answer

パニツムマブ投薬前の肺転移の有無の確認時、パニツムマブの効果判定時、
間質性肺疾患を疑う症状や所見があらわれた時の撮影が推奨されます。

- 画像撮影を実施するタイミングは次の時期が推奨されます。

画像撮影のタイミング

- ・ パニツムマブ投薬前に、肺への転移を確認する時
その際に間質性肺疾患の既往・合併の有無を確認することも大切です。
- ・ パニツムマブの効果判定時
新たな陰影がないか確認します。
- ・ 呼吸器症状（息切れ、呼吸困難）などの間質性肺疾患を疑う症状や所見があらわれた時

弦間昭彦

⇒ Q2 (p.3)

発現時期

Q - 6

モニタリング

呼吸器専門医へのコンサルトのタイミングは？

Answer

間質性肺疾患の既往がある場合や
間質性肺疾患が疑われる症状や画像上の所見が出現した時は、
速やかに呼吸器専門医にコンサルトします。

- 間質性肺疾患のほとんどが急速に進行し、診断が困難な症例も少なくないので、早期に呼吸器専門医に相談するようにします。
- 特に間質性肺疾患の既往をはじめとする危険因子のある患者では、撮影のタイミングで日頃からコンサルトすることも大切です。

⇒ Q2 (p.3)

発現時期

⇒ Q2 (p.3)

発現の危険因子

Q - 7

モニタリング

胸部CT所見で注意するポイントは？

Answer

呼吸器専門医や画像診断専門医のCT読影所見に
「すりガラス影」「網状影」「線維化像」等の記載がある場合は、
間質性肺疾患の可能性があるので、確認が必要です。

- 具体的な間質性肺疾患の画像所見に関しては、症例概要(p.8～10)をご参照ください。

⇒ Q5 (本ページ)

画像撮影実施のタイミング

Q-8 治療法

間質性肺疾患の治療方法は？

Answer

パニツムマブの投与を中止し、ステロイドによる治療を行います。
必要に応じて呼吸管理を行います。

- 間質性肺疾患の診断フローチャートに従って、診断します。
- 間質性肺疾患を疑う症状があらわれた時点で、本剤の投与を中止します。
- 感染症による肺炎の可能性が否定できない場合には、抗生物質を投与します。
- ステロイドによる治療の際の投与例は、次の通りです。

〔軽症の場合の治療例〕

- ・ プレドニゾロン換算で1日0.5～1mg/kg、4週間投与後、漸減。

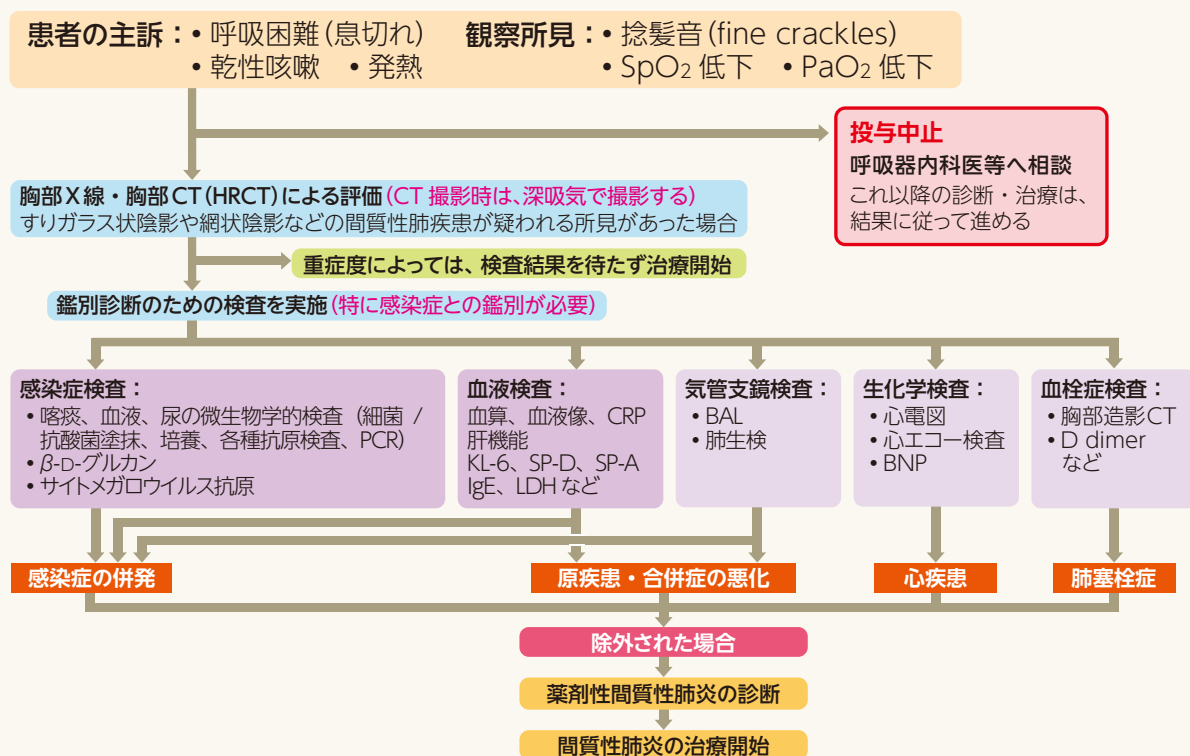
〔重症の場合の治療例〕

- ・ メチルプレドニゾロンによるパルス療法：
 - ①メチルプレドニゾロン1日1,000mgの点滴投与を3日継続。
 - ②その後、プレドニゾロン換算で1日40～60mgで維持。
- ・ 症状に応じて、パルス療法(①と②)を反復。

- 重篤な呼吸困難時には、薬物療法に加え、酸素投与や人工呼吸管理などの呼吸管理を行います。

⇒ 診断フローチャート
(本ページ)

〔参考資料〕 間質性肺疾患の診断フローチャート

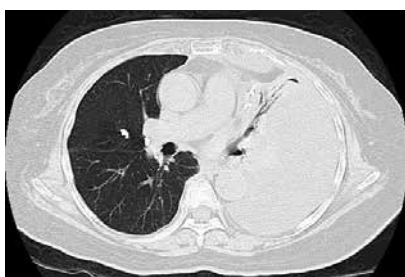


ベクティビックス 適正使用ガイド

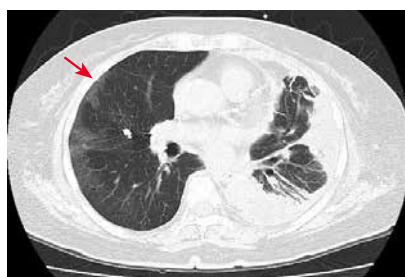
【参考資料】 症例概要

症例概要 (1)								
報告事象名	間質性肺炎							
性別、年齢	女性、60 歳代							
原疾患	直腸癌 (切除後)							
合併症	肺転移、癌性胸膜炎							
既往歴	なし、左肺上葉部分切除							
喫煙歴	なし							
本剤総投与回数	1 回							
有害事象発現までの時間	本剤投与開始から 4 日							
症状経過								
本剤投与開始 7 日前 本剤初回投与日 本剤投与開始 2 日目 3 日目 4 日目 6 日目 7 日目 8 日目 12 日目 20 日目 35 日目	本剤投与直前の ECOG PS : 1 <前治療のレジメン> 1 回目 : FOLFOX、UFT 2 回目 : FOLFOX (ベクティビックス投与開始前約 6 ヶ月間) 左季肋部の痛みあり。CRP 14 mg/dL と上昇。 本剤 1 回目単独投与 (最終投与)。酸素 (2 L) 投与。 癌性胸膜炎による痛みあり。 癌性胸膜炎の痛み止めとして、 ロキソプロフェンナトリウム (60 mg/回、疼痛時) 投与。 CT による薬剤性肺炎指摘。本剤中止。 上記症状に対し、ステロイドパルス療法施行。 息切れ、呼吸困難の自覚あり。発熱はなし。夜間、横になると咳が出る。 癌性胸膜炎の痛み止めとして、オキシコドン塩酸塩水和物 (20 mg/日) 投与開始。 午前、呼吸困難、倦怠感あり。時々空咳し、苦しそう。 呼吸器科により、間質性肺炎と診断される。酸素 (2 L) 投与。 呼吸状態増悪のため、ICU 入室。 挿管、人工呼吸開始。その後、再度ステロイドパルス療法施行。 病勢の増悪あり。血漿交換するも改善なし。 間質性肺炎悪化のため、死亡。							
検査名	単位	本剤投与開始 4 日前	本剤投与開始から					
			4 日目	5 日目	7 日目	11 日目	13 日目	20 日目
KL-6	U/mL			289	583	1637		
SP-D	ng/mL				206			
β-D グルカン	pg/mL				< 6.0		< 6.0	
白血球数	1000/μL	8.19	8.06	9.20			12.42	9.34
好中球	%	71.5	63.2	69.7			79.1	91.3
リンパ球	%	17.0	21.3	17.2				5.3
LDH	IU/L	197	310	355			683	586
CRP	mg/dL	16.26	9.97				19.76	5.03
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム、オキシコドン塩酸塩水和物、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤							

本剤投与開始 7 日前



本剤投与開始 4 日目



本剤投与開始 19 日目



《ILD 分科会コメント》

本剤投与開始 7 日前の CT では転移のみみられる。

本剤投与開始 4 日目の CT では、右側肺に斑状すりガラス陰影(写真矢印部分) 左側は胸水の圧排があり陰影はみられない。

本剤投与開始 7 日目の CT では陰影が急速に増悪し、19 日目の CT ではすりガラス陰影が両側に広範に広がっている。牽引性気管支拡張を伴う、典型的な DAD 型の薬剤性肺障害の画像所見である。臨床的にも他に要因がなく、薬剤性肺障害と考えられる。

死因: 間質性肺炎

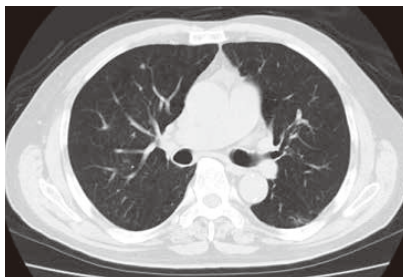
ベクティビックス特定使用成績調査最終集計

症例概要 (2)	
報告事象名	間質性肺炎
性別、年齢	男性、70 歳代
原疾患	結腸癌(切除後)
合併症	多発肺転移、局所転移、気管支喘息、高血圧症
既往歴	FOLFIRI による間質性肺疾患、ARDS
喫煙歴	過去にあり
本剤総投与回数	10 回
有害事象発現までの時間	本剤投与開始から 173 日
症状経過	
本剤投与開始 437 日前	FOLFIRI 投与時に間質性肺疾患、ARDS 発症(本剤投与開始時点で治療なし)。
本剤初回投与日	本剤投与直前の ECOG PS : 1
本剤投与開始 148 日目	本剤(1 回目)単独投与開始。
171 日目	本剤(10 回目)投与(最終投与)。
173 日目	呼吸困難出現。
174 日目	右上葉に間質陰影。間質性肺炎再燃(KL-6 増加:489U/mL)で入院。
175 日目	酸素化低下、ステロイドパルス療法開始。O ₂ 投与。間質性肺炎のため、本剤中止。
179 日目	酸素化さらに悪化。人工呼吸器管理は導入せず。O ₂ 投与。
	O ₂ 投与。
	多臓器不全状態で死亡(死因:間質性肺炎)。
臨床検査値 (投与 173 日目)	喀痰培養: <i>Staphylococcus aureus</i> 血小板数: $15.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、LDH: 293 IU/L、PaCO ₂ : 28.3、 PaO ₂ : 64.0、SpO ₂ : 92.1%、CRP: 3.74mg/dL、体温: 36.7℃
併用薬	アムロジピンベシル酸塩、ツロブテロール

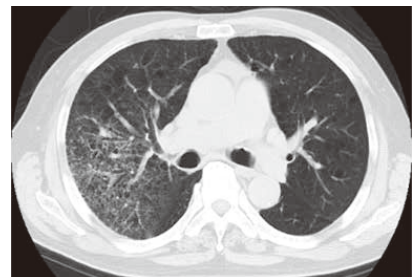
本剤投与開始 442 日前
(FOLFIRI による ARDS 発現時)



本剤投与開始 67 日前



本剤投与開始 173 日目



ベクティビックス特定使用成績調査最終集計

《ILD 分科会コメント》

本剤投与開始 442 日前 CT:右側優位のすりガラス陰影がみられる。ベースに肺気腫、間質性的変化(下肺の線維化)もみられる。

本剤投与 67 日前 CT では、すりガラス陰影は消失している。

本剤投与開始 173 日目 CT:全体にすりガラス陰影が出現し、DAD パターンと考えられる。

症例概要 (3)

報告事象名	間質性肺炎
性別、年齢	男性、60歳代
原疾患	結腸癌(切除なし)
合併症	多発肺転移、骨転移、リンパ節転移、左水腎症、癌性疼痛
既往歴	なし
喫煙歴	あり
本剤総投与回数	3回
有害事象発現までの時間	本剤投与開始から64日

症状経過

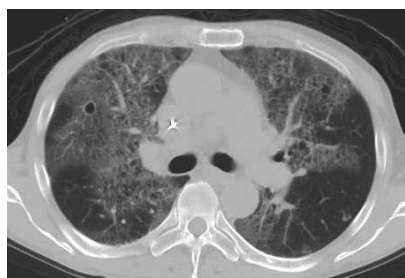
本剤初回投与日	前治療のレジメン：FOLFOX、CPT-11
本剤投与開始 50 日目	本剤投与直前の ECOG PS：2
61 日目	本剤(1回目)単独投与開始。
64 日目	本剤(3回目)投与(最終投与)。 午後、38～39℃台の発熱、呼吸困難出現するも、来院されず。 37℃台の発熱だが、息切れ、咳、呼吸困難、CRP 29.82と高値であり、CTにて間質性肺炎疑い入院 (PM2:27)。Room air で SpO ₂ 69%、O ₂ 4 L で SpO ₂ 93%。PM10:00 呼吸状態悪化傾向(O ₂ 8L、SpO ₂ 97%)であり、ステロイドパルス(メチルプレドニゾロン 1000 mg)を開始した。間質性肺炎発現のため本剤投与中止。
65 日目	メチルプレドニゾロン 1000 mg、CRP 26.94、胸部 XP 上、改善なし。 O ₂ 8L、SpO ₂ 100%と自覚症状は改善傾向。
66 日目	メチルプレドニゾロン 1000 mg、CRP 15.25、O ₂ 6 L、SpO ₂ 98%に改善。 胸部 XP 上、やや改善。
67 日目	プレドニゾロン 60mg 開始(2週間継続)。O ₂ 4 L、SpO ₂ 99%
68 日目	O ₂ 4 L、SpO ₂ 100%、CRP 3.30、胸部 XP 上、少しずつ改善。
69 日目	咳ほとんど消失。O ₂ 4 L、SpO ₂ 99～100%
71 日目	CRP 1.19、胸部 XP 上、更に改善。
74 日目	O ₂ 1 L、SpO ₂ 100%、CRP 0.27。本人の症状は回復。
75 日目	Room air で SpO ₂ 98%。
79 日目	病勢の増悪あり。間質性肺炎軽快(CT上 著明に改善)。
80 日目	プレドニゾロン 50mg に減量、間質性肺炎悪化なし。
87 日目	プレドニゾロン 40mg に減量、間質性肺炎悪化なし。
90 日目	退院となる。

検査名	単位	初回投与日	本剤投与開始から					
			64 日目	65 日目	72 日目	86 日目	89 日目	115 日目
KL-6	U/mL		658		793	521		389
SP-D	ng/mL		171					34.5
β-D グルカン	pg/mL		2.7					
白血球数	1000/μL	9.2	10.3	8.0	11.2	10.1	11.2	
好中球(桿状核)	%	8.9	24.0	20.8	7.1	10.3	12.6	
好中球(分葉核)	%	70.6	68.0	77.3	87.9	72.2	66.0	
リンパ球	%	10.7	5.0	1.9	2.0	13.4	17.5	
CRP	mg/dL	1.57	29.82	26.94	0.69	0.49	0.39	
併用薬	オキシコドン塩酸塩水和物、吉草酸ベタメタゾン、白色ワセリン							

本剤投与開始 89 日前



本剤投与開始 64 日目
(間質性肺炎発現日)



本剤投与開始 79 日目
(回復)



《ILD 分科会コメント》

本剤投与開始 89 日前 CT：間質性肺炎はなし。

本剤投与開始 64 日目 CT：両側性上肺野優位にすりガラス陰影が出現。ベースに肺気腫がある。
牽引性気管支拡張はなく、HP パターンである。β-D グルカン低値のため、ニューモシスティス肺炎ではなく、薬剤性と考えられる。

本剤投与開始 79 日目 CT：すりガラス陰影が消失している。

ベクティビックス特定使用成績調査最終集計



武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号